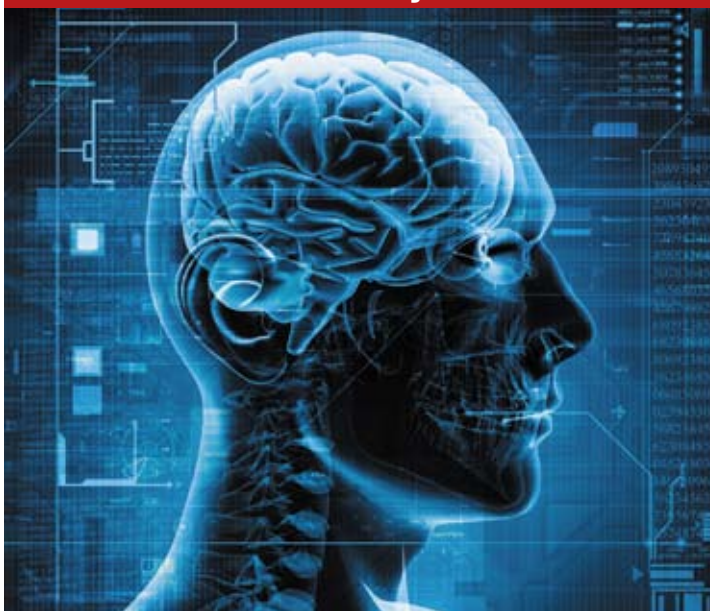


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 5 2013

Симпозиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Терапия инсомнии
- Боль в спине
- Пневмококковый менингит
- Травма спинного мозга

Коллоквиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Атопический дерматит и пищевая аллергия
- Местная терапия псориаза
- Ангииты кожи
- Эндотоксинемия в патогенезе псориаза
- Экзема

Страничка педиатра

- Ночной энурез у детей • Болевой синдром грудного отдела позвоночника у детей и подростков

Актуальная тема

- Аллергические и неаллергические риниты • Экоантибиотики
- Рофлумиласт в лечении больного ХОБЛ тяжелого течения
- Профилактика тромбоэмболических осложнений • Хронические заболевания суставов • Значение висмута трикалия дицитрата в лечении эрозий верхнего отдела ЖКТ • Применение телупревира
- Роль образовательных программ в изменении знаний пациентов об остеопорозе и образа жизни • Выбор фиксированных комбинаций при ХОБЛ • Лечение изжоги • Мерцательная аритмия и сахарный диабет

ISSN 1560-5175



9 771560 517000

Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300,
«Почта России» 99479

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

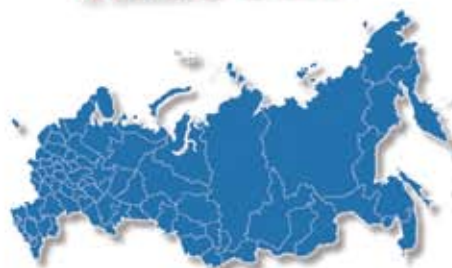
ПАЦИЕНТ.NET



Автоматизация
ЛПУ по SaaS*
модели

ДЛЯ ОРГАНОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РМИС-PRO



Единое
региональное
решение.
Интеграция на
федеральном
уровне

МЕДОТРЕЙД

Медицинские
информационные
системы
для всех



**ВИРТУАЛЬНЫЙ
ЛИЧНЫЙ
КАБИНЕТ**

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ



**ЦЕНТР УДАЛЕННОЙ
ОБРАБОТКИ
ИЗОБРАЖЕНИЙ**

ДЛЯ ОПЕРАТИВНОЙ
ДИАГНОСТИКИ

12+

Лечащий Врач

№5/27.05.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

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

© 2013 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

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. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 563

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 — FotoLia.com.



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Закончил свою работу XX конгресс «Человек и лекарство», который собрал специалистов различного уровня — от студентов медицинских вузов до академиков. Как всегда, в работе конгресса приняли участие руководители Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора из многих стран мира (Великобритании, Германии, Австрии, Израиля, Италии). Конгресс был юбилейным. Чем он запомнился? Мне кажется, тем, что впервые докладчики рассматривали проблемы здоровья людей в контексте глобальных проблем, связанных с экологией, климатом, нарушениями сна и питания человека, уровнем стресса в повседневной жизни и режимом работы.

Многие доклады сопровождалась симуляционной технологией обучения, особенно хотела бы отметить большой интерес к лекции «Угрожающие состояния при заболеваниях органов дыхания у детей», в рамках которой были рассмотрены тактики лечения острого стенозирующего ларинготрахеита, эпиглоттита, острой бронхиальной обструкции у детей.

Особое внимание было уделено самому перспективному направлению — персонализированной медицине. Цели, который ставит этот прогрессивный подход: повышение безопасности и эффективности терапии, в основе которой учет всех характеристик конкретного пациента: анамнез, пол, возраст, телосложение, подбор методов лечения в соответствии с генетическими особенностями.

Журнал «Лечащий Врач» поздравляет академика РАМН Александра Григорьевича Чучалина с успешной работой юбилейного конгресса и желает, чтобы самый большой и значимый медицинский конгресс года и дальше собирал вместе всех, кто любит свою работу и стремится к совершенству в профессии.

*С 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
- 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 ФППОВ, 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. Недогода /Волгоград/**
- Г. А. Новик /С.-Петербург/**
- В. А. Ревякина /Москва/**
- Е. Б. Рудакова /Москва/**
- А. И. Синопальников /Москва/**
- А. С. Скотников /Москва/**
- В. В. Смирнов /Москва/**
- Ю. Л. Солдатский /Москва/**
- Т. В. Сологуб /С.-Петербург/**
- 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/**

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Современные аспекты терапии инсомнии/ О. В. Котова, И. В. Рябоконт	6
Диагностические и терапевтические подходы при боли в спине/ М. Л. Кукушкин	11
Пневмококковый менингит. Проблема высокой летальности/ Ю. Я. Венгеров, М. В. Нагибина, Е. П. Михалинова, С. Е. Раздобарина, Т. Н. Молотилова, Ю. Г. Пархоменко, Н. В. Мозгалева, Т. Ю. Смирнова, Т. С. Свистунова	14
Центральная невропатическая боль у пациентов с травмой спинного мозга/ П. Я. Бранд	18
Под стеклом	22
Атопический дерматит и пищевая аллергия. Что общего?/ Д. Ш. Мачарадзе	24
Современные методы лечения псориаза: местная терапия согласно действующим руководствам/ Дж. Мерфи, К. Райх	32
Современное состояние проблемы ангиитов кожи/ Л. А. Юсупова	38
Эндотоксемия в патогенезе псориаза/ З. Ш. Гараева	43
Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии/ Е. И. Юнусова	46
Проблема ночного энуреза у детей: обзор литературы (2012–2013)/ В. М. Студеникин	50
Лечение болевого синдрома грудного отдела позвоночника у детей и подростков с применением ботулотоксина под контролем оптической топографии и электронной миографии/ Д. А. Красавина, З. И. Федотова, О. Р. Орлова	54
Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика/ Н. Г. Астафьева, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова, И. А. Перфилова, О. С. Наумова, Ж. М. Кенесариева, Л. К. Вачугова, М. С. Гапон	58
Экоантибиотики: новая стратегия повышения эффективности антихеликобактерной терапии и профилактики антибиотикоассоциированной диареи/ Л. И. Буторова, Т. Э. Плавник	66
Рофлумиласт в лечении больного хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения с полиморбидной патологией/ С. И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте	74
Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: международные и российские рекомендации и их реализация в реальной клинической практике/ Е. В. Сердечная, Е. Л. Чумак	80
Хронические заболевания суставов/ Н. В. Чичасова, Г. Р. Имамединова, Е. В. Иголкина, Е. Л. Насонов	84
Значение висмута трикалия дицитрата в лечении эрозий верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных на этапе подготовки к операции в условиях искусственного кровообращения/ Е. А. Сорокина, Н. А. Морова, В. А. Фокин, В. В. Сафчук, В. А. Ахмедов, М. В. Мильченко, А. В. Малков	92
Фармакоэкономическое обоснование применения телпревира в комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом и компенсированным циррозом печени в условиях Российской Федерации/ Н. А. Якушечкина, Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, К. Р. Дудина, Н. Х. Сафиуллина, П. А. Белый, Е. А. Луговских	97
Роль образовательных программ в изменении знаний пациентов об остеопорозе и образа жизни (кальциевой диеты и физической активности)/ Л. П. Евстигнеева, О. М. Лесняк, Н. М. Кузнецова, Ю. А. Сафонова, С. В. Булгакова, М. Н. Кирпикова, М. В. Струнина, М. В. Телющенко, М. Р. Некрасова, О. Б. Несмеянова, А. А. Воробьева	104
Выбор фиксированных комбинаций (ингаляционных кортикостероидов и бета-агонистов длительного действия) при хронической обструктивной болезни легких/ С. Н. Авдеев	109
Омепразол как средство безрецептурного отпуска для лечения изжоги/ М. В. Пчелинцев	114
Мерцательная аритмия и сахарный диабет: терапия предупреждения/ А. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, Е. Н. Абдалкина, С. С. Кухаренко, О. А. Шацкая	119
Последипломное образование	127

Первый коучинг-сайт для тех, кто худеет по методу Дюкана

Накануне пляжного сезона в России стартует уникальный интернет-проект — коучинг-сайт, посвященный всемирно известной диете Пьера Дюкана.

Каждый, кто хоть раз в жизни следовал диете, знает, как сложно худеть в одиночку и как часто бывает нужен совет знающего человека. Теперь за поддержкой и персональными рекомендациями по индивидуальной программе снижения веса можно будет обращаться на сайт веб-коучинга по популярной во всем мире диете французского врача Пьера Дюкана.

Веб-коучинг — это абсолютно новая форма контроля за снижением веса. Зарегистрировавшись на сайте и внося символическую плату, каждое утро вы получаете индивидуальные инструкции по питанию и каждый вечер отчитываетесь о проведенном дне. В задании на следующий день ваш персональный врач-диетолог учитывает ошибки, совершенные вами накануне, а также отвечает на интересующие вас вопросы. Интернет-наставники сопровождают каждого на протяжении всего длительного периода похудения — с самого начала до состояния устойчивой стабилизации веса.

Удобство интернет-коучинга уже оценили приверженцы диеты доктора Дюкана во многих странах. Личный консультант и рацион питания, адаптированный строго под потребности и состояние здоровья



конкретного человека, — это, несомненно, лучшие условия для эффективного снижения веса.

Методика доктора Пьера Дюкана, больше известная как диета Дюкана, разбивает этот процесс на четыре этапа: на первых двух вы худеете, на двух других — закрепляете и стабилизируете результаты. У каждого человека есть собственный «правильный» вес, вычислив который и достигнув его благодаря этой диете, можно оставаться в своей лучшей форме многие годы.

Диета Дюкана исключает подсчет

калорий и отказ от каких-либо продуктов. Придерживаясь ее, можно есть абсолютно все: мясо, рыбу, разные овощи и фрукты. Основное отличие данной диеты от других — употребление в определенной последовательности пищи с высоким содержанием белка. Придерживаясь диеты Дюкана, любой человек быстро и безопасно избавляется от лишнего веса и постепенно переходит к сбалансированному здоровому питанию, которое обеспечивает естественное снижение веса в дальнейшем.

Берегите мужчин!

Мужчины не любят жаловаться, не хотят выглядеть слабыми и зачастую узнают о своих заболеваниях, когда те уже находятся в запущенных стадиях. А ведь их можно было бы предотвратить! Чтобы не «заработать» приобретаемые заболевания, мужчинам стоит обратить внимание на факторы риска, присущие каждому возрастному периоду.

20+. Молодые люди всю свою энергию и силы тратят на поддержание физической формы, не обращая внимания на способы достижения заветной цели. Именно в этом возрасте у некоторых молодых мужчин происходят основные эксперименты с психотропными веществами, беспорядочные сексуальные связи, что впоследствии сильно сказывается на здоровье. Основ-

ные факторы риска для организма в этом возрасте:

- издержки спорта;
- недосыпание;
- травматизм;
- прием алкоголя, лекарств;
- употребление психоактивных веществ;
- венерические инфекции;
- вирусные гепатиты.

40+. Эмоциональные расстройства, связанные с кризисом среднего возраста, стрессы на работе, а также чрезмерное употребление спиртных напитков и продуктов с высоким уровнем холестерина — вот основные «увлечения» мужчин после 40. Основные факторы риска для организма:

- кризис среднего возраста;
- депрессия, бессонница;
- эректильная дисфункция;
- прием алкоголя;

- курение;
- гипертония;
- гиподинамия;
- ожирение.

60+. В этом возрасте многие мужчины начинают задумываться над своим здоровьем, но многие болезни уже в запущенном состоянии. Это:

- гипертония, ишемическая болезнь сердца;
- гипергликемия, диабет 2-го типа;
- жировая болезнь печени;
- хроническая обструктивная болезнь легких, болезни центральной нервной системы;
- аденома простаты;
- остеопороз;
- рак.

Врачи не устают повторять: большинство отказов функций организма вызвано не старением, а заболеваниями, и их не только можно, но и нужно лечить.

Редакционная подписка

Medical Journal
Лечащий Врач

Нам 15 лет

Медицинский научно-практический журнал

**ВСЕМ ПОДПИСЧИКАМ МАЯ И ИЮНЯ
ПОДАРОК – ДИСК С АРХИВОМ
ЖУРНАЛА «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» ЗА 15 ЛЕТ!**

Чтобы подписаться оплатите квитанцию
любым удобным вам способом:

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

Также Вы можете подписаться на сайте:

www.lvrach.ru/subscribe/



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 05
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
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» *Форма № ПД-4*
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 ЛВ 05
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
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 _____

Современные аспекты терапии инсомнии

О. В. Котова, кандидат медицинских наук

И. В. Рябоконт, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: проблемы со сном, хроническая инсомния, препараты гипнотического/седативного действия, барбитураты, бензодиазепины, циклопирролоны, имидазопиридины, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, доксиламин, золпидем, немедикаментозные средства.

Большое число людей в течение жизни испытывают трудности со сном. Американские ученые в 1995 г. показали, что 49% взрослых американцев не получают удовлетворения от сна по крайней мере 5 ночей в месяц. Популяционные данные демонстрируют, что в США от 10% до 40% взрослого населения периодически испытывают нарушения сна, а 15% страдают хронической инсомнией, что ассоциируется со снижением работоспособности, ростом частоты дорожно-транспортных происшествий и госпитализаций [1, 2]. Наиболее распространены проблемы со сном у женщин и пожилых людей [3]. Несмотря на очень высокую экономическую стоимость инсомнии с точки зрения снижения производительности труда и аварий, подавляющее большинство людей с бессонницей остаются без лечения [4]. Экономические последствия нарушений сна оцениваются в 100 млрд долларов в год [5]. Две трети пациентов с инсомнией плохо представляют себе варианты лечения, а многие прибегают к алкоголю (28%) или безрецептурным средствам (23%) [6].

В клинической практике нарушения сна являются частой причиной консультаций у педиатра и могут быть органической природы (например, синдром обструктивного апноэ во сне) или поведенческого характера (то есть расстройства инициации засыпания, инсомния). Однако когда проблема не распознана, она может перерасти в хроническое состояние и при этом увеличивается риск поведенческих и органических расстройств [7, 8]. Фактически наличие нарушений сна в младенческом возрасте может рассматриваться как предиктор последующих эмоциональных и поведенческих проблем во взрослом состоянии [9].

В четвертой редакции Руководства по диагностике и статистической классификации психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), DSM-IV, инсомния определена как совокупность жалоб пациентов на неудовлетворительные количественные и качественные характеристики сна, беспокоящие большого минимум три раза в неделю на протяжении одного месяца. В целом инсомния является одной из самых распространенных жалоб на сон, с преобладанием в 40% случаев пациентов зрелого возраста, однако около 40% подростков сообщают, что имеют проблемы со сном, включая апноэ во сне, храп [10].

Инсомния может быть эпизодической (продолжительностью до одной недели), возникающей как реакция на какую-либо жизненную ситуацию, вследствие изменения гигиены сна, нарушения привычных хронобиологических ритмов, вследствие приема лекарственных препаратов и т. д. Острая

инсомния, длящаяся менее 4 недель, которая развивается при длительных стрессовых воздействиях, хронических болевых синдромах, ряде соматических заболеваний, нарушениях адаптации. Хроническая инсомния (4 и более недель) может быть следствием психической или соматической патологии или возникает как первичное расстройство. Причинами перехода эпизодической инсомнии в хроническую могут быть поведенческие, медицинские, психиатрические проблемы, прием лекарственных препаратов и токсическое воздействие, нарушения циркадианного ритма. Поведенческие нарушения — основная причина хронических нарушений сна и развития психофизиологической инсомнии [11, 12].

Если эпизодическая инсомния не является большой проблемой и часто разрешается самостоятельно, то хроническая инсомния беспокоит большую часть тех пациентов, которые начинают активно искать помощь, при этом далеко не всегда у доктора. Имеются данные, что более половины больных, получающих первичную медицинскую помощь, могут иметь инсомнию, но только около трети из этих пациентов сообщают о данной проблеме врачу и лишь 5% обращаются за медицинской помощью [13, 14]. В основном врач имеет дело с больными хронической инсомнией. Факторы хронификации инсомнии: персистирование стресса; депрессия; тревога; ипохондрия; продолженное течение заболевания, вызвавшего инсомнию; длительное применение «долгоживущих» бензодиазепинов. Адекватное эмпирическое подтверждение получили два вида лечения инсомнии: применение гипнотических препаратов и когнитивно-поведенческая терапия. Инсомнию можно лечить с помощью фармакологических средств, фитотерапии, психотерапии, физических методов воздействия. К наиболее часто используемым препаратам относят средства, имеющие гипнотическое/седативное действие, однако при таком лечении могут развиваться такие побочные эффекты, как ухудшение памяти, лекарственная устойчивость, зависимость и аддикция (патологическое влечение к снотворным препаратам). Среди немедикаментозных средств лечения бессонницы известен точечный массаж, используемый уже больше 5000 лет в восточной медицине и становящийся в настоящее время все более популярным во всем мире [15].

Американская академия медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM) в 2006 г. опубликовала алгоритмы диагностики и лечения хронической инсомнии, основанные на большой доказательной базе. Указанная терапия включает фармакологические и нефармакологические методы коррекции. В нефармакологической терапии инсомнии рекомендуются мультикомпонентная поведенческая психотерапия, использующая методики контроля стимулов, прогрессирующая мышечная релаксация, метод аутоотренинга с обратной связью. В качестве базовой медикаментозной терапии хрони-

ческой инсомнии рекомендован индивидуальный подбор разрешенных лекарственных средств: бензодиазепинов, прямых агонистов бензодиазепиновых рецепторов и антидепрессантов с седативным действием [16].

Современная фармакотерапия во многом представлена снотворными средствами, воздействующими на постсинаптический ГАМК-ергический комплекс (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота). Эти группы включают барбитураты (применяются редко), бензодиазепины, циклопирролоны, имидазопиридины. Появление в 1960-е гг. бензодиазепинов стало значительным шагом в лечении инсомний, однако принесло и определенные проблемы, среди которых привыкание, развитие зависимости, необходимость постоянного увеличения суточной дозы, синдром «отмены», возможное усиление проявлений синдрома апноэ во сне (как результат миорелаксирующего действия бензодиазепинов) и ухудшение показателей бодрствования (это последнее в основном касается препаратов с длительным периодом полувыведения — более 15 ч). По этой причине актуальной остается проблема подбора препаратов других фармакологических групп для использования в терапии нарушений сна. Одним из гипнотиков является Донормил (доксиламин) — блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов [17]. Доксиламин (Донормил) известен начиная с 1948 г. Он оказывает выраженное М-холинолитическое действие. Достоверно сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не нарушает структуры и фаз сна. Хорошо абсорбируется из ЖКТ. Проходит гистогематические барьеры (включая гематоэнцефалический барьер) и распределяется по тканям и органам. Метаболизируется в печени. Экскретируется почками (60% в неизменном виде) [30]. В ряде работ было показано, что доксиламин составляет достойную альтернативу бензодиазепинам. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с 3 параллельными группами и участием 338 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет сравнивалась эффективность и переносимость доксиламина (15 мг) с золпидемом (10 мг) и плацебо при лечении инсомнии (с изучением синдрома отмены). Исследование подтвердило преимущество доксиламина над плацебо в отношении снотворного действия. С другой стороны, была продемонстрирована как высокая эффективность доксиламина и золпидема, так и хорошая переносимость препаратов без развития синдрома отмены. Доксиламин был эффективнее плацебо в отношении большинства симптомов инсомнии (время засыпания, качество и продолжительность сна, частота пробуждений) и не отличался от золпидема по влиянию на дневную сонливость. Интересно, что высокое качество сна, отмечаемое на терапии доксиламином и золпидемом, сохранялось в течение одной недели после отмены препаратов. Положительный терапевтический эффект препарата сопровождался незначительными побочными эффектами, не требовавшими отмены лекарственного препарата и самостоятельно проходящими при прекращении курсовой терапии. Так, сонливость, астения, усталость были отмечены у 13,5% пациентов, получавших доксиламин, и у 6,7% пациентов, получавших золпидем. Функциональные гастроинтестинальные нарушения чаще отмечались при приеме золпидема (9,3%), чем плацебо (7,3%) и доксиламина (7,2%). Общая оценка исследователей в отношении переносимости препаратов после 2 недель терапии была положительной в 85% случаев. При приеме доксиламина не обнаружен синдром отмены [18–20].

После появления на рынке в 1993 г. часто назначаемыми гипнотиками стали селективные агонисты бензодиазепиновых рецепторов первого подтипа золпидем и залеплон. Эти пре-

параты обладают максимальной селективностью к омега-1-рецепторам, которые являются составной частью ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса и близки функционально к ГАМК-хлоридным каналам — основному рецепторной регуляции ГАМК-эргической активности в центральной нервной системе. Эффект модуляции ГАМК лежит в основе седативного действия препаратов этой группы [21]. Золпидем характеризуется быстрым наступлением гипнотического эффекта и периодом полувыведения от 1,5 до 2,5 ч. Золпидем сокращает период засыпания и увеличивает общую длительность сна, но, в отличие от неселективных бензодиазепинов, не влияет на REM-фазу и медленно-волновой сон. Обычно препарат назначается в дозе 10 мг для приема перед сном, но у пациентов старше 65 лет или с заболеваниями печени доза снижается до 5 мг. Наиболее частыми побочными эффектами являются сонливость (5%), головокружение (5%), головная боль (3%) и желудочно-кишечные симптомы (4%). От 15% до 2% пациентов, принимающих золпидем, испытывают проблемы с памятью, жалуются на ночные кошмары, спутанность сознания, зарегистрированы отдельные случаи сенсорных нарушений и психотических симптомов. Амнезия, включая ассоциированную со сном булимия, чаще наблюдается при использовании золпидема, чем при назначении триазолама [22, 23].

Назначая золпидем, врач должен помнить, что:

- применение золпидема может быть ассоциировано с неблагоприятными психоневрологическими реакциями: галлюцинациями, искажением сенсорного восприятия, бредом, амнезией;
- риск развития побочных реакций при приеме золпидема увеличивают следующие факторы: женский пол, преклонный возраст, применение золпидема в дозе 10 мг и выше, одновременное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина;
- у пациентов, принимающих золпидем, необходимо мониторировать побочные реакции, так как применение золпидема следует рассматривать в качестве потенциального провоцирующего фактора в случаях, когда наблюдается нехарактерное для человека беспричинное насилие, которое может сопровождаться психозом, амнезией и растерянностью.

В литературе описаны 2 случая убийства своих супругов пожилыми людьми, которые заявляли о полной или частичной амнезии данных эпизодов. Ни один из этих людей не имел в анамнезе эпизодов агрессивного поведения. Оба одновременно принимали 10 мг или более золпидема совместно с пароксетином [24]. Без сомнения, самый лучший способ лечения инсомнии — это выявление и устранение причин, которые привели к нарушениям сна. Подход к терапии в каждом конкретном случае должен быть индивидуальным, важно помнить: что подходит для одного пациента, может не подходить для другого. Стратегия поведения для людей в течение суток, страдающих инсомнией, описана ниже. Ни один из предложенных советов не может быть абсолютным требованием, однако большинство из них основаны на научных данных и, следовательно, их лучше соблюдать [27].

Стратегия поведения для людей, страдающих инсомнией

Днем

1. Не нужно дремать в течение дня, если только у вас нет веских оснований полагать, что таким образом улучшается качество вашей жизни.

Если вы вздремнули в течение дня, вы должны знать, что ваш ночной сон будет короче. Однако некоторые люди повышают свою работоспособность, если днем коротко спят.

2. Умеренные упражнения в течение дня полезны, так как необходимо физически устать к вечеру.

Умеренная физическая усталость может быть расслабляющей, чрезмерная физическая усталость может, напротив, возбуждать, поскольку это может привести к возникновению боли, которая будет мешать спать. Физическая нагрузка поздним вечером может привести к чрезмерной бодрости, которая будет сохраняться ночью и мешать ночному сну.

Вечером

1. Сведите на нет вашу физическую активность незадолго до сна, иначе вы будете слишком взбудоражены и не сможете заснуть. Таким образом, вы не должны активно физически работать в течение 4–6 часов до отхода ко сну и подвергать себя умеренному физическому напряжению в течение 2–4 часов до сна.

Простые упражнения на растяжение мышц или небольшая прогулка вокруг дома могут помочь расслабиться. Руководящим принципом является то, что вы должны быть расслабленным, а не бодрым от того, что вы делаете. Если вы покраснели, тяжело дышите или ваше сердце бьется очень быстро, это, скорее всего, не позволит вам быстро заснуть. Сексуальная активность является исключением из данного правила, поскольку ее кульминация приводит к физической и психической релаксации.

2. Не употребляйте много жидкости поздним вечером, так как вам может потребоваться встать ночью, чтобы опорожнить мочевой пузырь.

3. За час-два до сна воздержитесь от обильного приема пищи, также необходимо избегать употребления стимулирующих продуктов (например, шоколада, особенно темного) или напитков (кофе, чай, какао, кола). Однако не ложитесь спать голодным. стакан теплого молока перед сном может помочь вам почувствовать себя сонным. Молоко содержит небольшое количество аминокислоты L-триптофана естественного происхождения, которая обладает снотворным действием в больших дозах. Однако эффективность низких доз L-триптофана глубоко не изучалась [28].

4. Избегайте употребления алкоголя и курения в конце вечера: алкоголь и никотин, как известно, могут привести к нарушению сна.

В специальном исследовании показано, что 28% лиц с инсомнией используют алкоголь для облегчения засыпания и 68% респондентов находят этот способ эффективным [29]. Тем не менее, алкоголь может оказывать стимулирующее действие на ЦНС и повышать частоту ночных пробуждений. Кроме того, применение алкоголя в качестве снотворного недопустимо из-за высокого риска развития зависимости.

5. Не принимайте прохладную ванну в течение часа или двух до сна, это бодрит. Кроме того, не принимайте горячую ванну в течение часа или двух до сна: вашему телу нужно пребывать в прохладе и свежести, если вы хотите заснуть.

6. Перед сном избегайте смеха и шуток, разговоров по телефону или любой социальной деятельности, которая заставляет вас размышлять или поднимает с постели. Кроме того, избегайте любых обсуждений и споров или другой социальной активности, которая делает вас раздражительным или сердитым.

7. Не слушайте громкую, бодрую музыку, потому что она оказывает активирующее действие. Необременительная беседа с членами своей семьи перед сном может расслабить.

8. Избегайте умственной деятельности до сна. Просмотр телепередач, разгадывание кроссвордов, игра в шахматы или другая деятельность, требующая сосредоточения на какой-

либо задаче, может активизировать вас. Это может не относиться к деятельности, которую вы считаете своей работой. Например, просмотр счетов или других документов может утомить вас до такой степени, что вы с нетерпением будете ждать окончания такой деятельности, и пробудит в вас желание лечь в постель.

9. Избегайте всего, что может вызвать у вас повышение тревожности или раздражение перед сном, например, не обдумывайте волнующие вас проблемы. Если же вы напряжены, тревожны или раздражительны, предпримите попытку успокоиться и расслабиться в течение 5–20 минут до сна. Для этого можно использовать медитацию, молитвы, выполнение несложной, пустяковой работы по дому или участие в спокойной приятной беседе. Подобное расслабление особенно важно, если напряжение является результатом дневной активности, и тогда расслабляющие сессии необходимо выполнять ежедневно.

10. Избегайте воздействия яркого света, сюда же относятся и просмотр телепрограмм, хотя бы 5–10 минут перед сном. Яркий свет будоражит.

11. Избегайте приема снотворных препаратов, если вы не абсолютно уверены в их необходимости. Снотворные препараты могут вызвать привыкание.

Если вы плохо спали предыдущей ночью, вы, скорее всего, будете плохо спать и следующей ночью. Это объясняется тем, что ваш организм может благополучно попасть в ритм меньшей продолжительности сна, хотя сокращение сна ведет к усталости и раздражительности днем. Кроме того, сокращение сна может сделать вас слишком напряженным, чтобы вы могли быть в состоянии расслабиться и иметь нормальный сон в последующую ночь. В таких случаях одноразовое использование снотворного приемлемо, потому что это разрушает порочный круг, в котором вы привыкли к укороченному сну и тревожности и раздражительности днем.

Перед сном

1. Планируйте свой день так, чтобы ваш сон начинался примерно в одно и то же время каждую ночь. Это поможет вашему организму получать условный сигнал из мозга, что необходимо заснуть, потому что пришло чувство сонливости. Ложитесь только тогда, когда вы чувствуете сонливость и устали. Если вы ляжете в состоянии бодрости, вы будете ворочаться, и заснуть будет трудно.

Если вы хотите спать, не затягивайте с отходом ко сну. Если откладывать сон, вы войдете в состояние бодрости, и вам будет труднее заснуть.

2. Предпочтительно спать каждую ночь в одном и том же месте. Это поможет вашему организму получать условный сигнал, что пора спать, как только голова легла на подушку на вашей кровати. Если вы часто меняете место для сна, вашему организму необходимо какое-то время, чтобы приспособиться к изменениям, прежде чем вы начнете чувствовать себя сонным.

3. Сведите к минимуму присутствие любых раздражителей в спальне. Используйте минимальное освещение (или вообще его не используйте), избегайте шума, отключите телефон. Некоторым людям легче заснуть, если фоном звучит тихая приятная музыка. Другим, напротив, музыка мешает, так как отвлекает внимание и мешает заснуть.

Если же шум дорожного движения или шум от проведения какого-либо городского торжества неизбежны, то важно принять это как должное, например, как шум от вентилятора или кондиционера. Постарайтесь не обращать на них внимание, отодвиньте подобные шумы на задний план. Если вы начинаете переживать и возмущаться, вы не сможете уснуть.

ДОНОРМИЛ®

(доксиламин)

При расстройствах сна

- Сохраняет физиологическую структуру сна¹
- Не выявлено признаков синдрома отмены^{2, 3}
- Рекомендован при острой и хронической инсомнии, в том числе как препарат первой линии терапии^{3, 4}
- Может применяться на протяжении всего периода беременности⁵



 **UPSA**
Bristol-Myers Squibb*

РЕКЛАМА

*Распространение в России ЗАО «Авентис Фарма», 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П №008683/01 от 06.07.2010. Торговое название: ДОНОРМИЛ®.

Международное название: доксиламин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат — 15 мг. **Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат — 100 мг, кроскармеллоза натрия — 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 15 мг, магния стеарат — 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6 000 — 1 мг, гипромеллоза — 2,3 мг, Селисперс AP 7001 [гипромеллоза 2–4%; титана диоксид CI 77891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%] — 0,70 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** антагонист H₁-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. **Показания к применению:** преходящие нарушения сна.

Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину или другим компонентам препарата, закрытоугольная глаукома, заболевания уретры и предстательной железы,

сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет).

Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. **Способы применения и дозы:** внутрь. По ½ до 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. **Побочное действие:** со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения; со стороны органа зрения: нарушение аккомодации; со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи; со стороны нервной системы: сонливость в дневное время. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией.**

¹Hausser-Hauw et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine in healthy volunteers Sep Hop Paris 1995; 71: no 23-24, 742-750.

²B.SCHADECK, M.CHELLY et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. Sep Hop Paris 1996; 72: no 13-14, 428-439.

³Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т.6. 2(16). 2005; 2; с.23-26.

⁴Левин Я.И., Вейн А.М. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. Доп. номер, 1998 №5; с.56-59.

⁵Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®.

Данная информация предназначена для врачей.

RU.DOX.12.10.02.

4. Убедитесь, что ваши подушки и кровать удобны. Ваше постельное белье должно соответствовать погоде.

5. Примите меры по уничтожению беспокоящих насекомых, таких как комары.

6. Когда вы уже в постели, не нужно размышлять о вопросах, которые вызывают активацию психической или эмоциональной деятельности: размышлять над неприятным или захватывающим событием, решать увлекательную задачу, думать о раздражающих или вызывающих тревогу вопросах. Думайте о приятных или нейтральных вопросах или молитесь.

7. Не концентрируйтесь на том, что нужно заснуть, не беспокойтесь по поводу того, что вы не можете заснуть. Не проверяйте периодически время. Не смотрите на часы, если вы не спите или проснулись, во избежание чувства тревоги, разочарования или раздражения.

Способы, при помощи которых можно расслабиться и заставить себя ни о чем не думать:

- направьте свое внимание на спокойные звуки, такие как, например, отдаленный шум уличного движения;
- представляйте себе приятные сцены, в которых вы сами участвуете;
- сосредоточьтесь на дыхательных движениях грудной клетки, прислушайтесь к шуму движения воздуха в легкие и из легких;
- попытайтесь расслабить тело: начните с пальцев ног, потом голени, затем бедра и двигайтесь вверх постепенно, пока не дойдете до головы, часть за частью. Представляйте, что ваше тело погружается в огромный матрас.

Если вы не можете заснуть в течение разумного периода времени, вы начнете ворочаться и чувствовать себя раздраженным и беспокойным. По этой причине, если вы не можете заснуть в течение 15–30 мин, обратите внимание на момент, когда вы начинаете чувствовать себя беспокойно, и вставайте. Почитайте или послушайте успокаивающую музыку в тускло освещенной комнате и вернитесь в постель только тогда, когда вы чувствуете себя уставшим. Повторяйте этот процесс столько раз, сколько нужно для того, чтобы почувствовать себя сонным и заснуть.

Если вы проснулись среди ночи и встали, избегайте включения яркого света, физической активности, умственной деятельности, всего того, что пробуждает вас ото сна.

Общие рекомендации

1. Подъем в одно и то же время каждое утро, независимо от времени, в течение которого вы спали в течение ночи. Если вы спите до позднего утра, вы, скорее всего, трудно заснете вечером.
2. Не используйте кровать для других видов деятельности, кроме секса или сна, другая активность в кровати может приводить к тревоге, что негативно сказывается на сне.
3. Используйте стратегии снижения тревоги и других эмоциональных нарушений, связанных с вашим образом жизни. Занимайтесь любимым делом, хобби, которые помогут вам расслабиться. Если вы получаете лекарственные препараты, уточните у своего врача, могут ли они нарушать сон, если это так, необходимо уточнить возможность их замены. ■

Литература

1. Kiley J. Insomnia research and future opportunities // Sleep. 1999; 22 (1): 344–345.
2. Meyer T. J. Evaluation and management of insomnia // Hosp Pract (Off Ed). 1998; 33: 75–78.
3. Lichstein K. L., Durrence H. H., Riedel B. W., Taylor D. J., Bush A. J. Epidemiology of sleep: Age, gender, and ethnicity. Mahwah N. J.: Erlbaum; 2002.

4. Stoller M. K. Economic effects of insomnia // Clin Ther. 1994; 16: 873–897.
5. Eddy M., Walbroehl G. Insomnia // Am Fam Physician. 1999; 59: 1911–1916.
6. Ancoli-Israel S., Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation Survey I // Sleep. 1999; 22 (Suppl 2): S347–353.
7. Carotenuto M., Esposito M., Parisi L. et al. Depressive symptoms and childhood sleep apnea syndrome // Neuropsychiatr Dis Treat. 2012; 8: 369–373.
8. Carotenuto M., Guidetti V., Ruju F., Galli F., Tagliente F. R., Pascotto A. Headache disorders as risk factors for sleep disturbances in school aged children // J Headache Pain. 2005; 6: 268–270.
9. Faruqui F., Khubchandani J., Price J. H., Bolyard D., Reddy R. Sleep disorders in children: a national assessment of primary care pediatrician practices and perceptions // Pediatrics. 2011; 128: 539–546.
10. Doghramji K. The epidemiology and diagnosis of insomnia // Am J Manag Care. 2006; 12: 214–220.
11. Hohagen F. et al. Prevalence and treatment of insomnia in general practice: a longitudinal study // Europ Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1993; 242: 329–336.
12. Simon G., Von Korff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care // Am J Psychiatr. 1997; 154: 1417–1423.
13. Shochat T., Umphress J., Israel A. G., Ancoli-Israel S. Insomnia in primary care // Sleep. 1999; 22 (2): 359–365.
14. Ancoli-Israel S., Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation Survey I // Sleep. 1999; 22 (2): 347–353.
15. Yeung W. F., Chung K. F., Poon M. M. et al. Acupressure, reflexology, and auricular acupressure for insomnia: a systematic review of randomized controlled trials // Sleep Med. 2012; 13: 971–984.
16. Practice Parameters for the Psychological and Behavioral Treatment of Insomnia: An Update. An American Academy of Sleep Medicine Report // Sleep. 2006; 29: 650–659.
17. Левин Я. И. Клиническая сомнология: проблемы и решения // Неврологический журнал. 2004, № 4 (9), с. 4–13.
18. Hausser-Haww et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine versus triazolam treatment in persistent sleep-onset insomnia // Sep Hop Paris. 1995; 71: № 23–24, 742–750.
19. Котова О. В. Влияние стресса на сон человека // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 4 (112): 79–82.
20. Котова О. В. Депрессивное расстройство с нарушениями сна в общемедицинской практике // Русский медицинский журнал. 2012; 8: 431–435.
21. Erika N. Ringdahl, Susan L. Pereira, John E. Delzell. Treatment of Primary Insomnia // J Am Board Fam Pract. 2004; 17 (3): 212–219.
22. Canaday B. R. Amnesia possibly associated with zolpidem administration // Pharmacotherapy. 1996; 16: 687–689.
23. Morgenthaler T. I., Silber M. H. Amnesic sleep-related eating disorder associated with zolpidem // Sleep Med. 2002; 3: 323–327.
24. Cheryl M. Paradis, Lawrence A. Siegel, Stuart B. Kleinman. Two Cases of Zolpidem-Associated Homicide. Prim Care Companion CNS Disord. 2012; 14 (4): PCC.12 br01363. Published online 2012 August 23. doi: 10.4088/PCC.12 br01363.
25. Elie R., Ruther E., Farr I., Elilien G., Salinas E. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic // J Clin Psychiatry. 1999; 60: 536–544.
26. Walsh J. K., Vogel G. W., Scharf M. et al. A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia // Sleep Med. 2000; 1: 41–49.
27. Mahendra P. Sharma and Chittaranjan Andrade. Behavioral interventions for insomnia: Theory and practice // Indian J Psychiatry. 2012, Oct-Dec; 54 (4): 359–366.
28. Hendrix S. Nonestrogen management of menopausal symptoms // Endocrinol Metab Clin North Am. 1997; 26: 379–390.
29. Roehrs T., Papineau K., Rosenthal L., Roth T. Ethanol as a hypnotic in insomniacs: self administration and effects on sleep and mood // Neuropsychopharmacology. 1999; 20: 27–86.
30. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил РУ ПН008683/01–020512.

Диагностические и терапевтические подходы при боли в спине

М. Л. Кукушкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИОПП РАМН, Москва

Ключевые слова: хронический болевой синдром, неспецифическая боль в спине, нестероидные противовоспалительные препараты, селективные ингибиторы ЦОГ, парацетамол, трамадол, выбор терапии.

Анализ частоты обращаемости в амбулаторную сеть нашей страны показал, что более 40% пациентов поликлиник приходят к врачу с жалобой на боль [1–3]. Эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время в ряде стран мира, показали высокую распространенность болевых синдромов среди взрослого населения. Например, в Европе, согласно широкомасштабному эпидемиологическому исследованию, хронической болью страдает около 20% населения [4]. Наиболее частой причиной неонкологических хронических болевых синдромов являются артралгии и артриты (35%), а также боль в спине (24%) [4]. Боль в нижней части спины распространена столь же широко и в Российской Федерации, в 27,5% случаях являясь причиной обращения больных трудоспособного возраста в поликлинику [5]. В соответствии с вышесказанным, основная нагрузка по диагностике и лечению больных с болями в спине приходится на врача общей практики.

В зависимости от причин возникновения, боли в спине подразделяют на специфические и неспецифические [1, 6–13]. Как правило, неспецифические боли в спине носят доброкачественный характер и связаны с «механической» причиной, приводящей к перегрузке мышечно-связочного аппарата позвоночника. Специфические боли в спине могут быть следствием компрессии корешков спинного мозга, заболеваний внутренних органов (желудка, поджелудочной железы, кишечника, брюшной аорты, мочеполовых органов и др.), воспалительных инфекционных и неинфекционных заболеваний позвоночника, метастазов в позвоночник при

онкологических процессах, компрессионных переломах позвонков при остеопорозе и др. Частота возникновения специфических болей в спине не превышает 8–10%, компрессионная радикулопатия пояснично-крестцовых корешков отмечается не более чем в 3–5% случаев, однако выявление симптомов именно специфической боли необходимо проводить в первую очередь при диагностическом исследовании [6, 11, 12].

Современные рекомендации по алгоритму диагностики больного с болью в спине сводятся к следующим позициям [2, 6, 9, 11]:

- При опросе и осмотре больного с болями в спине врач должен помнить о «симптомах угрозы», наличие которых может указывать на возможность у больного серьезного, порой опасного для жизни заболевания. К «симптомам угрозы», указывающим на возможность возникновения специфической боли в спине, относятся: начало стойкой боли в спине в возрасте до 15 лет и после 50 лет; немеханический характер боли (боли не уменьшаются в покое, в положении лежа, в определенных позах); связь боли с травмой; постепенное усиление болей; наличие онкологии в анамнезе; возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела; жалобы на длительную скованность по утрам; симптомы поражения спинного мозга (параличи, тазовые нарушения, расстройства чувствительности); изменения в анализах мочи, крови.
- При выявлении «симптомов угрозы» необходимо проведение клинико-инструментального обследования и консультации соответствующих специалистов для подтверждения или опровержения предполагаемого диагноза. При подтверждении диагноза осуществляют лечение основного заболевания. При отсутствии данных за наличие какой-либо специфической патологии, имеющуюся

у больного боль в спине классифицируют как неспецифическую и проводят эффективную противоболевую терапию.

- При отсутствии «симптомов угрозы» во время первичного осмотра больной классифицируется как имеющий неспецифическую боль в спине и ему назначают противоболевую терапию без дополнительных диагностических процедур.

Согласно международным стандартам, при отсутствии у больного с болью в спине «симптомов угрозы» или корешковой боли, нет необходимости проводить лабораторно-инструментальное обследование, включая рентгенографию позвоночника или исследования с использованием методов компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6, 11]. Важно помнить, что методы визуализации с высокой частотой выявляют дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике даже у больных без боли в спине. Так, по данным МРТ поясничного отдела позвоночника, асимптоматические грыжи межпозвоночных дисков выявляются у лиц до 40 лет в 30–40% случаев, а у лиц старше 60 лет — в 100% случаев [2, 12]. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, которые часто врачами диагностируются в виде «остеохондроза», могут считаться лишь предпосылкой для возникновения боли в спине, но не ее непосредственной причиной. Наличие у пациентов с неспецифической болью в спине признаков дегенеративно-дистрофического поражения тканей позвоночника не коррелирует ни с характером боли, ни с ее интенсивностью, поэтому, несмотря на соблазн отнести рентгенологически выявляемые признаки остеохондроза позвоночника к причине возникновения боли, до сих пор не было получено убедительных доказательств такой

связи. В современных отечественных и зарубежных методических рекомендациях по диагностике боли в спине рентгенологическое исследование не является компонентом первичного обследования [2, 6, 13]. Методы визуализации рекомендуется назначать пациентам с болями в спине в неясных случаях, особенно при подозрении на опухолевый или инфекционный процесс.

Лечение пациентов с неспецифической болью в спине должно быть направлено в первую очередь на регресс болевой симптоматики, способствующей восстановлению активности пациента и снижению риска хронизации боли [2, 6, 9, 10, 13]. В острый период необходимо ограничить физические нагрузки, следует избегать подъема тяжестей, длительного пребывания в сидячем или лежачем положении. При неспецифической боли в спине нет необходимости в соблюдении постельного режима. Небольшая физическая нагрузка не только не опасна, более того, она полезна, так как ранняя двигательная активность способствует улучшению трофики тканей и выздоровлению.

Острая болевая симптоматика у пациентов с неспецифической болью в спине, как правило, купируется нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Их анальгетические и противовоспалительные свойства обусловлены ослаблением синтеза простагландинов вследствие ингибирования активности циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) как в периферических тканях, так и в структурах центральной нервной системы. Среди неселективных НПВП (н-НПВП) используется диклофенак натрия, ацеклофенак, кетопрофен, лорноксикам, ибупрофен, блокирующие обе изоформы циклооксигеназы. Из селективных ингибиторов ЦОГ-2 (с-НПВП) назначают целекоксиб, мелоксикам. Практически все НПВП, используемые в медицинской практике (в том числе и относительно новые препараты — ацеклофенак, декскетопрофен и лорноксикам), апробированы при боли в спине и показали хороший обезболивающий эффект [14]. Нет данных, свидетельствующих об анальгетических преимуществах какого-либо представителя группы НПВП при купировании неспецифической боли в спине.

НПВП при острой неспецифической боли в спине обычно назначают на 10–14 дней. К класс-специфическим осложнениям, напрямую связанным с основным механизмом действия НПВП, относятся поражение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов и функции почек, негативное влияние

на гемодинамику [14]. По этой причине при определении тактики лечения НПВП необходимо учитывать ее безопасность для пациента. Выбранное средство должно максимально устранять боль и не вызывать серьезных побочных эффектов. В нашей стране к безрецептурному отпуску болеутоляющих средств разрешены метамизол натрия (Анальгин), парацетамол, ибупрофен и ацетилсалициловая кислота (Аспирин). Крупномасштабное исследование сравнительной безопасности аспирина, парацетамола и ибупрофена, проведенное с участием более 8000 человек, показало, что в терапевтических дозах лучшей переносимостью при отсутствии существенных побочных эффектов обладают парацетамол и ибупрофен [15]. Другие НПВП должны отпускаться в аптеках по рецепту врача. Исходя из вышесказанного, выбор врачом конкретного НПВП должен зависеть от возраста пациента, индивидуальной переносимости препарата пациентом и спектра сопутствующих заболеваний. В клинических рекомендациях по применению НПВП, подготовленных экспертами Ассоциации ревматологов России, Научного общества гастроэнтерологов России и Российского межрегионального общества по изучению боли определены следующие критерии, используемые при назначении НПВП [2] (уровни доказательности: А — метаанализ рандомизированных контролируемых исследований или данные одного рандомизированного контролируемого клинического испытания; В — данные контролируемого нерандомизированного испытания или испытаний с высоким уровнем дизайна, например, когортные исследования):

- Эффективность всех НПВП в рекомендуемых терапевтических дозах одинакова (нет четких доказательств обратного) (А).
- Наиболее редко серьезные осложнения со стороны ЖКТ возникают при использовании с-НПВП (А). Среди н-НПВП большая безопасность доказана для ацеклофенака, диклофенака и ибупрофена (А).
- Комбинация НПВП и ингибиторов протонной помпы существенно снижает риск развития осложнений со стороны ЖКТ (А).
- Напроксен, ибупрофен и с-НПВП более безопасны в отношении риска дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (В).
- Напроксен и целекоксиб более безопасны в отношении риска развития сердечно-сосудистых катастроф (В), тем не менее, их применение у больных с высоким риском развития послед-

них возможно только на фоне антиагрегантной терапии.

- Ибупрофен более безопасен, чем многие другие НПВП, в развитии сердечно-сосудистых катастроф, однако он существенно снижает антиагрегантную эффективность Аспирина и не должен назначаться одновременно с ним (В).
- Напроксен более опасен в плане развития осложнений со стороны ЖКТ, чем многие другие н-НПВП, поэтому соотношение сердечно-сосудистого/ЖКТ-риска для этого препарата в целом неблагоприятно. Наиболее благоприятно это соотношение для целекоксиба (В).
- Применение низких доз Аспирина существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема любых НПВП (за исключением ибупрофена).

Альтернативой назначению НПВП для устранения неспецифической боли в спине, особенно в условиях наличия у больного факторов риска, является парацетамол. Механизмы, определяющие обезболивающее действие парацетамола, остаются недостаточно изученными. Экспериментально установлена более высокая по сравнению с НПВП способность парацетамола проникать через гематоэнцефалический барьер. Полагают, что точкой приложения парацетамола может быть ЦОГ, которая преимущественно экспрессируется в структурах центральной нервной системы. По этой причине парацетамол лишен большинства недостатков, присущих НПВП. Парацетамол является эффективным обезболивающим средством, анальгетический потенциал которого не уступает терапевтическим дозам НПВП и относится к препаратам 1-го ряда при лечении острой неспецифической боли в спине [10]. Однако при длительном применении и особенно в больших дозах не исключена возможность гепатотоксического действия парацетамола. Для снижения токсического эффекта парацетамола и повышения его анальгетического потенциала в клинической практике используется сочетание парацетамола (325 мг) и трамадола (37,5 мг) в виде комбинированного препарата Залдиар. Использование такой комбинации препаратов обеспечивает развитие быстрой и длительной анальгезии. Обезболивающее действие парацетамола развивается быстро и сохраняется непродолжительное время. Трамадол реализует свое действие позже и, обладая большим периодом полувыведения, обеспечивает более продолжительную анальгезию. Комбинированный препа-

рат Залдиар обладает большей терапевтической эффективностью, чем отдельно взятые трамадол (75 мг) или парацетамол (500 мг) [16].

Препарат Залдиар не имеет побочных действий, характерных для НПВП, и может применяться у пациентов с лекарственной гастропатией, при язвенной болезни желудка, а также при наличии сердечно-сосудистой патологии, в том числе и при длительном использовании. Трамадол, также как и НПВП, является препаратом выбора для лечения пациентов с хронической неспецифической болью в спине.

Таким образом, обезболивающая терапия является не простым симптоматическим лечением, а требует индивидуального обоснованного подхода, учитывающего все преимущества и возможные нежелательные явления при приеме пациентом тех или иных лекарственных средств. ■

Литература

1. Павленко С. С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клиничко-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи). Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2007. 172 с.
2. Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Боль в спине. GEOTAR-Медиа, 2009. 356 с.
3. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // Вестник РАМН. 2012, № 9, с. 54–58.
4. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment // European Journal of Pain. 2006. V. 10. P. 287–333.
5. Эрдеc Ш. Ф., Дубинина Т. В., Галушко Е. А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике // Терапевтический архив. 2008. № 5. С. 59–66.
6. Алексеев А. В., Аринина Е. Е., Арсеньев А. О., Баринев А. Н., Бранд П. Я., Власов В. В., Дубинина Т. В., Карнаков А. Б., Клименко А. А., Кукушкин М. Л., Лесняк О. М., Максимов Д. М., Правдюк Н. Г., Подчуфарова Е. В., Смирнов А. В., Солодовников А. Г., Тахтай В. В., Шостак Н. А., Эрдеc Ш. Ф. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для терапевтов и врачей общей практики. М.: ООО «КомплексСервис», 2008, 70 с.
7. Боль: руководство для врачей и студентов / Под ред. акад. РАМН Н. Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.
8. Боль. Практическое руководство для врачей / Под ред. Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011. 565 с.
9. Atlas S. J., Deyo R. A. Evaluating and managing acute of low back pain in the primary care setting // J. Gen. Intern Med. 2001. V. 16. P. 120–131.
10. Chou R., Huffman L. H. Medications for Acute and Chronic Low Back Pain: A Review of the Evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline // Ann Intern Med. 2007. 147. P. 505–514.
11. Ross E. Back pain. In: Current diagnosis and treatment of pain/Eds.: von Roenn J. H., Paice J. A., Preodor M. E. Large Medical Books/McGraw-Hill, 2006, p. 172–208.
12. Waddell G. The Back Pain Revolution — 2 nd ed. 2004. Elsevier Edinburgh. P. 221–239.
13. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // Eur. Spine J. 2006. Vol. 15. suppl. 2. S. 169–191.
14. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б., Кукушкин М. Л., Дроздов В. Н., Исаков В. А., Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 168 с.
15. Moore N., Van Ganse E., Le Parc J.-M. et al. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study // Clin Drug Invest. 1999. V. 18 (2). P. 89–98.
16. McClellan K., Scott L. J. Tramadol/Paracetamol // Adis Drug profile. 2003. V. 63 (11). P. 1079–1086.



Низкодозовая комбинация трамадола и парацетамола обеспечивает ^{2,3}

- Быстрое наступление эффекта
- Пролонгированность анальгезии
- Минимизация побочных эффектов

ЗАЛДИАР®

Рациональное лечение умеренной боли

Регистрационное удостоверение: П №015588/01 от 25.03.2009
Полная информация о препарате в инструкции по медицинскому применению.

Произведено "Грюненталь ГмБХ"
Маркетинг и дистрибуция в РФ:
ООО "ШТАДА Маркетинг"

STADA
C I S

Реклама

1. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Progr. 2001; 48 (3): 79-81; 2. Perrot S, Krause D, Crozes P et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. Clin Ther 2006; 28: 1592-606; 3. Белоусов Ю.Б., ГОУ ВПО РГМУ «Фармакоэпидемиологическая экспертиза эффективности и безопасности применения препарата Залдиар в терапии острого (не менее 7 дней) и хронического болевого синдрома различной этиологии», 2005

Пневмококковый менингит. Проблема высокой летальности

Ю. Я. Венгеров*, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Нагибина*, кандидат медицинских наук

Е. П. Михалинова*

С. Е. Раздобарина*

Т. Н. Молотилова**, кандидат медицинских наук

Ю. Г. Пархоменко**, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Мозгалева**

Т. Ю. Смирнова**

Т. С. Свистунова**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, ** ГКУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

Ключевые слова: пневмококковый менингит, менингококковый менингит, лактат спинномозговой жидкости (СМЖ), Д-димер СМЖ, иммунология СМЖ, чувствительность возбудителя к антибиотикам, биодоступность возбудителя.

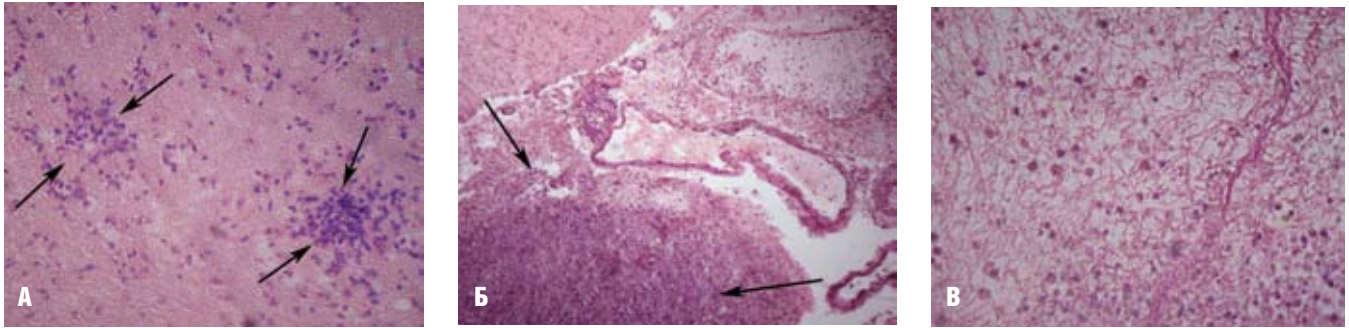
Пневмококковый менингит (ПМ) по данным бактериологических исследований занимает второе, после менингококкового менингита (ММ), место в этиологической структуре бактериальных гнойных менингитов (БГМ). Так, в РФ удельный вес ПМ среди других гнойных менингитов составляет 9,5–26%, в г. Москве за период 2005–2011 гг. — от 10,4% до 21% [1–5]. Учитывая то, что ПМ не входит в РФ в число инфекционных заболеваний, подлежащих официальной регистрации, а также то, что частота бактериологического подтверждения диагноза БГМ составляет по РФ от 16% до 38%, истинная заболеваемость и смертность, а также многие актуальные аспекты патогенеза, клиники и лечения ПМ изучены недостаточно [6–11].

ПМ отличается тяжелым течением, высокими показателями летальности, развитием осложнений, нередко приводящих к инвалидизации больных [4, 12–14]. Особенности ПМ обусловлены свойствами возбудителя и характером патологического процесса. Наиболее контрастно эти различия видны при сравнении с ММ. Основными факторами патогенности пневмококка являются капсула и тейхоевая кислота клеточной стенки. Капсула препятствует фагоцитозу, поэтому в патологическом материале пневмококк всегда располагается внеклеточно. Таким образом, при пневмококковой инфекции фагоцитоз не выполняет своей роли — самого раннего механизма защиты при бактериальных инфекциях. Тейхоевая кислота взаимодействует с С-реактивным белком и таким образом инициирует активацию системы комплемента и продукцию медиаторов острой фазы воспаления. Это сопровождается резким повышением сосудистой проницаемости и формированием экссудата с высоким содержанием фибриногена, который в результате активации системы гемостаза образует сгустки фибрина. В их толще пневмококк не доступен действию антител против антигенов его капсулы, которые являются основным фактором защиты при пневмококковой инфекции. При менингококковой инфекции капсула менингококка не препятствует его фагоцитозу, поэтому менингококк располагается

внутриклеточно, в цитоплазме лейкоцитов, причем, как было установлено нами иммунофлюоресцентным методом на раннем этапе инфекции, при низком содержании липополисахарида (ЛПС) фагоцитоз является завершенным и только при потреблении миелопероксидазы лейкоцитов становится незавершенным, а при потреблении компонентов системы комплемента при fulminантных формах менингококковой инфекции вообще подавляется. Основной фактор патогенности менингококка — ЛПС — является мощным инициатором системного воспаления, обладает высокой фибринолитической активностью, поэтому значительного образования фибрина не происходит и менингококк более доступен действию факторов защиты и тяжесть течения инфекционного процесса в большей степени обусловлена токсикозом, вплоть до развития инфекционно-токсического шока (ИТШ) [14, 15]. В связи с подавлением фагоцитоза пневмококк из оболочек мозга рано проникает по периваскулярным пространствам в вещество мозга. Экссудат формируется непосредственно на поверхности мозга, и, в отличие от ММ, при ПМ уже в ранние сроки развивается картина менингоэнцефалита с выраженным отеком-набуханием головного мозга (ОНГМ), снижением мозгового кровотока и повреждением вещества мозга (рис. 1).

В то же время лихорадочно-интоксикационный синдром и поражение центральной нервной системы (ЦНС), свойственные менингококковой инфекции, при ПМ развиваются не столь бурно, как при ММ, примерно у половины больных развитию ПМ предшествует риносинусит, отит, пневмония, поэтому больные госпитализируются позже, что также отрицательно влияет на эффективность лечения. Так, при ММ больные госпитализируются в среднем через $1,7 \pm 0,3$ суток от начала болезни, при ПМ через $3,4 \pm 0,4$ суток ($p < 0,01$).

До разработки методов этиотропной терапии летальность при ММ была близка к 50%, а при ПМ составляла почти 100%, однако применение сульфаниламидов, а затем антибиотиков не привело при ПМ к столь впечатляющим, как при ММ, результатам. Показатели летальности при БГМ в зависимости от возраста пациента, клинических форм болезни и от этиологического агента в развитых странах составляют в среднем 3–19%, а в развивающихся — от 37% до 69%. По нашим данным (проанализи-



А — пневмококковый гнойно-фибринозный менингоэнцефалит, 14-е сутки от начала заболевания; стрелками указана гнойно-фибринозная инфильтрация мягких мозговых оболочек. Б — пневмококковый гнойно-фибринозный менингоэнцефалит, 14-е сутки от начала заболевания (деталь предыдущего рисунка): пневмококковый энцефалит, стрелками указаны очаги гнойной инфильтрации вещества головного мозга. В — пневмококковый фибринозно-гнойный менингит, 12-е сутки от начала заболевания: наличие фибрина в экссудате.

Рис. 1. Патоморфологические данные при ПМ

зированы 1876 историй болезни больных ММ и 384 истории болезни ПМ) за последние 40 лет летальность при ПМ снизилась с 27,6% до 17,9% за счет внедрения методов реанимации и интенсивной терапии. За тот же период времени летальность при ММ снизилась с 9,8% до 4,2%, однако при ММ летальность в основном связана с ИТШ, а менингит является причиной летальных исходов примерно у 1 из 10 умерших. При ПМ около 45% больным требуется оказание помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [1, 16, 17].

Как уже говорилось, высокая летальность при ПМ обусловлена тяжестью поражения головного мозга, что видно при сравнении симптоматики с ММ в табл. 1.

Важно отметить, что при ПМ пролонгированность общемозгового синдрома и очаговых симптомов была в несколько раз больше, а остаточные явления наблюдались у 20,4% больных, в виде парезов конечностей, нарушений психики и др. [5, 8, 13, 16]. Некоторыми существенными особенностями отличалась и картина спинномозговой жидкости (СМЖ). Так, при ПМ у 44,7% больных цитоз был менее 1000 в 1 мкл, то есть умеренный, часто нейтрофилы находились в состоянии распада. При ММ плеоцитоз менее 1000 в 1 мкл был у 21,4% ($p < 0,001$), причем главным образом за счет больных, поступивших в связи с развитием менингококцемии в начальной стадии менингита. При слабо выраженной клеточной реакции при ПМ содержание белка составило $3,6 \pm 0,5$ г/л (при ММ $1,5 \pm 0,4$ г/л), что свидетельствует о резком повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера. В периферической крови при ПМ также отмечалась более слабая клеточная реакция, лейкоцитоз в среднем был в 1 мл на 4 тыс. ниже, чем при ММ. При 2-значном плеоцитозе в СМЖ при ПМ и отсутствии лейкоцитоза в крови в 90% случаев исход был летальным. Несмотря на то, что в течение многих лет, включая 2012 г., от 95% до 100% ликворных штаммов пневмококка, выделенных у наблюдавшихся нами больных, сохраняют чувствительность к бензилпенициллину, цефтриаксону, фторхинолонам, ванкомицину, меропенему, линезолиду [13, 15, 16, 18], даже в благоприятно закончившихся случаях терапевтический эффект при ПМ достигался гораздо медленнее, чем при ММ, и, соответственно, продолжительность антибиотикотерапии составляла при ПМ $18,6 \pm 1,2$ суток, что почти в 2 раза больше, чем при ММ ($10,2 \pm 1,3$ суток) ($p < 0,001$).

Основной причиной этих различий является низкая биодоступность возбудителя при ПМ, что подтверждается исследованиями динамики уровня лактата СМЖ, наиболее информативного показателя биологической активности возбудителя,

Таблица 1

Уровень ДДФ в СМЖ (мкг/мл). Референсное значение — менее 0,5 мкг/мл

Симптомы	Частота симптомов поражения ЦНС, %		
	ПМ	ММ	p <
Кома	45,6 ± 3,2	10,2 ± 1,6	0,001
Остаточные явления	20,4	2,3	0,001

Таблица 2

Местная иммунная реакция при ПМ и ММ

Показатели	ПМ	ММ	p <
ИЛ-1 бета, пг/мл	32,1 ± 5,6	64,2 ± 7,2	0,001
ИРИ	2,4 ± 0,3	3,4 ± 0,4	0,05
IgM мг/г белка	0,20 ± 0,03	0,39 ± 0,04	0,02
IgA мг/г белка	0,11 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,01

Примечание: ИЛ-1 — интерлейкин-1, ИРИ — иммуно-регуляторный индекс.

так как лактат является продуктом анаэробного гликолиза [19, 20]. Данные об уровне лактата СМЖ у 28 больных ПМ и 50 больных ММ представлены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, при ПМ уровень лактата не снижается на 4–7 дни лечения, а на 2–3 неделе значительно превышает норму, в то время как при ММ наблюдается быстрое и резкое снижение уровня лактата и на 2–3 неделе он достигает референсного значения. Низкая доступность пневмококка обусловлена двумя факторами: 1) снижением мозгового кровотока в результате резко выраженного ОНГМ и уменьшения вследствие этого пассажа антибиотиков через гематоэнцефалический барьер, а также наличием зон биодоступности возбудителя: очагов размягчения мозгового вещества, гематом, и особенно наличием фибринозно-гнойного экссудата на поверхности и в оболочках мозга, что хорошо подтверждается патоморфологическими данными (рис. 1) и исследованиями концентрации Д-димера фибрина (ДДФ) в СМЖ, который является основным продуктом фибринолиза и наиболее информативным показателем наличия фибринового сгустка в исследуемом субстрате [11, 21]. Результаты определения ДДФ в СМЖ у 28 больных ПМ и 49 больных ММ представлены на рис. 3.

При ПМ фибринолиз длительно находится на высоком уровне без тенденции к снижению, что говорит о сохранении большого количества фибрина в поздние сроки и хорошо соотносится с патоморфологической картиной ПМ. Следует



Рис. 2. Уровень лактата в СМЖ (ммоль/л) при ПМ и ММ. Референсные значения 1,2–2,2 ммоль/л

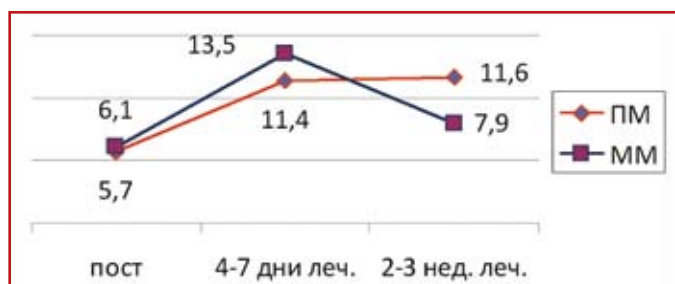


Рис. 3. Уровень ДДФ в СМЖ (мкг/мл). Референсное значение — менее 0,5 мкг/мл

также остановиться на значительном различии уровня летальности при симптоматическом лечении ММ и ПМ, что может быть связано с низкой эффективностью естественных факторов саногенеза. Как говорилось, при ПМ по сравнению с ММ имеет место более слабая лейкоцитарная реакция, отсутствует фагоцитоз. В отечественной и зарубежной литературе широко представлены работы об особенностях иммунопатогенеза БГМ [3, 10, 14, 22]. Установлено значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, дефицит компонентов комплемента, клеток С03+, С04+, С08+, что указывает на важную роль в патогенезе ПМ нарушения иммунного гомеостаза с депрессией местного и системного иммунитета. Нами исследованы показатели местного иммунитета в СМЖ. В табл. 2 представлены наиболее существенные различия показателей иммунитета у 22 больных ПМ и 36 больных ММ.

Как видно из табл. 1, при ПМ провоспалительная активность в СМЖ ниже. Снижение ИРИ за счет меньшей пролиферации Т-хелперов, снижения местной продукции иммуноглобулинов также может способствовать более тяжелому течению болезни. Представленные данные указывают на основные направления совершенствования терапии ПМ. Во-первых, учитывая низкую биодоступность возбудителя, следует использовать препараты, хорошо проникающие через гематоэнцефалический барьер (фторхинолоны, меропенем) или позволяющие использование сверхвысоких доз (бензилпенициллин до 500–1,0 мкл/кг массы, меропенем 6 г в сутки), при низкой проницаемости сочетать внутривенное и эндолюмбальное введение препарата (ванкомицин). Во-вторых, даже при отсутствии явного клинического эффекта не производить замены другим препаратом в течение 5–7 суток. Абсолютное показание для смены препарата — устойчивость к нему возбудителя, выявленная при определении чувствительности данного штамма возбудителя. В-третьих, при чувствительности возбудителя к применяемому препарату и отсутствии явного эффекта следует дополнительно назначить второй препарат из группы

альтернативных или резервных препаратов. В-четвертых, отказаться от применения кортикостероидов, так как они снижают пассаж антибиотиков через гематоэнцефалический барьер. Важнейшее значение имеет раннее применение искусственной вентилиации легких до развития гипоксемии, по клиническим показаниям: глубокие расстройства сознания, судороги, снижение биоэлектрической активности мозга. Необходимо также применение препаратов, улучшающих мозговой кровоток (пентоксифиллин и др.). Необходимо проведение целенаправленных исследований о влиянии средств патогенетической терапии на проницаемость гематоэнцефалического барьера для антибиотиков, повышение биодоступности возбудителя, использование фибринолитиков, препаратов, активизирующих местные факторы саногенеза. Наконец, следует учитывать, что при наличии гнойного очага (отит, синусит и др.) необходима его экстренная хирургическая санация. ■

Литература

1. Венгеров Ю. Я., Ченцов В. Б., Нагибина М. В. и соавт. Современные принципы диагностики и лечения больных БГМ // Consilium medicum. Хирургия (приложение), 2009, № 1, с. 26–38.
2. Ералиева Л. Т. Ронколейкин в терапии гнойных бактериальных менингитов // Цитокины и воспаление. 2009, № 2, с. 11–19.
3. Зенькова С. К., Семенов В. М., Скворцова В. В. Эпидемиологическая особенность гнойных менингитов и менингоэнцефалитов не менингококковой этиологии. В кн.: Актуальные аспекты военной медицины. Сб. научных трудов главного военно-медицинского клинического центра «ГВКГ» Украины. Киев, 2010, с. 147–152.
4. Мартынова А. В., Туркутоков В. Б. Эпидемиологический анализ заболеваемости инвазивными и неинвазивными формами пневмококковых инфекций в различных группах населения // Вестник Российской АМН. 2007, № 9, с. 12–16.
5. Kaplan S. L. Management of pneumococcal meningitis // Pediatr Infect Dis J. 2002. Vol. 21. № 6. P. 589–91; discussion P. 613–614.
6. Белошицкий Г. В., Королева И. С., Кошкина Н. А. Менингиты пневмококковой этиологии в Российской Федерации. В кн.: Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. М., 2008, с. 15–16.
7. Брико Н. И. Распространенность и возможности профилактики пневмококковой инфекции в мире и России. Бюллетень «Вакцинация». Пневмококковая инфекция. 2009, № 2.
8. Шишов А. С., Григорьевская У. Б., Гурьянов А. В. и др. Некоторые клинические особенности бактериальных инфекций с синдромом гнойного менингита // Журн. неврол. и психиат. 2011; 111: 4: 90–95.
9. Tebruegge M., Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis // Clinical Microbiology Reviews. 2008, 21 (3): 519–537.
10. Van de Beek D., de Gans J., Tunkel A. R., Wijdicks E. F. Community-acquired bacterial meningitis in adults // The New England Journal of Medicine. 2006, 354 (1): 44–53.
11. Weisfelt M. et al. Procoagulant and fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid from adults with bacterial meningitis // Journ. of Infection. 2007. Vol. 54, iss. 6. P. 545–550.
12. Платонов А. Е., Николаев М. К. и др. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России // Жур. эпидемиология и инфекционные болезни. 2007, № 3, с. 11.
13. Thabet F., Tilouche S., Tabarki B., Amri F. et al. Pneumococcal meningitis mortality in children. Prognostic factors in a series of 73 cases // Arch de Pediatric. 2007; 14: 334–337.
14. Scheld W. M., Koedel U., Nathan B., Pfister H. W. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury // J Infect Dis. 2002. Vol. 186. P. 225–533.
15. Поздеев О. К. Медицинская микробиология / Под ред. В. И. Покровского. 2-е изд., испр. М.: Геотар-Мед. 2004, 768 с.
16. Chavez-Bueno S., Mc. Cracken G. H. Bacterial meningitis in children // Pediatr. Clin. North Am. 2005. Vol. 52. P. 795–810.
17. Pollard R. F., Pace D. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome // Arch Dis Chil. 2007. Vol. 92. P. 909–915.
18. Davis. L. E., Greenlee J. E. Pneumococcal meningitis: antibiotics essential but insufficient // Brain. 2003, May 1, 126 (5): 1013–1014.
19. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В. и др. Клиническое значение лактат-ацидоза при гнойных менингитах // Клиническая медицина. 2008. Т. 86. № 10. С. 43–46.
20. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В., Свищунова Т. С., Молотилова Т. Н. и др. Ликворологические исследования при нейроинфекциях. Материалы 1-го Всероссийского конгресса по инфекционным болезням «Инфекционные болезни» 2009, т. 7, пр. № 1, с. 41–42.
21. Гильманов А. Ж. Д-димер: что? Как? У кого? С какой целью? // Клинико-лаб. консилиум. 2009. № 6 (31). С. 38–46.
22. Лесков В. П., Чердеев А. Н., Горлина Н. К., Новоженев В. Г. В кн.: Клиническая иммунология для врачей. М., 2005. 144 с.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин.

Активное вещество: депротенинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии.

Способ применения и дозы: до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.



Центральная невропатическая боль у пациентов с травмой спинного мозга

П. Я. Бранд, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: травма спинного мозга, невропатическая боль, центральный болевой синдром, антиконвульсанты, прегабалин, антидепрессанты, патофизиология боли, дифференцированная терапия, оценка боли, уровень боли.

Травма спинного мозга (ТСМ) — классическая модель невропатического болевого синдрома. На уровне травмы зачастую возникает периферическая невропатическая боль, связанная с повреждением корешков спинного мозга, в то время как невропатический болевой синдром, возникающий ниже уровня повреждения спинного мозга, можно уверенно назвать центральным.

Патофизиологические аспекты центральной невропатической боли до сих пор до конца не изучены. Долгое время считалось, что боль ниже уровня травмы спинного мозга связана с повреждением аксонов спиноталамического пути и деафферентации его роstralных отделов [1]. Однако представляется, что это недостаточное условие

возникновения боли после ТСМ, так как подобные повреждения могут не сопровождаться хроническим болевым синдромом [2]. Боль ниже уровня повреждения может быть вызвана либо уменьшением входной импульсации, либо прямой активацией роstralных отделов пути болевой чувствительности [3]. Предложены различные теории патофизиологии центральной боли после частичного повреждения спинного мозга: несогласованное функционирование задних столбов спинного мозга и спиноталамического пути [4] или спиноталамического и спиноретикулярного путей [5, 6], а также теория «растормаживания» путей болевой чувствительности [7].

N. M. Finnegr и соавт. указали на роль повреждения серого вещества спинного мозга в патогенезе боли ниже уровня повреждения. Согласно результатам клинических исследований, в отличие от пациентов без боли,

у пациентов с болями ниже уровня травмы общим патологическим признаком является повреждение серого вещества спинного мозга [8].

Предметом особого внимания является участие структур супраспинального уровня в механизмах развития болевого синдрома. Выявлено значительное усиление кровотока в дугообразном ядре гипоталамуса, в корковом представительстве нижних конечностей, в коре теменной доли, в заднем, медиальном и латеральном ядрах таламуса [9]. Показана важная роль таламуса в механизмах возникновения центральной боли [10, 11]. В литературе есть указания на функциональную реорганизацию таламуса после повреждения спинного мозга [12, 13]. Вместе с тем остается открытым вопрос о связи процессов в таламусе после ТСМ с развитием болевого синдрома [11, 14]. Существует гипотеза, что снижение возбуждающих

или повышение ингибирующих влияний на латеральные отделы таламуса порождают порочный круг, включающий медиальные отделы и ретикулярное ядро таламуса, а их проекция на кору может участвовать в восприятии боли [15].

Центральная боль при полном повреждении спинного мозга и неэффективность хордотомии для купирования болевого синдрома ниже уровня повреждения спинного мозга привели к возникновению гипотезы о центральной роли головного мозга в патогенезе данного состояния. R. Melzack предложил концепцию нейроматрикса, согласно которой в мозге существует «внутреннее представление» о теле [16]. Нейроматрикс, лишенный сенсорного входа, генерирует паттерн импульсов, что вызывает жгучую или «стреляющую» боль. Документированные случаи ремиссии центральной невропатической боли после повреждения головного мозга навели S. Canavero на предположение о том, что в основе фантомной и центральной боли лежит кортикоталамическая реверберация возбуждения [17].

Так как патофизиология боли ниже уровня повреждения имеет как спинальные, так и супраспинальные компоненты, включая таламус и кору полушарий, на экспериментальных моделях ведется поиск методов, которые позволили бы оценить болевой синдром при поражении нервной системы на разных уровнях [18, 19].

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 45 пациентов, оперированных по поводу позвоночно-спинномозговой травмы в период с 2003 по 2008 гг. Соотношение мужчин и женщин составило 1,81:1 (29 мужчин и 16 женщин). Средний возраст пациентов — $32,6 \pm 8,2$ года.

В работе применялись следующие критерии выделения компонентов боли:

- 1) невропатический компонент, который отмечался при локализации боли в зоне соматосенсорного дефицита и наличии в ней позитивных и/или негативных сенсорных симптомов;
- 2) ноцицептивный компонент боли, который выражался в суставном, вертебральном, мышечно-тоническом, миофасциальном синдромах;
- 3) психогенный компонент, выделяемый при наличии болевого синдро-

ма, который не мог быть адекватно объяснен ноцицептивным и невропатическим механизмами, а его течение имело связь с психическим состоянием пациента.

Для оценки интенсивности болевого синдрома использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Качественные характеристики боли оценивались при помощи Мак-Гилловского болевого опросника. Для оценки тяжести болевого синдрома, его влияния на качество жизни пациентов, а также оценки эффективности терапии применялся Краткий опросник боли.

Для выявления и оценки невропатического компонента боли применялась шкала LANSS и опросник DN4.

Исходно всем включенным в исследование пациентам проводилось неврологическое и клиничко-психологическое обследование, оценка характеристик болевого синдрома и эффективности терапии на момент включения в исследование.

Пациентам с болевым синдромом при их согласии назначали индивидуализированную дифференцированную терапию (ИДТ) с учетом типа и характера болевого синдрома. Динамику болевого синдрома на фоне ИДТ в данной группе больных оценивали через 3 месяца.

Результаты исследования

При неврологическом обследовании нижний спастический парез отмечался у 42,2% пациентов, нижний вялый парез — у 35,6%, тетрапарез был выявлен у 11,1% больных. Синдром Броун-Секара был представлен в 4,4% случаев. У 2,2% пациентов выявлялся вялый парез левой и спастический правой нижней конечности, у 4,4% — вялый парез правой и спастический левой нижней конечности.

Наиболее часто поражались грудные сегменты спинного мозга (35,6%) и корешки конского хвоста (22,2%). У части пациентов отмечалось сочетанное поражение спинного мозга и корешков на разных уровнях: у 13,3% пациентов — на поясничном уровне, у 11,1% — на грудном и у 6,7% — на шейном.

У всех пациентов отмечались расстройства поверхностной и глубокой чувствительности, как изолированные, так и в различных сочетаниях.

Болевой синдром невропатического характера всегда сопровождался нару-

шениями чувствительности соответствующей локализации, однако нарушения чувствительности не обязательно сопровождалась болевым синдромом.

Распространенность болевого синдрома среди обследованных пациентов составила 86,7%. Средняя интенсивность боли по ВАШ составила $5,36 \pm 1,65$, тяжесть боли $4,16 \pm 1,51$, влияние боли на качество жизни $3,93 \pm 2,20$. Данные цифры свидетельствуют о выраженном болевом синдроме у обследованных пациентов.

У 30 (76%) пациентов боль носила смешанный характер (ноцицептивная + невропатическая, ноцицептивная + психогенная, невропатическая + невропатическая + психогенная). У 5 (13%) пациентов наблюдался изолированный невропатический компонент боли, у 3 (8%) — ноцицептивный и у 1 (3%) — психогенный.

Периферическая невропатическая (корешковая) боль отмечалась у 61,5% пациентов и была связана с травмой или компрессией корешков спинного мозга, центральная (проводниковая) — у 30,8%, вследствие повреждения проводников болевой чувствительности, сегментарная — у 17,9% пациентов, что было связано с повреждением задних рогов спинного мозга. У пациентов с ноцицептивным компонентом болевого синдрома преобладали вертеброгенные боли (69,2%), у 20,5% — отмечалась боль, обусловленная спастичностью, у 10,3% — боль от вторичной перегрузки плечевых суставов. У 48% пациентов был выявлен психогенный компонент боли.

При сравнении пациентов с центральным и периферическим компонентом невропатического болевого синдрома достоверно более высокая интенсивность и тяжесть боли ($p < 0,05$) отмечалась у пациентов с центральным компонентом боли.

Кроме того, центральная невропатическая боль оказывала более выраженное ($p < 0,01$) влияние на качество жизни пациентов.

В ходе исследования не выявлено связи между интенсивностью болевого синдрома и характеристиками травмы спинного мозга, такими как механизм травмы, уровень травмы, степень повреждения, тяжесть поражения спинного мозга и т. д.

Пациенты с преобладанием невропатического компонента болевого синдрома наиболее часто использовали

Дифференцированная терапия в зависимости от типа и характера болевого синдрома

Характер болевого синдрома		Препарат и его доза
Невропатический компонент боли	Корешковые боли	Габапентин (1800–3600 мг/сут)
	Проводниковые боли	Прегабалин (300–600 мг/сут) или амитриптилин (25–75 мг/сут)
Ноцицептивный компонент боли	Боль от вторичной перегрузки суставов	Целекоксиб (200–400 мг/сут) и баклофен (25–50 мг/сут)
	Вертеброгенная боль	Целекоксиб (200–400 мг/сут)
	Боль, обусловленная спастичностью	Баклофен (50–75 мг/сут)
Психогенный компонент боли		Амитриптилин (50–75 мг/сут) или венлафаксин (75 мг/сут) + тофизопам (50–100 мг/сут)

характерные дескрипторы боли, также как и пациенты с преимущественно ноцицептивным компонентом боли. Пациенты с элементами психогенного характера болевого синдрома чаще использовали эмоционально окрашенные дескрипторы.

У всех пациентов с центральным болевым синдромом боли возникали ниже уровня травмы. Локализация болевого синдрома играет важную роль в определении типа и характера боли, так выше уровня травмы могут возникать лишь ноцицептивные боли, такие как боль, от вторичной перегрузки плечевого сустава, которая связана с использованием костылей и инвалидных кресел. На уровне травмы возможно возникновение как ноцицептивного (вертеброгенного), так и невропатического (корешкового, сегментарного) болевого синдрома. Ниже уровня травмы преобладает центральный невропатический (проводниковый) компонент боли, однако встречаются и элементы ноцицептивных болей, таких как боль, обусловленная спастичностью.

После обследования 15 пациентов (33,3%), выразивших желание пройти курс лечения, были отобраны для назначения дифференцированной терапии болевого синдрома. Соотношение мужчин и женщин составило 2:1 (10 мужчин и 5 женщин). Средний возраст пациентов составил $33,3 \pm 7,5$ лет. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось сочетание различных типов болевого синдрома. Центральный болевой синдром отмечался у 14 пациентов. Препараты, используемые для лечения болевого синдрома в зависимости от его характера, представлены в таблице.

Из таблицы видно, что для лечения ноцицептивного компонента боли применялись нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и миорелаксанты. При вертеброгенных болях и болях от «вторичной пере-

грузки» суставов НПВС в комбинации с миорелаксантами назначались краткими курсами (10–14 дней), при болях, обусловленных спастичностью, курс лечения продолжался не менее 3 месяцев и включал в себя только миорелаксанты.

Для лечения невропатического компонента боли применялись антиконвульсанты и антидепрессанты. Антиконвульсанты назначались для купирования корешковых болей. В терапии сегментарных болей использовали сочетание антиконвульсанта и антидепрессанта. При лечении центральных (проводниковых) невропатических болей половине пациентов ($n = 7$) назначали антиконвульсант, а другой половине ($n = 7$) антидепрессант.

При наличии выраженного психогенного компонента болевого синдрома применялись антидепрессанты, а при высоком уровне тревожности к терапии добавляли анксиолитики.

Эффективность ИДТ оценивалась по снижению интенсивности болевого синдрома через 3 месяца после назначения терапии.

На фоне лечения у 13 (86,6%) пациентов отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома, при этом у 7 (47%) больных отмечалась высокая эффективность (снижение интенсивности боли на 50% и более или полный регресс болевого синдрома), а у 8 (53%) — сравнительно низкая эффективность (снижение боли менее чем на 50% или отсутствие эффекта от терапии). После проведенного лечения 1 (6,7%) пациент отметил полный регресс болевого синдрома, у 2 (13,4%) пациентов лечение оказалось неэффективным.

Все пациенты с высокой эффективностью лечения получали антиконвульсант в качестве препарата для купирования центральной невропатической боли. В этой группе больных отмечалось меньшее количество

побочных эффектов лечения и отказов от продолжения терапии.

Обсуждение

В ходе нашего исследования болевой синдром был выявлен в 86,7% случаев у пациентов, перенесших ТСМ, при этом около половины отметили высокую интенсивность (> 5 баллов по ВАШ) боли. Схожая статистика приводится и в литературе. Так, по данным Tasker и соавт., распространенность хронической боли после ТСМ достигает 94%, а в 50% случаев отмечается высокая интенсивность боли [6]. В исследовании, проведенном на 237 пациентах, P.J. Siddall и соавт. отмечали нарастание интенсивности болевого синдрома в течение 5 лет после ТСМ [20].

Более высокая интенсивность центральной невропатической боли по сравнению с периферической подтверждается литературными данными. По данным M.P. Jensen и соавт., центральная боль отличается более высокой интенсивностью, хуже переносится пациентами и хуже откликается на противоболевую терапию [21].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что повреждение проводящих путей болевой чувствительности играет важную роль в возникновении центральной невропатической боли. В соответствии с данными других авторов [22, 23], наше исследование показало, что повреждение спиналаламического тракта часто, но не всегда, приводит к развитию невропатической боли, поскольку проводниковые нарушения чувствительности отмечаются у пациентов с ТСМ и при отсутствии болевого синдрома. Отсутствие прямой зависимости между степенью повреждения соматосенсорной системы и выраженностью болевого синдрома является характерной особенностью как центральной, так и периферической невропатической боли [24].

По результатам нашего исследования не было выявлено корреляции между интенсивностью болевого синдрома и локализацией боли, однако отмечалась взаимосвязь, хотя и не достигавшая уровня статистической значимости, между интенсивностью боли и ее локализацией по отношению к уровню травмы. Так, в верхней части туловища и руках боль была менее выражена, чем в ногах. Эти данные соотносятся с работой Sidall и соавт., которые в своем исследовании отметили, что боль, возникающая ниже уровня травмы, характеризуется пациентами как более выраженная, в то время как боль выше уровня травмы переносится легче [20]. Такой результат, по всей видимости, обусловлен преобладанием центрального невропатического компонента болевого синдрома ниже уровня травмы.

Показанная в нашем исследовании высокая эффективность ИДТ у 47% пациентов, по всей видимости, была обусловлена оптимальным набором препаратов для лечения болевого синдрома, а также высокой комплаентностью пациентов. Применение прегабалина (Лирика) у данной группы больных позволило существенно снизить интенсивность болевого синдрома, повысить качество жизни пациентов и снизить уровень тревожности.

Высокая эффективность прегабалина, в отношении центрального невропатического болевого синдрома, подтверждается результатами многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования [25]. В исследовании оценивалась эффективность прегабалина в отношении невропатической боли у пациентов с травмой спинного мозга. Прегабалин показал достоверно более высокую эффективность в отношении снижения интенсивности болевого синдрома, улучшения сна, уменьшения уровня тревожности.

Сравнительно низкая эффективность ИДТ болевого синдрома у 53% пациентов, возможно, связана с недостаточным эффектом от применения антидепрессантов в терапии центрального невропатического болевого синдрома и/или недостижением целевых доз препарата, вследствие развития побочных эффектов, недооценки психогенного компонента боли и/или краткости исследования, а также с низкой приверженностью пациентов к лечению.

Наше исследование имело ряд ограничений. Одним из важнейших явля-

ется короткий период наблюдения, что не позволило в некоторых случаях достигнуть оптимальной дозировки лекарственных препаратов, а также оценить продолжительность анальгезирующего эффекта ИДТ.

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют чрезвычайную важность применения специализированных шкал и опросников для своевременного выявления центрального компонента невропатического болевого синдрома у пациентов с ТСМ, так как его наличие обуславливает интенсивность и тяжесть боли, оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов. ИДТ, подобранная с учетом типа и характера боли, является эффективным способом борьбы с болевым синдромом у пациентов с ТСМ. Прегабалин должен применяться в качестве базового препарата при лечении центральной боли у пациентов с ТСМ. Болевой синдром у пациентов с травмой спинного мозга до конца не изучен и требует дальнейших исследований для уточнения патофизиологических характеристик боли и подбора наиболее эффективных терапевтических стратегий. ■

Литература

1. Bowsher D. Central pain: clinical and physiological characteristics // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996. Vol. 61. P. 62–69.
2. Defrin R., Ohry A., Blumen N., Urca G. Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects // *Pain*. 2001. Vol. 89. P. 253–263.
3. Yezierski R. P. Spinal Cord Injury: A Model of Central Neuropathic Pain // *Neurosignals*. 2005. Vol. 14. P. 182–193.
4. Beric A., Dimitrijevic M. R., Lindblom U. Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients // *Pain*. 1988. Vol. 34. P. 109–116.
5. Pagni C. A. Central pain due to spinal cord and brain stem damage. In: Wall PD, Melzack R, ed. *Textbook of Pain* // Churchill Livingstone, Edingburg. 1989. P. 634–655.
6. Tasker R. Pain resulting from central nervous system pathology (central pain). In: Bonica J. J. Ed. *The Management of Pain*. Lea & Febiger, Philadelphia. 1990. P. 264–283.
7. Craig A. D., Bushnell M. C. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain // *Science*. 1994. Vol. 265. P. 252–255.
8. Finnerup N. B., Johannesen I. L., Sindrup S. H. et al. Pain and dysesthesia in patients with spinal cord injury: a postal survey // *Spinal Cord*. 2001. Vol. 39. № 5. P. 256–62.
9. Morrow T. J., Paulson P. E., Brewer K. L. et al. Chronic, selective forebrain responses to excitotoxic

- dorsal horn injury // *Exp Neurol*. 2000. Vol. 161. P. 220–226.
10. Полушкина Н. П., Яхно Н. Н. Центральная постинсультная боль. Клинические, психологические и терапевтические аспекты // *Неврологический журнал*. 1998. Т. 3. № 2. С. 13–17.
11. Dostrovsky J. O. Role of thalamus in pain // *Prog Brain Res*. 2000. Vol. 129. P. 245–257.
12. Hirayama T., Dostrovsky J. O., Gorecki J., Tasker R. R., Lenz F. A. Recordings of abnormal activity in patients with deafferentation and central pain // *Stereotact Funct Neurosurg*. 1989. Vol. 52. P. 120–126.
13. Jeanmonod D., Magnin M., Morel A. Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data // *Neuroreport*. 1993. Vol. 4. P. 475–478.
14. Jensen T. S., Lenz F. A. Central post-stroke pain: a challenge for the scientist and the clinician. *Pain*. 1995. Vol. 61. P. 161–164.
15. Jeanmonod D., Magnin M., Morel A. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms // *Brain*. 1996. Vol. 119. P. 363–375.
16. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix // *Trends Neurosci*. 1990. Vol. 13. P. 88–92.
17. Canavero S., Bonicalzi V., Pagni C. A. et al. Propofol analgesia in central pain — preliminary clinical observations // *J Neurol*. 1995. Vol. 242. P. 561–567.
18. Mauderli A. P., Acosta-Rua A., Vierck C. J. A conscious behavioral assay of thermal pain in rodents // *J Neurosci Methods*. 2000. Vol. 97. P. 19–29.
19. Vierck C. J., Light A. R. Allodynia and hyperalgesia within dermatomes caudal to a spinal cord injury in primates and rodents // *Progr Brain Res*. 2000. Vol. 129. P. 411–428.
20. Siddall P. J., Middleton J. W. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury // *Spinal Cord*. 2006. Vol. 44. P. 67–74.
21. Jensen M. P., Hoffman A. J., Cardenas D. D. Chronic pain in individuals with spinal cord injury: a survey and longitudinal study // *Spinal Cord*. 2005. Vol. 43. № 12. P. 704–712.
22. Defrin R., Ohry A., Blumen N., Urca G. Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects // *Pain*. 2001. Vol. 89. P. 253–263.
23. Eide P. K., Stubhaug A., Stenehjem A. E. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on Treatment algorithm for SCI pain PJ Siddall and JW Middleton N-methyl-D-aspartate receptor activation // *Neurosurgery*. 1995. Vol. 37. P. 1080–1087.
24. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. М.: Боргес. 2007. 75 с.
25. Siddall P. J., Cousins M. J., Ote A. et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial // *Neurology*. 2006. Vol. 28. P. 1792–800.

Стратегия поведения для людей, страдающих инсомнией*

Днем

1. Не нужно дремать в течение дня, если только у вас нет веских оснований полагать, что таким образом улучшается качество вашей жизни.

Если вы вздремнули в течение дня, вы должны знать, что ваш ночной сон будет короче. Однако некоторые люди повышают свою работоспособность, если днем коротко спят.

2. Умеренные упражнения в течение дня полезны, так как необходимо физически устать к вечеру.

Умеренная физическая усталость может быть расслабляющей, чрезмерная физическая усталость может, напротив, возбуждать, поскольку это может привести к возникновению боли, которая будет мешать спать. Физическая нагрузка поздним вечером может привести к чрезмерной бодрости, которая будет сохраняться ночью и мешать ночному сну.

Вечером

1. Сведите на нет вашу физическую активность незадолго до сна, иначе вы будете слишком взбудоражены и не сможете заснуть. Таким образом, вы не должны активно физически работать в течение 4–6 часов до отхода ко сну и подвергать себя умеренному физическому напряжению в течение 2–4 часов до сна.

Простые упражнения на растяжение мышц или небольшая прогулка вокруг дома могут помочь расслабиться. Руководящим принципом является то, что вы должны быть расслабленным, а не бодрым от того, что вы делаете. Если вы покраснели, тяжело дышите или ваше сердце бьется очень быстро, это, скорее всего, не позволит вам быстро заснуть. Сексуальная активность является исключением из данного правила, поскольку ее кульминация приводит к физической и психической релаксации.

2. Не употребляйте много жидкости поздним вечером, так как вам может потребоваться встать ночью, чтобы опорожнить мочевой пузырь.

3. За час-два до сна воздержитесь от обильного приема пищи, также необходимо избегать употребления стимулирующих продуктов (например, шоколада, особенно темного) или напитков (кофе, чай, какао, кола). Однако не ложитесь спать голодным. Стакан теплого молока перед сном может помочь вам почувствовать себя сонным. Молоко содержит небольшое количество аминокислоты L-триптофана естественного происхождения, которая обладает снотворным действием в больших дозах. Однако эффективность низких доз L-триптофана глубоко не изучалась.

4. Избегайте употребления алкоголя и курения в конце вечера: алкоголь и никотин, как известно, могут привести к нарушению сна.

В специальном исследовании показано, что 28% лиц с инсомнией используют алкоголь для облегчения засыпания и 68% респондентов находят этот способ эффективным. Тем не менее, алкоголь может оказывать стимулирующее действие на ЦНС и повышать частоту ночных пробуждений. Кроме того, применение алкоголя в качестве снотворного недопустимо из-за высокого риска развития зависимости.

5. Не принимайте прохладную ванну в течение часа или двух до сна, это бодрит. Кроме того, не принимайте горячую ванну в течение часа или двух до сна: вашему телу нужно пребывать в прохладе и свежести, если вы хотите заснуть.

6. Перед сном избегайте смеха и шуток, разговоров по телефону или любой социальной деятельности, которая заставляет вас размышлять или поднимает с постели. Кроме того, избегайте любых обсуждений и споров или другой социальной активности, которая делает вас раздражительным или сердитым.

7. Не слушайте громкую, бодрящую музыку, потому что она оказывает активирующее действие. Необременительная беседа с членами своей семьи перед сном может расслабить.

8. Избегайте умственной деятельности до сна. Просмотр телепередач, разгадывание кроссвордов, игра в шахматы или другая деятельность, требующая сосредоточения на какой-либо задаче, может активизировать вас. Это может не относиться к деятельности, которую вы считаете своей работой. Например, просмотр счетов или других документов может утомить вас до такой степени, что вы с нетерпением будете ждать окончания такой деятельности, и пробудит в вас желание лечь в постель.

9. Избегайте всего, что может вызвать у вас повышение тревожности или раздражение перед сном, например, не обдумывайте волнующие вас проблемы. Если же вы напряжены, тревожны или раздражительны, предпримите попытку успокоиться и расслабиться в течение 5–20 минут до сна. Для этого можно использовать медитацию, молитвы, выполнение несложной, пустяковой работы по дому или участие в спокойной приятной беседе. Подобное расслабление особенно важно, если напряжение является результатом дневной активности, и тогда расслабляющие сессии необходимо выполнять ежедневно.

10. Избегайте воздействия яркого света, сюда же относится и просмотр телепрограмм, хотя бы 5–10 минут перед сном. Яркий свет будоражит.

11. Избегайте приема снотворных препаратов, если вы не абсолютно уверены в их необходимости. Снотворные препараты могут вызвать привыкание.

Если вы плохо спали предыдущей ночью, вы, скорее всего, будете плохо спать и следующей ночью. Это объясняется тем, что ваш организм может благополучно попасть в ритм меньшей продолжительности сна, хотя сокращение сна ведет

к усталости и раздражительности днем. Кроме того, сокращение сна может сделать вас слишком напряженным, чтобы вы могли быть в состоянии расслабиться и иметь нормальный сон в последующую ночь. В таких случаях одноразовое использование снотворного приемлемо, потому что это разрушает порочный круг, в котором вы привыкли к укороченному сну и тревожности и раздражительности днем.

Перед сном

1. Планируйте свой день так, чтобы ваш сон начинался примерно в одно и то же время каждую ночь. Это поможет вашему организму получать условный сигнал из мозга, что необходимо заснуть, потому что пришло чувство сонливости. Ложитесь только тогда, когда вы чувствуете сонливость и устали. Если вы ляжете в состоянии бодрости, вы будете ворочаться, и заснуть будет трудно.

Если вы хотите спать, не затягивайте с отходом ко сну. Если откладывать сон, вы войдете в состояние бодрости, и вам будет труднее заснуть.

2. Предпочтительно спать каждую ночь в одном и том же месте. Это поможет вашему организму получать условный сигнал, что пора спать, как только голова легла на подушку на вашей кровати. Если вы часто меняете место для сна, вашему организму необходимо какое-то время, чтобы приспособиться к изменениям, прежде чем вы начнете чувствовать себя сонным.

3. Сведите к минимуму присутствие любых раздражителей в спальне. Используйте минимальное освещение (или вообще его не используйте), избегайте шума, отключите телефон. Некоторым людям легче заснуть, если фоном звучит тихая приятная музыка. Другим, напротив, музыка мешает, так как отвлекает внимание и мешает заснуть.

Если же шум дорожного движения или шум от проведения какого-либо городского торжества неизбежны, то важно принять это как должное, например, как шум от вентилятора или кондиционера. Постарайтесь не обращать на них внимание, отодвиньте подобные шумы на задний план. Если вы начинаете переживать и возмущаться, вы не сможете уснуть.

4. Убедитесь, что ваши подушки и кровать удобны. Ваше постельное белье должно соответствовать погоде.

5. Примите меры по уничтожению беспокоящих насекомых, таких как комары.

6. Когда вы уже в постели, не нужно размышлять о вопросах, которые вызывают активацию психической или эмоциональной деятельности: размышлять над неприятным или захватывающим событием, решать увлекательную задачу, думать о раздражающих или вызывающих тревогу вопросах. Думайте о приятных или нейтральных вопросах или молитесь.

7. Не концентрируйтесь на том, что нужно заснуть, не беспокойтесь по поводу того, что вы не можете заснуть. Не проверяйте периодически время. Не смотрите на часы, если вы не спите или проснулись, во избежание чувства тревоги, разочарования или раздражения.

Способы, при помощи которых можно расслабиться и заставить себя ни о чем не думать:

- направьте свое внимание на спокойные звуки, такие как, например, отдаленный шум уличного движения;
- представляйте себе приятные сцены, в которых вы сами участвуете;
- сосредоточьтесь на дыхательных движениях грудной клетки, прислушайтесь к шуму движения воздуха в легкие и из легких;
- попытайтесь расслабить тело: начните с пальцев ног, потом голени, затем бедра и двигайтесь вверх постепенно, пока не дойдете до головы, часть за частью. Представляйте, что ваше тело погружается в огромный матрас.

Если вы не можете заснуть в течение разумного периода времени, вы начнете ворочаться и чувствовать себя раздраженным и беспокойным. По этой причине, если вы не можете заснуть в течение 15–30 мин, обратите внимание на момент, когда вы начинаете чувствовать себя беспокойно, и вставайте. Почитайте или послушайте успокаивающую музыку в тускло освещенной комнате и вернитесь в постель только тогда, когда вы чувствуете себя уставшим. Повторяйте этот процесс столько раз, сколько нужно для того, чтобы почувствовать себя сонным и заснуть.

Если вы проснулись среди ночи и встали, избегайте включения яркого света, физической активности, умственной деятельности, всего того, что пробуждает вас ото сна.

Общие рекомендации

1. Подъем в одно и то же время каждое утро, независимо от времени, в течение которого вы спали в течение ночи. Если вы спите до позднего утра, вы, скорее всего, трудно заснете вечером.
2. Не используйте кровать для других видов деятельности, кроме секса или сна, другая активность в кровати может приводить к тревоге, что негативно сказывается на сне.
3. Используйте стратегии снижения тревоги и других эмоциональных нарушений, связанных с вашим образом жизни. Занимайтесь любимым делом, хобби, которые помогут вам расслабиться. Если вы получаете лекарственные препараты, уточните у своего врача, могут ли они нарушать сон, если это так, необходимо уточнить возможность их замены.

* О. В. Котова, И. В. Рябоконт. *Современные аспекты терапии инсомнии* // *Лечащий Врач*. 2013. № 5.



Атопический дерматит и пищевая аллергия. Что общего?

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор

ГОУ ВПО РУДН, Москва

Ключевые слова: пищевая аллергия, атопический дерматит, дети, взрослые, терапия, кожные пробы, патч-тесты, специфические IgE-антитела.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи со сложным этиопатогенезом, которое начинается, как правило, в детском возрасте [1]. Пищевая аллергия (ПА) также наиболее часто встречается у детей [2].

Как показывает практика, значительная часть больных АтД считает, что чаще всего на течение болезни влияет прием определенных продуктов. Родители детей, страдающих АтД, чаще всего указывают в качестве таковых на сладости, сахар, пищевые красители. За рубежом данный вопрос стал проясняться еще в 1990-е гг., когда благодаря хорошо спланированным исследованиям впервые была установлена истинная роль пищевой гиперчувствительности в развитии АтД, а пищевые аллергены были определены в качестве первых основных триггеров заболевания, особенно у детей. Тогда же S. Sicherer и H. Sampson сделали важное научное заключение: АтД

и ПА у большинства пациентов представляют собой транзиторные состояния и их течение может улучшиться с возрастом [3].

Сегодня точно известно, что развитие АтД зависит от нескольких факторов, в том числе генетических особенностей пациента, экспозиции различных аллергенов и инфекционных агентов (особенно золотистого стафилококка), раздражающих веществ и т. п. Обострение АтД могут вызвать психогенные и климатические факторы. Известный ученый проф. Т. Vieber высказывает предположение также в пользу процессов аутореактивности при АтД. В некоторых случаях АтД действительно может быть связан с ПА. Особенно четко такая связь прослеживается у детей, у которых обострение кожных проявлений АтД четко возникло после употребления определенной пищи, что указывает на активное участие пищевых аллергенов в воспалительном процессе [2, 3].

Еще более полвека назад была подтверждена связь АтД, поллиноза и бронхиальной астмы, которую ученые обозначили термином «ато-

пическая триада». Тем самым спектр пищевых аллергенов существенно расширяется из-за перекрестной реактивности между пыльцевыми и пищевыми аллергенами (так называемый синдром «пыльца—пища»). Есть и другая особенность: АтД может быть дебютом «аллергического марша», когда в дальнейшем у таких пациентов формируются другие атопические заболевания: ПА, бронхиальная астма, аллергический ринит. Недавно японские ученые подтвердили, что АтД, связанный с ПА, ускоряет прогрессирование «аллергического марша».

Все это объясняет особый интерес исследователей к изучению факторов, влияющих на развитие «аллергического марша», и разработке новых стратегий ведения больных, направленных на изменение течения уже возникших аллергических болезней.

Взаимосвязь АтД и ПА

Какова же с современных позиций взаимосвязь АтД и ПА? Как каждая из этих патологий влияет на течение и тяжесть другой? Отвечая на этот вопрос, прежде всего приведем совре-

менную классификацию болезней. Хотя прилагательное «атопический» указывает на наличие повышенного уровня общего IgE и/или сенсибилизацию к ингаляционным/пищевым аллергенам, согласно современной классификации, существует также другая форма — неаллергический АтД. Установлено, что до 2/3 детей с клиническим фенотипом АтД имеют отрицательные результаты аллергологического обследования (кожные пробы, определение уровня специфических IgE-антител в сыворотке крови) [3, 4]. Более того, при АтД хроническое воспаление в коже может наблюдаться при отсутствии видимого воздействия аллергенов окружающей среды. В качестве одной из возможных причин ученые называют колонизацию кожи золотистым стафилококком, который находят более чем в 90% пораженной атопической кожи, что может привести к стойкому воспалению путем активации Т-клеток [1, 3, 4]. Тем не менее антистафилококковое терапевтическое вмешательство достоверно не улучшает клиническое течение АтД, несмотря на количественное снижение бактериальной нагрузки кожи у таких пациентов [4].

Исследования показывают: неаллергический АтД (не связанный с IgE-сенсибилизацией) чаще встречается у детей дошкольного возраста (45–64%) и ~40% взрослых [4].

Термином «пищевая аллергия» обозначают иммунопосредованный ответ организма на пищевой продукт [2]. Согласно классификации, это могут быть: IgE-зависимая ПА (оральный аллергический синдром, крапивница, анафилаксия); клеточно-опосредованные (не-IgE), а также сочетание обоих типов иммунных реакций: IgE- и не-IgE (не всегда/не только) IgE-зависимые побочные реакции на пищу [2]. Неблагоприятные реакции на пищу, которые не опосредованы IgE, не считаются ПА. Примером могут служить метаболические (непереносимость лактозы, недостаток ферментов в результате нарушений функционирования поджелудочной железы или печени) и токсические реакции (например, бактериальное пищевое отравление) или реакции, вызванные фармакологическим действием ряда активных веществ пищевых продуктов (например, гистамина — в вине, тирамина — в сыре или кофеина и теобромона — в кофе и чае) [3].

Любая пища может вызвать аллергические реакции, однако ~170 продуктов являются причиной IgE-опосредованных реакций [1]. Из них только относительно немногие составляют причину большинства случаев ПА. Так, более 90% случаев ПА приходится на 8–10 основных высокоаллергенных продуктов — так называемых «основных аллергенов»: арахис, орехи, яйца, молоко, рыба, ракообразные моллюски, пшеница и соя [1, 3]. В странах Евросоюза сельдерея, горчица, кунжут, люпин и моллюски были определены как наиболее значимые аллергены, а в Японии еще и гречиха. ПА чаще всего встречается у детей и опосредована она аллергией на белки коровьего молока, куриного яйца, зерновые. У взрослых более распространенной причиной ПА являются рыбы и морепродукты (креветки, крабы, омары, устрицы), а также орехи и бобовые (арахис, соя, белая фасоль) и др. [1]. Аллергенность продукта зависит от многих факторов, в том числе способов его приготовления, сезона и географического происхождения (особенно это касается фруктов и овощей). В развитии ПА большую роль играют так называемые ассоциированные факторы: прием препаратов, алкоголя, сопутствующие инфекции и т.п.

Каким образом пищевой продукт становится антигеном, почему развивается сенсибилизация, а не толерантность — эти и другие вопросы до сих пор не имеют ясных объяснений и требуют углубленного изучения.

Лучше понять взаимосвязь патофизиологии ПА и АтД стало возможно после убедительных данных о структурных нарушениях барьера кожи и участия иммунологических механизмов в развитии обеих болезней [1–4].

Нарушение барьерной функции кожи и Th2-тип воспаления в коже — два ключевых аспекта современных представлений науки о патогенезе АтД [1]. Эпидермальный барьер играет важную роль в защите организма от инфекций и других экзогенных факторов; снижает трансэпидермальную потерю воды и участвует в иммунных процессах. В качестве сильнейшего генетического фактора, который приводит к дисфункции эпидермиса и тесно связан с увеличением риска развития АтД, в последнее время ученые рассматривают мутацию гена, кодирующего эпидермальный структурный белок — филаггрин [1, 4]. Хотя впоследствии не у всех пациентов с АтД была выяв-

лена мутация филаггрина и, наоборот, установлено, что АтД, по крайней мере частично, инициируется дефектами барьерной функции кожи (генетически обусловленными или приобретенными). Доказано, что нарушение эпителиального барьера кожи облегчает в дальнейшем проникновение в кожу различных триггеров (микроорганизмов, раздражающих веществ, аллергенов). Кроме того, дисфункция целостности кожного барьера тоже повышает риск сенсибилизации к пищевым продуктам у больных АтД.

Экспериментальная модель на мышцах с эпикутанным воздействием пищевого антигена (овальбумина) убедительно подтвердила, что повреждение эпидермального барьера инициирует развитие адаптивного иммунного ответа в коже. Действительно, больным с АтД и ПА свойственны некоторые общие иммунологические изменения. Вкратце напомним о них. Воспалительная реакция, которая развивается в коже после контакта с аллергенами, включает вовлечение эпидермальных антиген-презентирующих клеток (дендритные клетки и клетки Лангерганса), обладающих высоким сродством к рецепторам IgE и связывающих антиген. Презентация этого комплекса в дальнейшем Т-клеткам (в основном, Th2-типа) приводит к локальному воспалению [1–4].

В последнее время наиболее важную роль в патогенезе АтД и ПА придают регуляторным Т-клеткам — они же являются основными клетками, участвующими в индукции толерантности к пищевым продуктам [1–3].

Классически сенсибилизация к пищевым антигенам происходит через гастроинтестинальный тракт. Следует предположить, что нарушения барьерной функции кишечника и повышение абсорбции пищевых аллергенов у больных АтД будут впоследствии способствовать развитию ПА. Другой возможный путь сенсибилизации — контакт определенного пищевого аллергена с воспаленной кожей еще до его приема (например, после нанесения арахисового масла на такую кожу — транскутанная сенсибилизация) [3].

Клиницисты должны учитывать некоторые особенности, присущие взаимосвязи АтД и ПА. Прежде всего, это касается возраста пациентов; степени тяжести самого АтД и лечебно-диагностических подходов. В частности, ПА — важная причина обострения

АтД главным образом у определенной части детей, тогда как ее роль остается довольно спорной у больных более старшего возраста и взрослых [1–4].

Кроме того, с возрастом гиперчувствительность к потребляемой аллергенной пище может измениться. Особенно это характерно для тех случаев, когда у больного диагностируют поллиноз. К потенциальным триггерам ПА и АтД относятся семейства розоцветных, зонтичных и пасленовых, включая многие фрукты и овощи [3]. Ухудшение АД может возникнуть даже после приема перекрестно-реагирующих продуктов в вареном виде.

Накопленные научные данные убедительно подтверждают, что значимость ПА возрастает при средней и тяжелой степени тяжести АтД. Как недавно сообщили L. Forbes и соавт., так называемые пищеиндуцированные обострения АтД имеют место у 1/3 детей раннего возраста, 5–10% детей старшего возраста и являются редкостью у взрослых больных, страдающих умеренной и тяжелой формами АтД [5].

Напротив, D. Rowlands и соавт. после обследования 17 госпитализированных детей с тяжелой формой АтД, резистентной к нескольким строгим элиминационным диетам, получили другие результаты [6]. Таким детям авторы провели 91 пищевой провокационный тест с наиболее подозреваемыми (куриное яйцо, коровье молоко, пшеница, соя) и другими пищевыми продуктами, обладающими более низкой потенциальной аллергенностью. Результаты были положительными лишь в трех случаях по типу немедленной реакции, тогда как замедленная реакция в виде ухудшения симптомов АтД не была зафиксирована вовсе. Из-за различий в критериях отбора трудно сравнить эти результаты с ранее проведенными исследованиями.

АтД и ПА: проблема диагностики

В Европе всех детей с анафилаксией, экземой (АтД) любой степени тяжести и гастроинтестинальными симптомами педиатры должны рассматривать как страдающих ПА, которых следует направить к детскому аллергологу.

Прежде чем оценить роль аллергии при АтД, эксперты рекомендуют врачам удостовериться в соблюдении пациентами всех правил оптимального ухода за кожей. В интересном исследовании M. Thompson и J. Hanifin после адекватного лечения АтД многие

родители убедились в слабой провоцирующей роли пищевых продуктов, что привело к достоверному снижению количества зарегистрированных реакций на них [7].

Вторичные кожные инфекции, индуцированные экзотоксинами стафилококков, как известно, усугубляют течение АтД [1, 4]. Клинические признаки, которые указывают на вторичную бактериальную инфекцию кожи: 1) мокнущие очаги поражений или корочки; 2) асимметричная сыпь. Другие триггеры обострений АтД: вирус простого герпеса (сопровождается везикулезной сыпью); грибы рода *Malassezia* (в 75% случаев находят у взрослых, особенно с локализацией очагов в области головы и шеи).

Согласно международному документу по ПА «ICON: food allergy» (2012 г.), аллергологическое обследование следует проводить в случаях, если у больного: 1) есть клинические данные в анамнезе, указывающие на немедленную реакцию на один пищевой продукт; или 2) диагностирован АтД умеренной и тяжелой степени тяжести, несмотря на оптимальный уход за кожей, и в настоящее время он продолжает принимать потенциально причинно-значимый пищевой продукт, что может активно способствовать воспалению (в англоязычной литературе используют термин «пищеиндуцированная экзема») [2].

В целом уточнить/подтвердить роль ПА при АтД непросто, поскольку это требует проведения нескольких диагностических тестов, включая элиминационную диету и трудоемкий двойной плацебо-контролируемый пищевой провокационный тест (ДПКПТ). На первом этапе, если после тщательного анамнеза болезни у врача возникает подозрение на ПА, больному АтД проводят соответствующее аллергологическое обследование и оценивают эффективность элиминационной диеты [1, 2].

Разумеется, в случаях немедленной IgE-опосредованной реакции подробный анамнез болезни может помочь установить прямую связь между симптомами АтД и приемом определенного пищевого продукта. Если же обострения АтД вызваны клеточными механизмами пищевой гиперчувствительности, прогностическая значимость анамнеза болезни крайне низка и установить связь «причина/эффект» гораздо труднее даже у детей с тяжелым течением АтД [2].

Если по данным анамнеза аллергические реакции немедленного типа на пищевые продукты (крапивница, отек Квинке, анафилаксия) клинически диагностировать несложно, то участие в обострении АтД не-IgE-опосредованных механизмов, связанных с употреблением пищевых продуктов, доказать крайне сложно. Некоторые ученые вообще считают, что ПА играет незначительную роль (или даже не оказывает никакого действия) у детей с неаллергической формой АтД [4].

Как правило, IgE-опосредованная ПА характеризуется острым началом: обычно в течение нескольких минут — до 2 ч у больного появляются кожные (крапивница, отек Квинке), гастроинтестинальные (тошнота, рвота, диарея) и/или респираторные симптомы. Эта категория включает также синдром «пыльца—пища», который связан с употреблением сырых фруктов и овощей главным образом у людей, страдающих аллергией на пыльцу. В наиболее тяжелой форме IgE-опосредованная ПА проявляется как анафилаксия. Иногда анафилаксия возникает только в условиях сочетания приема пищи и физических упражнений — так называемая пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой.

Не следует забывать о весьма существенной роли других факторов, в том числе ингаляционных аллергенов, раздражающих веществ, микроорганизмов и физических факторов (слишком высокая температура, хлорированная вода), которые также могут привести к обострению АтД.

Элиминационная диета с исключением причинно-значимого пищевого аллергена при IgE-опосредованной ПА чаще всего приводит к улучшению или купированию клинических симптомов АтД. Иногда повторное введение пищевого продукта после длительного исключения, напротив, вызывает появление даже более выраженных симптомов, чем это имело место, когда пациент принимал его регулярно.

В качестве первой линии в диагностике аллергических болезней общепризнана постановка кожных проб. Кожные пробы имеют высокую отрицательную прогностическую значимость при использовании экстрактов пищевых аллергенов (в зависимости от пищи в целом > 95%), но низкую прогностическую значимость положительных результатов (~40%) [2, 8].

Н. Lemon-Mule и соавт. установили, что < 40% больных с положительными результатами кожных проб или определения уровня специфических IgE-антител к пищевым аллергенам имели ПА, подтвержденную ДПКППТ [9]. Отрицательные результаты кожных проб могут быть полезны для исключения диагноза ПА, но положительный тест следует подтвердить посредством элиминационной диеты и проведения пищевых провокационных тестов. Весьма информативна постановка прик-тестов с целью выявления сенсибилизации к овощам и фруктам [9].

Атопические патч-тесты пищевыми аллергенами не стандартизированы и, согласно заключению экспертов Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, не могут быть рекомендованы для использования в повседневной клинической практике [4].

Аналогично прик-тестам, отрицательный результат *in vitro* теста (определение уровня пищевых специфических IgE-антител) позволяет исключить ПА, но его положительная прогностическая значимость довольно низкая [4].

В многоцентровом международном исследовании D. Hill и соавт. установили, что начало АтД в первые 3 месяца жизни достоверно было связано с более высоким уровнем специфических IgE-антител к пищевым продуктам (молоко, яйца, арахис) в 64% случаев [11]. Самый низкий уровень сенсибилизации был обнаружен в группе детей, у которых АтД развился после первого года жизни. Некоторые ученые указывают на прямую связь между тяжестью АтД и положительными результатами пищевых специфических IgE. Кроме того, с помощью тест-системы ImmunoCap были получены пороговые значения для специфических IgE-антител к ограниченному числу продуктов (молоко, куриное яйцо, арахис, пшеница, соя), что в ряде случаев позволяет избежать назначения больному такой дорогостоящей и трудоемкой процедуры, как ДПКППТ. С другой стороны, D. Fleischer и соавт. обнаружили, что дети с АтД показывают высокий уровень ложно-положительных результатов определения специфических IgE-антител, т.е. многие из них не имеют ПА [12].

Для правильной диагностики аллергии крайне важно использовать хорошо проверенные методы (*in vitro*, *in vivo*), что позволит потенциально умень-

шить потребность проведения большого провокационных тестов. Кроме того, любые полученные результаты следует интерпретировать в понятной всем врачам форме (например, указывать максимальный диаметр волдыря при постановке прик-тестов и т.д.).

Как было показано в недавнем мета-анализе, пороговые значения прик-тестов сильно отличались в разных исследованиях, особенно в зависимости от возраста [10].

Кроме того, результаты кожных проб и/или определения уровня специфических IgE-антител могут быть ложно-отрицательными у больных даже с обострением АтД, связанным с ПА [4].

Недавно в клиническую практику был внедрен новый метод — аллерген-компонентная диагностика: включение в состав аллергочипа природных и рекомбинантных аллергенов (в общей сложности ~105) позволит существенно улучшить диагностику ПА, особенно при АтД.

Анализ нескольких результатов, полученных с использованием микрочипов, является многообещающим. Особый интерес аллергенкомпонентная диагностика представляет в плане дифференциации аллергии и толерантности. К сожалению, из-за дороговизны эта методика редко используется в диагностике.

ДПКППТ следует проводить в строгом соответствии с анамнезом болезни, ограничившись наиболее подозрительными из пищевых продуктов.

До сих пор спорным остается вопрос, следует ли детей с умеренной и тяжелой формой АтД проверять на наиболее распространенные аллергенные продукты до их введения заранее, а в случае положительного результата, полезно ли полное исключение приема определенной пищи или нет.

При тяжелой форме АтД, бактериальных инфекциях и различных дисморфизмах необходимо исключить первичные иммунодефициты (синдром Оменна, синдром Вискотта—Олдрича и др.); первичные метаболические нарушения (например, энтеропатический акродерматит) и т. п.

Лечение пациентов с АтД и ПА

Следует учесть несколько особенностей, свойственных ПА. Во-первых, аллергию на ряд продуктов маленькие дети с возрастом «перерастают», и относительно немногие пищевые продукты (например, арахис, фундук, креветки) сохраняют аллерген-

ность для пациента в течение всей его жизни. Во-вторых, аллергенные продукты представляют угрозу только для тех, кто является аллергиком. При АтД пищевые аллергены могут играть провоцирующую роль, только если подтверждено участие ПА в патогенезе болезни. В целом, до сих пор не ясно, какие определенные дозы пищевых аллергенов ответственны за развитие сенсибилизации или толерантности. Для каждого человека переносимость пищевого продукта строго индивидуальна: одни могут реагировать тяжелой аллергической реакцией на несколько миллиграмм, в то время как другие толерантны к граммам.

Кроме того, следует помнить о перекрестной реактивности пищевых продуктов и других причинах пищевой гиперчувствительности (непереносимость консервантов, лактозы и т. п.) [1–4].

Элиминационная диета

В Европе эксперты рекомендуют педиатрам первичного звена назначать при подозрении у ребенка ПА на коровье молоко элиминационную диету высокогидролизованными смесями в течение 2 недель.

По данным Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI) в случае подозрения на ПА (по истории и/или специфической сенсибилизации), диагностическая диета с исключением подозреваемых пищевых продуктов рекомендуется в течение 4–6 недель. При этом пациент должен вести пищевой дневник, в котором ежедневно отмечает проявления симптомов АтД (в том числе интенсивность зуда, нарушение сна) и список потребляемых продуктов. Это может помочь в дальнейшем выявить возможную связь между ухудшением АтД и приемом конкретного пищевого продукта. Кроме того, пациентам с АтД рекомендуют потреблять продукты с низким содержанием биогенных аминов. При тяжелой форме АтД гиполлергенную диету достаточно соблюдать в течение не менее 3 недель [2]. J. Celakovska и соавт. использовали в своей работе следующую элиминационную диету: безглютеновые продукты; картофель, рис; говядину, свинину и куриное мясо; овощи и фрукты только после термической обработки, с исключением петрушки, сельдерея, приправ; больному разрешается пить

только обычную питьевую воду, минеральную воду или черный чай [13].

Если состояние пациента остается стабильным или ухудшается в период соблюдения элиминационной диеты, маловероятно, что ПА является важным триггером для АтД, и проведение пищевых провокационных тестов открытым методом не требуется.

В лечении АтД и ПА существенного контроля над течением болезни позволяют достичь образовательные программы, проводимые среди подростков и взрослых пациентов. С этой целью больным выдают в письменном виде план, подробно описывающий последовательность ухода за кожей [14]. При тяжелых реакциях на пищу за рубежом обязательным является обучение больного правильному использованию аутоинъектора адреналина. Следует особо подчеркнуть, что за рубежом обучение больных АтД и ПА является одним из главных составляющих их лечения и ни в коей мере не рассматривается как реклама (или подобие) тех или иных препаратов.

С современных позиций эффективное лечение АтД включает комплекс профилактических мер; восстановление барьерной функции кожи и применение противовоспалительных средств [15].

Речь прежде всего идет о наружной терапии, поскольку АтД — хроническое воспалительное заболевание кожи. На многие из наружных лечебных средств могут наблюдаться реакции гиперчувствительности. Причина тому — активные ингредиенты или любой другой вспомогательный компонент топического препарата: например, мочевины, содержащаяся в увлажняющих средствах (эмолиентах), может вызвать покалывание, а мазь такролимус и крем пимекролимус — преходящее жжение и эритему, продолжительностью от 3 до 5 дней.

Наружная терапия

Для лечения сухой и атопичной кожи разработан целый ряд специальных лечебных средств, составляющих лечебно-косметические линии: Физиогель, Топикрем, Мустела Стелатопия, Биодерма и т. п.

Одним из лечебных средств ухода за атопичной кожей для новорожденных, детей и взрослых является программа Топикрем (Топикрем — моющее и защищающее средство — в ремиссии АтД; гель-пенка для тела Топикрем с антимикотическим эффектом — в обострении АтД; Топикрем — увлажняющее средство для лица; тулови-

ща; рук). Оптимальным составом для эффективного восстановления функции кожного барьера у больных с атопическим дерматитом обладает косметический препарат Локобейз Рипеа. Локобейз Рипеа — эмолиент с высоким содержанием трех видов липидов (церамид III, свободные жирные кислоты и холестерин), идентичных натуральным липидам кожи. Благодаря тому, что липиды содержатся в препарате в физиологическом соотношении 1:1:1, а также уникальной технологии производства препарата с наличием в нем наночастиц парафина, они способны не только замещать недостающие липиды в атопичной коже, но и проникать в более глубокие слои эпидермиса, встраиваясь в ламеллярные тельца и используя для ресинтеза собственных липидов. Локобейз Рипеа начинает действовать сразу после нанесения на кожу, снижая испарение влаги за счет создания защитной пленки на коже и эффекта окклюзии (I этап восстановления функции кожного барьера). При дальнейшем проникновении в роговой слой липиды, содержащиеся в Локобейз Рипеа, замещают недостающие липиды эпидермиса и сохраняют влажность кожи на протяжении нескольких часов (II этап, среднесрочное воздействие длительностью до 6 ч). Затем липиды достигают более глубоких слоев эпидермиса и встраиваются в ламеллярные тельца (III этап восстановления функции кожного барьера), что обеспечивает длительный увлажняющий эффект (до 24 ч). Таким образом, Локобейз Рипеа обладает двойным действием: регидратирующим (уменьшает трансэпидермальную потерю воды за счет эффекта окклюзии и наличия в составе гидротанта — глицерина) и релипидизирующим (восполняет дефицит эссенциальных липидов), что позволяет предупредить нарушение барьерной функции эпидермиса и ускорить ее восстановление. Доказана эффективность Локобейз Рипеа в контроле симптомов АтД, особенно сухости кожи, независимо от применения топических кортикостероидов [16]. Включение в лечение АтД Локобейз Рипеа существенно повысило эффективность противовоспалительной терапии (такролимус, топические кортикостероиды) у детей с упорным, часто рецидивирующим течением болезни: значительное снижение индекса SCORAD было отмечено уже на 3-й неделе лечения, одновременно уменьшалась трансэпидермаль-

ная потеря воды кожей и улучшались показатели коренометрии. Локобейз Рипеа показан в любом периоде АтД (обострение/ремиссия), длительность его увлажняющего эффекта — до 24 ч. В течение дня для профилактики лактической терапии АтД и ксероза кожи пациенту рекомендуют Локобейз Липокрем, который содержит до 70% жиров и идеально подходит для частого использования.

Пациенты с АтД должны постоянно проводить очищение и увлажнение кожи, а выбор противовоспалительных средств зависит от степени тяжести болезни. Следует помнить: увлажнители не обладают противовоспалительным действием и в меньшей степени облегчают симптомы, определяющие тяжесть течения АтД. Со своей стороны, противовоспалительные препараты не предназначены для лечения сухости кожи.

Противовоспалительная терапия при АтД

К группе противовоспалительных препаратов относят топические кортикостероиды и блокаторы кальциневрина для наружного применения.

В лечении обострений АтД препаратами первой линии являются кортикостероиды, которые следует назначать на ранней стадии болезни коротким курсом. Выбор препарата зависит от возраста больного, локализации и тяжести поражения кожи.

Только немногие наружные кортикостероиды доказали свою безопасность в лечении АтД у детей. Среди них — гидрокортизона 17-бутират (Локоид), после нанесения которого происходит накопление активного вещества в эпидермисе и его метаболизм до гидрокортизона. Кроме формы мази и крема, Локоид имеет еще две оригинальные формы: Локоид Липокрем и Локоид Крело. Локоид Липокрем — это эмульсия по типу «жиры в воде», которая содержит 70% жиров и 30% воды, что позволяет увлажнять и восстанавливать барьерную функцию кожи. По данным зарубежных исследователей, Локоид по клинической эффективности не уступает сильным стероидам [17]; на фоне его применения ни у одного ребенка не выявлено угнетения функции коры надпочечников, иных системных или местных побочных реакций. Локоид Крело — водно-масляная эмульсия (85% воды и 15% жиров), предназначен для использования на обширных поверхностях экссудативного поражения кожи и участках с волосяным покровом. Клиническая

эффективность препарата усиливается за счет синергизма увлажняющего действия в отношении рогового слоя кожи и адгезивного свойства удерживать активное вещество (кортикостероид) в месте нанесения. Локоид разрешается наносить на пораженные участки кожи 1–3 раза в день, и такая возможность гибкого режима дозирования — крайне важное преимущество этого топического кортикостероида.

Применение наружных кортикостероидов с профилактической целью не показано — для предупреждения новых обострений АтД у детей и взрослых в настоящее время обосновано применение топических ингибиторов кальциневрина (мазь такролимуса).

Атрофия кожи, гипопигментация, вторичная инфекция, угри, стрии — наиболее распространенные местные побочные эффекты кортикостероидов, которые чаще возникают на лице, шее, паховой области, где следует наносить кортикостероиды только низкой активности.

Кортикостероиды высокой активности используют при тяжелых формах АтД. При упорно рецидивирующем течении АтД, особенно у маленьких детей, следует рассматривать альтернативные диагнозы, а также оценить роль пищевых и инфекционных триггеров.

Топические ингибиторы кальциневрина

Топические ингибиторы кальциневрина (пимекролимус и такролимус) ингибируют активность цитокинов в активированных Т-клетках; не вызывают атрофию кожи и потому особенно полезны для лечения дерматита в области лица и век, местах чувствительной кожи (паховая, подмышечная области). Кроме того, они показаны больным с обширным поражением кожи, плохо контролируемым кортикостероидами низкой активности.

Применение 0,03% мази такролимуса (препарат Протопик) показано у детей в возрасте 2–15 лет для лечения АтД среднетяжелого и тяжелого течения. Взрослым пациентам назначают мазь такролимуса 0,1%. Другой ингибитор кальциневрина — 1% крем пимекролимуса (препарат Элидел), как правило, эффективен лишь при легкой степени тяжести АтД. Иногда прежде чем некоторым больным назначить ингибиторы кальциневрина, их необходимо предварительно пролечить кортикостероидами умеренной/высокой

активности (3–5 дней). Допускается лечение разных участков кожи одновременно различными противовоспалительными средствами.

При достижении ремиссии АтД частоту нанесения мази такролимуса постепенно уменьшают до 1 раза в день (2 раза в день препарат можно использовать в течение 3 недель у детей и до полного очищения кожи — у взрослых) с переходом на нанесение мази 2 раза в неделю. Это так называемая проактивная терапия, позволяющая устранить субклиническое воспаление на ранее пораженных участках кожи. Проактивная терапия с использованием мази Протопик, по данным многих клинических исследований, позволяет увеличить период ремиссии у детей в 6 раз, что сопровождается общим улучшением состояния больных, значительным улучшением их качества жизни, достоверным уменьшением частоты осложнений, а также снижением общей стоимости лечения, особенно тяжелой формы АтД [4].

Лечение подавляющего большинства больных АтД весьма эффективно, если пациент лечится правильно: избегает воздействия триггерных факторов, постоянно использует специально разработанные очищающие/увлажняющие средства гигиены за кожей и проводит противовоспалительную поддерживающую терапию. Необходимо помнить, что в настоящее время единственным препаратом, разрешенным для длительной поддерживающей терапии (в течение 12 месяцев и более),

является мазь такролимуса (Протопик). В качестве препаратов второй линии при упорно-рецидивирующем течении АтД рассматриваются системные иммунодепрессивные препараты и фототерапия [1, 4].

Ниже приводим описание клинического случая применения мази Протопик при АД и ПА у девочки 14 лет.

Анамнез болезни: страдает АтД с 3 лет. Провоцирующие факторы: из пищевых продуктов отмечает только появление изжоги на красный перец. Бронхообструкций, длительного насморка или других проявлений респираторной аллергии, а также хронических желудочно-кишечных симптомов в анамнезе не было. Наследственность атопией, аутоиммунными и другими заболеваниями не отягощена. Лечение — фенистил гель, периодически — антигистаминные препараты и кортикостероиды (Адвантан) коротким курсом.

Объективно: сухость кожи, слабо выраженная лихенизация и эксфолиация на разгибательной поверхности рук и вокруг губ; зуд кожи умеренный (рис. 1). По внутренним органам — без патологии. Неврологических нарушений нет. Физическое развитие по возрасту.

Проведено обследование: клинический анализ крови — без патологии; скарификационные пробы с пищевыми и ингаляционными аллергенами — все отрицательны. Результаты определения уровня специфических IgE-антител в 2010 г. — отрицательны (название



Рис. 1. Клинические проявления АтД у больной А., до лечения



Рис. 2. Состояние кожи больной А. через 3 недели после начала терапии

тест-системы в заключении не указано), общий IgE в сыворотке крови — 227 кЕ/мл (норма — < 200 кЕ/мл). Повторное определение уровней специфических IgE-антител (ImmunoCap) от 02.2013 г. — 0,8 кЕ/мл к коровьему молоку; отрицательно — к пшенице, глиадину, яичному белку. Уровни IgA, G, M — в норме. Данные гастроскопии — поверхностный гастрит. Анализы кала на паразитов — отрицательны.

Принимая во внимание характер сыпи, проведена дифференциальная диагностика с заболеваниями, протекающими с гиперчувствительностью к глютену (учитывалось наличие кишечных и внекишечных симптомов, группы риска и т. п.). Хотя результат кожных проб на экстракт коровьего молока в целом имеет высокую чувствительность, участие белков коровьего молока в развитии АтД может быть также опосредовано Т-клеточными механизмами. По данным литературы, лица, у которых уровень специфических IgE-антител к коровьему молоку составляет < 2 кЕ/л, имеют очень высокую вероятность развития толерантности молока (73% по сравнению с 23% при уровне специфических IgE > 10 кЕ/л) [18].

Диагноз: атопический дерматит, аллергическая форма, умеренная степень тяжести. Пищевая гиперчувствительность (коровье молоко).

Лечение: 1) очищение кожи (Топикрем — моющее средство); 2) Протопик мазь 0,03% 2 раза в день на пораженные участки кожи (в течение трех недель), затем 2–3 раза в неделю — длительным курсом; 3) через

2 ч после Протопика — увлажняющее средство (Локобейз Рипеа); 4) гипоаллергенная диета.

Состояние кожи начало заметно улучшаться на 4-й день, сыпь полностью исчезла через 3 недели после начала терапии (рис. 2).

Заключение

На сегодняшний день общепризнано, что основополагающим в лечении АтД является постоянное применение вспомогательной базисной терапии (очищающие/увлажняющие средства) и местных противовоспалительных препаратов.

Учитывая локализацию высыпаний у данного пациента (лицо), наиболее целесообразным являлось назначение топического ингибитора кальциневрина (препарата Протопик) с переходом на поддерживающую (проактивную) терапию этим же препаратом по схеме 2 раза в неделю. ■

Литература

1. Sicherer S., Leung D. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2012 // *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 55–66.
2. Burks A., Tang M., Sicherer S. et al. ICON: Food allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 906–920.
3. Caubet J.-Ch., Boguniewicz M., Eigenmann Ph. Evaluation of food Allergy in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunology: In Practice.* 2013; 1: 22–28.
4. Arkwright P., Motala C., Subramanian H. et al. Management of Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis. *Ibid.* 2013; 1: 142–151.

5. Forbes L., Salzman R., Spergel J. Food allergies and atopic dermatitis: differentiating myth from reality // *Pediatr Ann.* 2009; 38: 84–90.
6. Rowlands D., Tofte S., Hanifin J. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions // *Dermatol Ther.* 2006; 19: 97–103.
7. Thompson M., Hanifin J. Effective therapy of childhood atopic dermatitis allays food allergy concerns // *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: S214–S219.
8. Sampson H., Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 74: 26–33.
9. Lemon-Mule H., Nowak-Wegrzyn A., Berin C., Knight A. Pathophysiology of food-induced anaphylaxis // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008; 8: 201–208.
10. Мачарадзе Д. Ш. Кожные пробы: методика проведения, роль в диагностике аллергических болезней и подготовке к проведению АСИТ. Методическое пособие. М.: Береста-Пресс. 2012, с. 107.
11. Hill D., Hosking C., de Benedictis F. et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study // *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 161–168.
12. Fleischer D., Bock S., Spears G. et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy // *J Pediatr.* 2011; 158: 578–583.
13. Celakovska J., Ettlerova K., Ettler K. et al. The effect of hypoallergenic diagnostic diet in adolescents and adult patients suffering from atopic dermatitis // *Indian J Dermatol.* 2012; 57: 428–433.
14. Cork M., Britton J., Butler L. et al. Comparison of parental knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse // *Br J Dermatol.* 2003; 149: 582–589.
15. Akdis C., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALLConsensus Report // *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 152–169.
16. Berardesca E., Barbareschi M., Veraldi S., Pimpinelli N. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study // *Contact Dermatitis.* 2001; 45: 280–285.
17. Korting H. C., Maslen K., Grob G., Willers C. *JDDG* 2005; № 5 p. 348–353.
18. Spergel J. Natural history of cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 813–814.

ДАЖЕ КОГДА КОЖА КАЖЕТСЯ СПОКОЙНОЙ,

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВСЕГДА ГОТОВ К АТАКЕ

ЧТОБЫ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СРОКА ДЕРЖАТЬ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПОД КОНТРОЛЕМ, НЕОБХОДИМО АКТИВНО ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ И В ПЕРИОДЫ РЕМИССИИ.

Можно проводить лечение atopического дерматита только в период обострения, но при этом всегда сохраняется угроза развития повторных обострений. Применение препарата Протопик® 2 раза в неделю в период ремиссии позволяет эффективно контролировать течение данного заболевания путем подавления субклинического воспаления. Назначение Протопика 2 раза в неделю предупреждает новые обострения и позволяет продлить ремиссию у взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом.

НЕ ЖДИТЕ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ОБОСТРЕНИЯ, ПРИМЕНЯЙТЕ ПРЕПАРАТ ПРОТОПИК® 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ ДЛЯ ДОЛГОВРЕМЕННОГО КОНТРОЛЯ НАД АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.*

*Пациентам, у которых предшествующее лечение Протопиком при его применении 2 раза в день в течение срока до 6 недель было результативным.


Протопик®
 (такролимус мазь 0,03%, 0,1%)

Новый подход к длительному контролю над atopическим дерматитом при применении 2 раза в неделю

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Протопик® (PROTOPIC®)

МНН: Такролимус (Tacrolimus). **Лекарственная форма:** Мазь для наружного применения. **Состав:** В 100 г мази содержится 0,03 г или 0,1 г такролимуса (в виде такролимуса моногидрата); вспомогательные вещества: парафин белый мягкий, парафин жидкий, пропиленкарбонат, воск пчелиный белый, парафин твердый. **Показания к применению:** Мазь Протопик® применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 16 лет для лечения atopического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа пациентов на традиционные методы лечения, такие как кортикостероиды, или наличия противопоказаний к таковым. **Способ применения и дозы:** Взрослым и детям старше 2 лет мазь Протопик® наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Препарат можно применять на любых участках тела, включая лицо и шею, в области кожных складок. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. **Применение у детей (2 года и старше) и подростков до 16 лет:** Лечение необходимо начинать с нанесения 0,03% мази Протопик® 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до 1 раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения. **Применение у взрослых и подростков 16 лет и старше:** Лечение необходимо начинать с применения 0,1% мази Протопик® 2 раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1% мази или переходить на использование 0,03% мази Протопик®. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1% мазью Протопик® дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата либо использовать меньшую дозировку – 0,03% мазь Протопик®. **Применение у людей пожилого возраста (65 лет и старше):** Особенности применения у людей пожилого возраста отсутствуют. **Лечение обострений:** Мазь Протопик® может использоваться кратковременно или длительно в виде периодической повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Как правило, улучшение наблюдается в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение 2 недель с момента начала использования мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновить при появлении первых признаков обострения atopического дерматита. **Профилактика обострений:** Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия мазью Протопик®. Целесообразность назначения поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме (2 раза в день) на протяжении не более чем 6 недель. При поддерживающей терапии мазь Протопик® следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. Промежуток времени между нанесениями препарата должен составлять не менее 2-3 дней. У взрослых и подростков 16 лет и старше используется 0,1% мазь Протопик®, у детей (2 года и старше) – 0,03% мазь Протопик®. При появлении признаков обострения следует перейти к обычному режиму терапии мазью Протопик® (см. раздел «Лечение обострений»). Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази Протопик®. У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение, боль, парестезия и сыпь) в месте нанесения. Как правило, они выражены умеренно или

незначительно и проходят в течение первой недели после начала лечения. Часто встречается непереносимость алкоголя (покраснение лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). У пациентов, применяющих мазь Протопик®, отмечается повышенный риск развития фолликулита, акне и герпетической инфекции. За весь период наблюдения препарата были зарегистрированы единичные случаи розacea, малигнизации (кожные и другие виды лимфом, рак кожи). **Особые указания:** Мазь Протопик® нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. Во время применения мази Протопик® необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, посещение солярия, терапии УФ-лучами Б или А в комбинации с псораленом (PUVA-терапия). Мазь Протопик® не должна применяться для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные. В течение 2 ч на участках кожи, на которые наносилась мазь Протопик®, нельзя использовать смягчающие средства. Эффективность и безопасность применения мази Протопик® в лечении инфицированного atopического дерматита не оценивалась. При наличии признаков инфицирования до назначения мази Протопик® необходимо проведение соответствующей терапии. Применение мази Протопик® может быть связано с повышенным риском развития герпетической инфекции. При наличии признаков герпетической инфекции следует индивидуально оценить соотношение пользы и риска применения Протопика. При наличии лимфаденопатии необходимо обследовать пациента до начала терапии и наблюдать за ним в период применения мази. При отсутствии очевидной причины лимфаденопатии или при наличии симптомов острого инфекционного мононуклеоза необходимо прекратить применение мази Протопик®. Необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (при случайном попадании мазь необходимо тщательно удалить и/или промыть глаза и слизистые водой). Не рекомендуется носить мазь Протопик® под окклюзионные повязки и носить плотную воздухопроницаемую одежду. Так же как при использовании любого другого местного лекарственного средства, пациенты должны мыть руки после нанесения мази, кроме тех случаев, когда мазь наносится на область рук с лечебной целью. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к такролимусу, к вспомогательным веществам, к макролидам. Беременность и грудное вскармливание. Не следует применять Протопик® у пациентов с генетическими дефектами эпидермального барьера, такими как синдром Нетертона, а также при генерализованной эритродермии в связи с риском прогрессирующего увеличения системной абсорбции такролимуса. Применение мази Протопик® в дозировке 0,1% противопоказано у детей и подростков младше 16 лет, в дозировке 0,03% – у детей младше 2 лет. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Такролимус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм. Так как системная абсорбция такролимуса при использовании в форме мази минимальна, взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 (эритромицин, итраконазол, кетоконазол, дилтиазем и др.) при одновременном применении с мазью Протопик® маловероятно, однако не может быть полностью исключено у пациентов с обширными участками поражения и/или эритродермией. Влияние мази Протопик® на эффективность вакцинации не изучалось. Однако из-за потенциального риска снижения эффективности вакцинацию необходимо провести до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего использования мази Протопик®. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28 дней, в противном случае следует рассмотреть возможность использования альтернативных вакцин. Возможность совместного применения мази Протопик® с другими наружными препаратами, системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами не изучалась. **Форма выпуска:** Мазь для наружного применения 0,03% и 0,1% в тубах по 10, 30 г. **Регистрационный номер:** ЛСР-001885/10 от 12.03.2010 г. **Представительница компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»:** 109147 Москва, ул. Марксистская, 16.

Современные методы лечения псориаза: местная терапия, согласно действующим руководствам

Дж. Мерфи*

К. Райх**

* *Национальное подразделение фотобиологии больниц Бомонт и Матер, отделение дерматологии, больница Матер, Дублин, Ирландия*

** *Дерматологическая клиника Гамбурга, Гамбург, Германия*

Ключевые слова: легкий псориаз, псориаз средней степени тяжести, местная терапия, фототерапия, глюкокортикостероиды, аналоги витамина D, бетаметазона дипропионат, кальципотриол, дитранол, ретиноиды.

Псориаз является клинически гетерогенным заболеванием, характеризующимся разной степенью тяжести и широким спектром проявлений у различных пациентов. Клиническая классификация делит псориаз на легкий, при котором кожные бляшки поражают менее 3% площади поверхности тела, средней степени тяжести, при котором кожное поражение захватывает 3–10% площади поверхности тела, и тяжелый, когда пораженными оказываются более 10% площади поверхности тела [1]. Степень воздействия заболевания на пациента зависит от того, какие области тела поражены, а также от того, как псориаз влияет на повседневную жизнь пациентов. Когда псориазные высыпания поражают видимые участки тела, например, лицо, волосистую часть головы и кисти, болезнь оказывает значительное влияние на качество жизни, также как и в случаях, когда псориаз ухудшает функциональное состояние пациента (при поражении ладоней, стоп и области половых органов) [2].

Существует широкий спектр средств лечения псориаза, как местных, так и системных. Хотя по поводу достижений в области биологической терапии велось множество дискуссий, в данной статье в основном описываются пациенты, у которых имеет место легкий псориаз или псориаз средней степени тяжести и которым, в целом, достаточно только местной терапии. В настоящее время для местной терапии псориаза доступен ряд средств:

- умягчители;
- окклюзионная терапия;

- деготь;
- дитранол;
- ретиноиды для местного применения;
- глюкокортикостероиды для местного применения;
- аналоги витамина D для местного применения;
- фиксированная комбинация аналога витамина D/глюкокортикостероида;
- ингибиторы кальциневрина.

Применение каждого из этих средств характеризуется определенными преимуществами и недостатками, а выбор осуществляется на основе предпочтений пациента и врача, а также эффективности терапии.

Местная терапия используется для лечения легкого псориаза и псориаза средней степени тяжести. По мере возрастания тяжести заболевания могут потребоваться более токсичные средства терапии.

Вариабельность клинической картины псориаза требует различных подходов к лечению, и принятая в настоящий момент концепция выступает за использование терапии в соответствии со степенью тяжести заболевания. Препараты с меньшим количеством побочных эффектов применяются при лечении легкого псориаза и псориаза средней степени тяжести, а более агрессивная терапия применяется при неэффективности вышеобозначенной (рис. 1).

Эффективность менее современных методов лечения псориаза

В ранних исследованиях было показано, что назначение вазелина замедляло обновление эпителия, и это вспомогательное вещество, применявшееся в качестве средства монотерапии, позволяло достичь улучшения индекса PASI (индекс площади поражения

и тяжести псориаза) при сравнении с плацебо; однако эти исследования проводились до наступления эры адекватно контролируемых рандомизированных испытаний. Окклюзионная терапия одиночных бляшек также клинически эффективна: в исследовании длительное ношение окклюзионных повязок (в течение 3 недель) позволяло достичь значимого улучшения ($p < 0,01$), сохранявшегося через 4 недели после окончания лечения [3].

Исторически каменноугольный деготь и дитранол использовались для лечения псориаза легкой и средней степени тяжести. Несмотря на то, что клинические данные, характеризующие применение этих средств терапии, ограничены, они применялись в течение многих лет, и клинические испытания схемы лечения Гокермана с использованием каменноугольного дегтя, проводившиеся в 1980-х гг., являются источником некоторых данных об эффективности данного вида лечения [4–6]. В рамках этих исследований было обнаружено, что увеличение дозы каменноугольного дегтя, наряду с ежедневным применением ультрафиолета-В (УФ-В), позволяло достичь очищения кожи от псориазных бляшек за 18–21 день, у 90% пациентов кожа оставалась чистой в течение периода, превышавшего один год [4]. Дитранол в составе схемы Инграма также по-прежнему используется в клинической практике, при применении в возрастающих концентрациях 0,01–10% в комбинации с ежедневным облучением УФ-В он позволял достичь клинически значимых результатов: у 80–100% пациентов исчезновение бляшек происходило за 18–21 день [7, 8]. Тем не менее, в настоящее время объем применения обоих этих методов лечения уменьшается, поскольку они выглядят крайне неэсте-

точно и обычно требуют стационарного лечения, что приводит к появлению чувства отвращения к терапии у пациента и повышению медицинских расходов.

Современные методы лечения и Кокрановский обзор

В последние годы для местного лечения псориаза стали доступны аналоги витамина D и глюкокортикостероиды (различной активности). Хотя могут иметь место некоторые опасения относительно побочных эффектов данных лекарственных средств (особенно при длительном применении), они оказались клинически эффективными в лечении легкого псориаза и псориаза средней степени тяжести.

Недавний Кокрановский обзор (систематический обзор всех доступных надежных доказательных данных о преимуществах и рисках вмешательства в области определенного заболевания, проведенный в соответствии со строгими правилами, обеспечивающими его полноту), сравнивал эффективность различных средств местной терапии псориаза с плацебо [9].

В общей сложности обзор затрагивал данные 131 рандомизированного клинического испытания, включавшего 21488 участников, длительностью от 1 до 24 недель (типичная продолжительность составляла около 6 недель). Эффективность измерялась посредством оценки исследователем глобальных улучшений, отрицательная разница свидетельствовала в пользу метода лечения. Главная находка заключалась в том, что аналоги витамина D, глюкокортикостероиды, дитранол и тазаротен превосходили плацебо в лечении хронического бляшковидного псориаза [9].

Из нескольких средств терапии, рассмотренных в данном исследовании, аналоги витамина D и глюкокортикостероиды продемонстрировали наибольшую общую эффективность. Однако, несмотря на доказанную значительную большую эффективность по сравнению с плацебо, применение аналогов витамина D характеризовалось значительной вариабельностью выраженности эффекта, стандартизированное среднее различие находилось в диапазоне от $-0,82$ до $-1,90$ (95% доверительный интервал [ДИ]: от $-1,34$ до $-0,29$ и от $-2,09$ до $-1,71$ соответственно). Из препаратов класса глюкокортикостероидов лишь одному не удалось доказать большую эффективность по сравнению с плацебо, а очень активные глюкокортикостероиды продемон-



стрировали большую эффективность по сравнению с активными кортикостероидами (стандартизованное среднее различие: $-1,42$ по сравнению с $-1,09$). Обзор исследований, непосредственно сравнивавших аналоги витамина D и глюкокортикостероиды, показал подобные сопоставимые эффекты двух средств терапии, ни одно из которых не проявило значимых преимуществ при нанесении на кожу (глюкокортикостероиды оказались более эффективными в лечении псориаза кожи волосистой части головы). Кроме того, двухкомпонентная мазь кальципотриола/бетаметазона дипропионата (мазь Дайвобет®), представляющая собой фиксированную комбинацию аналога витамина D (кальципотриола) и глюкокортикостероида (бетаметазона дипропионата) продемонстрировала большую эффективность, чем любой из глюкокортикостероидов (стандартизованное среднее различие: $-0,46$, 95% ДИ, диапазон эффекта лечения: от $-0,60$ до $-0,31$) или аналоги витамина D в качестве средств монотерапии (стандартизованное среднее различие: $-0,46$, 95% ДИ, диапазон эффекта лечения: от $-0,27$ до $-0,66$).

Доказательства эффективности фиксированной комбинации (двухкомпонентного препарата кальципотриола/бетаметазона дипропионата)

Результаты нескольких клинических испытаний показали, что двухкомпонентная мазь кальципотриола/бетаметазона, наносимая один раз в сутки, более эффективна в лечении псориаза, чем бетаметазона дипропионат или кальципотриол в качестве монотерапии, с более быстрым началом дей-

ствия [10–12]. В одном двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность 4-недельного лечения двухкомпонентным препаратом кальципотриола/бетаметазона дипропионата, местными формами бетаметазона дипропионата или кальципотриола, наносившимися один раз в день. В конце 4-недельного лечения двухкомпонентным препаратом кальципотриола/бетаметазона дипропионата среднее изменение индекса PASI составило $-74,4$, а при применении бетаметазона и кальципотриола — $-61,3$ и $-55,3$ соответственно [11]. Объединенный анализ четырех исследований также установил, что большая часть пациентов в группе комбинированного препарата после 4 недель достигла индекса PASI величиной 75, по сравнению с пациентами из групп бетаметазона дипропионата или кальципотриола (рис. 2) [10].

Безопасность местной терапии псориаза

Имели место некоторые опасения в отношении длительного применения средств местной терапии в лечении псориаза, особенно длительного применения глюкокортикостероидов. Побочные эффекты, которые могут возникнуть при применении глюкокортикостероидов, особенно класса высокоактивных препаратов, затрагивают, в основном, кожу и не носят системного характера; они могут включать в себя атрофию кожи и развитие стрий [9, 13]. Существует риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при длительном применении глюкокортикостероидов в чрезмерных дозах; тем не менее, оно развивается гораздо реже,



Рис. 2. Процент пациентов, достигших индекса PASI 75 после лечения мазью Дайвобет® в сравнении с бетаметазона дипропионатом или кальципотриолом в качестве средств монотерапии

чем нежелательные явления со стороны кожи [13]. Еще одной серьезной проблемой, сопряженной с долгосрочным использованием местных форм глюкокортикостероидов, является тахифилаксия, при которой эффективность лечения уменьшается вследствие его длительности [13]. Были разработаны схемы лечения, целью которых была попытка избежать этого: высокоактивные глюкокортикостероиды наносились два раза в день в течение 2 недель, после чего они наносились только в выходные дни [13]. Вследствие наличия вышеобозначенных нюансов, длительная кортикостероидная терапия, в целом, не рекомендуется.

Специалисты, проводившие Кокрановский обзор, обнаружили, что вероятность развития местных нежелательных реакций при использовании аналогов витамина D выше, чем при применении активных глюкокортикостероидов; в долгосрочных исследованиях до 40% пациентов, получавших аналоги витамина D, испытали развитие нежелательных реакций со стороны кожи, в основном, в виде раздражения [9]. Известно, что традиционные лечебные средства, каменноугольный деготь и дитранол также вызывают дозозависимое местное раздражение.

Опубликованы данные о безопасности двухкомпонентного препарата кальципотриола/бетаметазона дипропионата, используемого с перерывами по необходимости в течение срока, достигавшего 52 недель, в сравнении со схемой поочередного 4-недельного использования двухкомпонентного препарата кальципотриола/бетаметазона дипропионата и кальципотриола в течение 52 недель

или 4-недельного использования двухкомпонентного препарата кальципотриола/бетаметазона дипропионата с последующим применением кальципотриола в течение 48 недель [14, 15]. Двухкомпонентная мазь кальципотриола/бетаметазона дипропионата хорошо переносилась; частота развития нежелательных явлений, вызывающих особый интерес, характерных для длительного применения местных глюкокортикостероидов, была низкой во всех трех группах и существенно не различалась между ними [15]. Кроме того, лечение двухкомпонентным препаратом кальципотриола/бетаметазона дипропионата сохраняло эффективность при применении в данном режиме в течение 52 недель [14].

Следует отметить, что большинство нежелательных явлений, которые могут возникнуть при применении средств местной терапии, затрагивают в основном кожу и не носят системного характера; соотношение «польза/риск» при применении средств местной терапии более благоприятно, чем при применении биологических препаратов. Авторы Кокрановского обзора не обнаружили различия между плацебо и любым из средств местной терапии при оценке системных нежелательных явлений [9].

Текущие версии рекомендаций по лечению псориаза

Два национальных руководства (Германии и США) обобщают имеющиеся доказательные данные, полученные в отношении различных средств местной терапии [16, 17]. Американское руководство классифицирует имею-

щиеся доказательные данные с учетом качества методологии следующим образом [16]:

1. Ориентированные на пациента доказательные данные хорошего качества.
2. Ориентированные на пациента доказательные данные ограниченного качества.
3. Другие доказательные данные, включая консенсусные руководства.

Немецкие руководства градируют вмешательства в диапазоне от 1 (убедительные доказательства) до 4 (слабые доказательства) — в отношении эффективности, в соответствии с доказательными данными, свидетельствующими в пользу вмешательств [17]:

1. Исследования с доказательными данными степени A1 или A2, результаты которых преимущественно соответствуют друг другу.
2. Исследования с доказательными данными степени A1 или B, результаты которых преимущественно соответствуют друг другу.
3. Исследования с доказательными данными степени B или C, результаты которых преимущественно соответствуют друг другу.
4. Малое количество или отсутствие систематических эмпирических данных.

Вкратце, уровень доказательности данных подразумевает следующее: (A1): метаанализ, который включает по меньшей мере одно рандомизированное исследование со степенью доказательности A2; (A2): высококачественное, рандомизированное, двойное слепое сравнительное клиническое исследование; (B): рандомизированное клиническое исследование более низкого качества или другое сравнительное исследование; (C): несравнительное исследование и (D): мнение экспертов.

Оба руководства приведены в табл. 1. Кроме того, немецкое руководство включает рейтинговую таблицу средств терапии (классифицированных по различным характеристикам: эффективность, безопасность/переносимость индукционной терапии, безопасность/переносимость поддерживающей терапии и простота использования) (табл. 2).

Общие выводы одинаковы в обоих руководствах: наивысший уровень доказательности получен для аналогов витамина D и кортикостероидов. В американском руководстве комбинированной мази кальципотриола/комбинации бетаметазона присвоен уровень доказа-

Таблица 1

Оценка местных методов лечения псориаза в соответствии с немецким и американским руководствами [16, 17]		
	Немецкое руководство	Американское руководство
Аналоги витамина D		
Уровень доказательности	1	1
Рекомендации	Настоятельно рекомендованы	A
Комментарий	Поддерживающая терапия, фиксированные комбинации с бетаметазоном для индукции, возможность применения различных комбинаций (с эфирами фумаровой кислоты, фототерапией, циклоспорином А)	Использование в комбинации с глюкокортикостероидами для получения дополнительной пользы
Глюкокортикостероиды		
Уровень доказательности	1	1
Рекомендации	Настоятельно рекомендованы	A
Комментарий	По крайней мере, умеренной активности; фиксированные комбинации с ацетилсалициловой кислотой; возможен широкий спектр комбинаций; следить за развитием стероидных побочных эффектов	Использовать в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами для местного лечения, УФ-излучением или лекарственными средствами для местного применения
Комбинация глюкокортикостероида и аналога витамина D		
Уровень доказательности	Отдельно не упомянута	1
Рекомендации	Отдельно не упомянута	A
Комментарий	В немецком руководстве данная комбинация отдельно не упомянута, однако указано, что эффективность этой комбинации очень высока	Данные, представленные в американском руководстве, касаются конкретной комбинации – кальцитриола с бетаметазоном. Аналоги витамина D могут оказывать кортикостероид-сберегающее действие. Серьезных нежелательных явлений, обусловленных применением лекарственных средств, включая стрии и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, при применении комбинации в течение 52 недель по требованию не наблюдалось
Дитранол		
Уровень доказательности	2	3
Рекомендации	Рекомендован	C
Комментарий	Индукционная терапия в стационаре; комбинации с аналогами витамина D, фототерапия	Часто используется в качестве краткосрочной терапии. Стартовая концентрация – 1%, затем она повышается с течением времени
Ингибиторы кальциневрина		
Уровень доказательности	4	2
Рекомендации	Нейтральные	B
Комментарий	Использование вне утвержденных показаний, только на отдельных участках тела (лицо, гениталии, кожные складки)	Использование вне утвержденных показаний, только в области лица и кожных складок
Каменноугольный деготь		
Уровень доказательности	4	2
Рекомендации	Крайне не рекомендуется	B
Комментарий	Метод лечения устарел. Только после тщательной оценки терапевтической пользы и после неэффективного применения альтернативных терапевтических средств низкого риска; каменноугольный деготь в комбинации с УФ-В следует использовать только в случаях исключительно резистентного к лечению псориаза	
<p><i>Примечание. Рекомендации американского руководства градируются следующим образом: А — основаны на последовательных, ориентированных на пациента доказательных данных надлежащего качества; В — основаны на непоследовательных, ориентированных на пациента доказательных данных ограниченного качества; С — основаны на консенсусе, мнении или клиническом наблюдении</i></p>		

тельности 1, степень рекомендации А. Хотя в немецкое руководство не внесены отдельные пункты, касающиеся местной комбинированной терапии, описывающее их краткое резюме утверждает, что эффективность комбинированных препаратов витамина D и активного глюкокортикостероида очень высока.

Результаты группового обсуждения в ходе 19-го Конгресса Европейской академии дерматологии и венерологии (2010 г.)

В ходе сессии вопросов и ответов после презентаций участникам симпозиума были заданы некоторые вопросы,

в частности, касающиеся мнения относительно того, когда следует переводить пациента на системную терапию, данных об эффективности комбинированного лечения, стоимости биологической терапии.

Были отмечены следующие важные моменты.

Важным аспектом лечения псориаза является управление ожиданиями пациента, а также объяснение ему, что цель лечения заключается в очищении кожи от псориаза, но поскольку полное излечение недостижимо, это не всегда возможно. Существуют специальные руководства для помощи в принятии решения о том, когда переводить пациентов с местной на системную терапию, однако выбор может варьировать в зависимости от отдельных факторов, таких как, например, наличие у пациента псориатического артрита.

Группа описала начало лечения пациента двухкомпонентным препаратом кальципотриола/бетаметазона дипропионата или местными препаратами в течение 1 месяца, затем в случае отсутствия изменений (и приверженности пациента лечению) подключение фототерапии. Мнения о том, когда начинать системную терапию при отсутствии очищения кожи пациентов на фоне фототерапии, варьировались среди участников группы.

В отношении комбинации кальципотриол/бетаметазон имеются впечатляющие данные рандомизированных клинических испытаний, указывающие на то, что данное сочетание превосходит любой из компонентов при применении в качестве монотерапии. Других запатентованных комбинированных лекарственных препаратов, с которыми можно было бы проводить сравнение, крайне мало. Другие методы лечения использовались в течение десятилетий, но данные клинических испытаний менее однозначные. Тем не менее, есть некоторые данные, касающиеся комбинации мометазона и салициловой кислоты, которые свидетельствуют об улучшенной эффективности относительно монотерапии мометазоном, возможно, вследствие того, что салициловая кислота улучшает всасывание мометазона.

Стоимость биологических препаратов в странах, представляющих группу, сопоставима.

Заключение

Для местного лечения легкого псориаза и псориаза средней степени тяжести доступен ряд терапевтических средств, некоторые из которых лучше других поддерживаются клиническими данными. Среди лекарственных средств, рассматривавшихся в недавнем Кокрановском обзоре этой терапевтической области, двумя средствами с наивысшим уровнем доказанности пользы

Некоторые характеристики средств местной терапии псориаза, согласно основанному на доказательных данных руководству Дерматологического общества [17]

Таблица 2

Средство терапии	Эффективность	Безопасность/переносимость в составе индукционной терапии	Безопасность/переносимость в составе поддерживающей терапии
Каменноугольный деготь	±	+	Не показан
Глюкокортикостероиды	++++*	+++	+
Дитранол	++	++	Не показан
Тазаротен	++	++	++
Аналоги витамина D	+++	+++	+++
Ингибиторы кальциневрина	Оценка не проводилась	++	Не показаны

Примечание. * Рейтинговая оценка касается активных глюкокортикостероидов, также в составе комбинации с препаратами (аналоги витамина D + глюкокортикостероиды)
Шкала пользы: Плохо ← → Хорошо
- ± + ++ +++ +++++

применения, а также обладающими наибольшей эффективностью по сравнению с плацебо были глюкокортикостероиды и аналоги витамина D [9]. Кроме того, еще более выраженная эффективность по сравнению с глюкокортикостероидами либо аналогами витамина D в качестве средств монотерапии была свойственна их фиксированной комбинации (двухкомпонентная мазь кальципотриола/бетаметазона дипропионата). Это наблюдение, наряду с настоящими рекомендациями относительно использования комбинации аналогов витамина D/глюкокортикостероидов немецкого и американского руководств, поддерживает применение двухкомпонентных препаратов кальципотриола/бетаметазона дипропионата для местной терапии легкого псориаза и псориаза средней степени тяжести. ■

Литература

1. National Psoriasis Foundation [WWW document] 2010. URL http://www.psoriasis.org/netcommunity/sublearn03_mild (last accessed 22 March 2011).
2. Weiss S. C., Kimball A. B., Liewehr D. J., Blauvelt A., Turner M. L., Emanuel E. J. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life // *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 512–518.
3. Griffiths C. E., Tranfaglia M. G., Kang S. Prolonged occlusion in the treatment of psoriasis: a clinical and immunohistologic study // *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 618–622.
4. Menter A., Cram D. L. The Goeckerman regimen in two psoriasis day care centers // *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9: 59–65.
5. Jordan W. P. Jr., Clarke A. M., Hale R. K. Long-term modified Goeckerman regimen for psoriasis using an ultraviolet B light source in the home // *J Am Acad Dermatol.* 1981; 4: 584–591.

6. Harber L. C., Armstrong R. B., Leach E. E., Walther R. R., Fleiss J. L. Preliminary report: modified Goeckerman therapy for hospitalized patients: ambulatory day care center and improved quantitative dosimetry // *J Invest Dermatol.* 1981; 77: 162–166.
7. Weigand D. A., Everett M. A. Clearing of resistant psoriasis with anthralin // *Arch Dermatol.* 1967; 95: 554–559.
8. Ingram J. T. The approach to psoriasis // *Br J Med.* 1953; 2: 591–594.
9. Mason A. R., Mason J., Cork M., Dooley G., Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis (Review). The Cochrane Library, 2009.
10. Anstey A. V., Bibby A. J. A pooled analysis of studies with a new calcipotriol/betamethasone two-compound product shows effective and rapid response in psoriasis vulgaris. Presented at the 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD) 2004. Poster P1.
11. Douglas W. S., Poulin Y., Decroix J. et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris // *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 131–135.
12. Kragballe K., van de Kerkhof P. C. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 39–44.
13. Lebwohl M., Ting P. T., Koo J. Y. M. Psoriasis treatment: traditional therapy / *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 (Suppl. 2): ii83–ii86.

Опубликовано в: Журнал Европейской академии дерматологии и венерологии (*J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Jun; 25 Suppl 4: 3–8. doi: 10.1111/j.1468–3083.2011.04059.x.) © 2011 г. Европейская Академия дерматологии и венерологии.

Ксаммиол®

Бетаметазон + Кальципотриол

Дайвобет®

кальципотриол/бетаметазона дипропионат



Ещё 4 недели назад ей было проще сшить
открытое платье, чем надеть его.

Моменты, которых большинство
не замечает – подвиг
для пациентов с псориазом

Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата Ксаммиол®:

Регистрационное удостоверение: ЛП 001095-031111. Гель для наружного применения. В 1 г мази содержится: бетаметазона дипропионат 0,643 мг (эквивалентно бетаметазону 0,5 мг), кальципотриола моногидрат 0,052 мг (эквивалентно кальципотриолу 0,05 мг). **Показания к применению:** псориаз волосистой части головы; псориаз других частей тела легкой и средней степени тяжести. **Противопоказания:** заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; выраженная почечная и печеночная недостаточность; вирусные (герпес, опоясывающий лишай), грибковые, бактериальные и паразитарные инфекции кожи; розацеа, розовые угри, вульгарные угри, периоральный дерматит, кожные проявления туберкулеза и сифилиса, атрофия кожи, язвы, раны, зуд в периферальной области и области гениталий, повышенная ломкость сосудов кожи, икhtiоз, стрии, псориазическая эритродермия, каплевидный, экфолиативный, пустулезный псориаз; возраст до 18 лет. **Способ применения и режим дозирования:** наружно. Гель наносят тонким слоем на пораженные участки волосистой части головы или на псориазические бляшки других частей тела 1 раз в сутки. Максимальная дневная доза не более 15 г; максимальная недельная доза не должна превышать 100 г. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 4 недели. Затем препарат можно применять повторно под наблюдением врача. Площадь нанесения препарата не должна превышать 30% поверхности тела. **Побочное действие:** частые: зуд; нечастые: боль, раздражение, дерматит, обострение псориаза, фолликулит, раздражение глаз, сухость кожи, акне; редкие: пустулезный псориаз; очень редкие: гиперкальциемия или гиперкальциурия. **Особые указания:** не использовать препарат на слизистых оболочках. С осторожностью использовать препарат при нанесении на кожу лица и половые органы. После нанесения препарата необходимо мыть руки. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата Дайвобет®:

Регистрационное удостоверение: П №015586/01-040411. Мазь для наружного применения. В 1 г мази содержится: бетаметазона дипропионат 0,643 мг (эквивалентно бетаметазону 0,5 мг), кальципотриола моногидрат 0,052 мг (эквивалентно кальципотриолу 0,05 мг). **Показания к применению:** хронический вульгарный бляшечный псориаз. **Противопоказания:** заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; выраженная почечная и печеночная недостаточность, вирусные (включая герпес или ветряную оспу), грибковые, бактериальные и паразитарные инфекции кожи, розацеа, розовые угри, вульгарные угри, периоральный дерматит, кожные проявления туберкулеза и сифилиса, атрофия кожи, язвы, повышенная ломкость сосудов кожи, икhtiоз, периферический и генитальный зуд, псориазическая эритродермия, каплевидный, экфолиативный, пустулезный псориаз. Опыт применения Дайвобета у детей младше 18 лет отсутствует. **Способ применения и режим дозирования:** наружно. Мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1 раз в сутки. Максимальная дневная доза не более 15 г; максимальная недельная доза не должна превышать 100 г. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 4 недели. Затем Дайвобет® можно применять повторно под наблюдением врача. Площадь нанесения препарата не должна превышать 30% поверхности тела. **Побочное действие:** частые: зуд, сыпь, ощущение жжения; нечастые: боль, раздражение, дерматит, эритема, обострение псориаза, нарушение пигментации на месте аппликации мази, фолликулит; редкие: пустулезный псориаз; очень редкие: гиперкальциемия или гиперкальциурия. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения. ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ», 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.pycomed.ru. Дата выпуска рекламы: апрель 2013 г.

Реклама



Мы помогаем людям побеждать псориаз



Современное состояние проблемы ангиитов кожи

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Ключевые слова: ангииты кожи, болезнь Шамберга–Майокки, пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро–Блюма, экзематоидная пурпура Дукаса–Капенатакиса, ливедо-ангиит.

Ангииты (васкулиты) кожи — это гетерогенная группа заболеваний мультифакториальной природы, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных нарушений. Ангиит может быть как полиэтиологической, так и монопатогенетической патологией. Предполагаемые механизмы развития заболевания включают образование патогенных иммунных комплексов и их отложение в стенках сосудов; образование аутоантител, таких как антитела к цитоплазме нейтрофилов и антитела к клеткам эндотелия сосудов; клеточный и молекулярный иммунный ответ, включающий образование цитокинов и молекул адгезии; формирование гранулемы; нарушение барьерной функции эндотелия в отношении инфекционных агентов, опухолей и токсинов. Возможно, иммунные комплексы инициируют возникновение лейкокластических ангиитов, имеющих связь с инфекционными агентами и применением лекарственных препаратов, а также пурпуры Шенлейна–Геноха и некоторых криоглобулинемий. Антитела к цитоплазме нейтрофилов, возможно, являются основными участниками патогенеза так называемых малоиммунных ангиитов, а патологический иммунный ответ с участием Т-лимфоцитов — существенный фактор в развитии дру-

гих форм ангиитов. Изучение молекулярных механизмов, регулирующих соотношение между циркулирующими и инфильтрирующими стенку сосудов клетками и самими эндотелиоцитами, даст возможность более детально рассмотреть проблему повреждения последних при ангиитах, а также позволит открыть новые возможности для лекарственной терапии [1, 2].

Предполагается, что ангииты могут быть вызваны различными провоцирующими факторами. Наиболее значимы в развитии заболевания инфекционные факторы. Особое внимание уделяется очагам хронической инфекции (тонзиллиты, синуситы, флебиты, аднекситы, хронические инфекционные поражения кожи). Среди инфекционных агентов важнейшее значение имеют стрептококки (до 60% ангиитов провоцируются именно стрептококковой инфекцией). Подтверждением наличия стрептококковой инфекции у больных ангиитами является выделение гемолитического стрептококка из очагов хронической инфекции, обнаружение в крови высоких титров антистрептолизина-О, наличие антител против стрептококков в крови, а также положительные внутрикожные пробы со стрептококковым антигеном. Одним из важнейших факторов в провокации стрептококком ангиитов является наличие у данных микроорганизмов общих антигенов с компонентами сосудистой стенки, благодаря чему возможно развитие перекрестной реакции сенсibilизированных к стрептококкам лимфоцитов на эндотелий сосудистой стенки. Кроме того, в формировании различных аллергических васкулитов важную роль играют стафилококки, сальмонелла,

микобактерии туберкулеза и другие бактериальные агенты. Из вирусных инфекций в развитии ангиитов значимыми являются вирусы гепатита В и С, цитомегаловирус, парвовирус. Повышенная чувствительность к лекарственным средствам, в частности к антибиотикам, противотуберкулезным и противовирусным препаратам, сульфаниламидам и т.д. Нередко ангииты развиваются после вакцинации или специфической десенсибилизации. Полагают, что лекарственная гиперчувствительность может индуцировать не только доброкачественный кожный, но и системный некротизирующий ангиит. Помимо вышесказанного, к провоцирующим факторам в развитии ангиитов относятся эндокринопатии (сахарный диабет, гиперкортицизм), хронические интоксикации, фотосенсибилизация, а также длительные переохлаждения или перегрев, длительное стояние на ногах, лимфостаз [3, 4].

В последние годы все большее распространение получает теория иммунного комплекса генеза ангиитов, связывающая их возникновение с повреждающим действием на сосудистую стенку осаждающихся из крови иммунных комплексов. Роль антигена в зависимости от причины ангиита, вероятно, выполняет тот или иной микробный агент, лекарственное вещество, собственный измененный белок, а антителом является соответствующий иммуноглобулин. Циркулирующие в крови иммунные комплексы при благоприятных условиях, исключающих или тормозящих их естественную элиминацию, осаждаются субэндотелиально в сосудистых стенках и вызывают их воспаление. К благоприятствующим

шим отложению иммунных комплексов моментам относят их усиленное образование, длительную циркуляцию в кровяном русле, повышение внутрисосудистого давления, замедление тока крови, нарушения в системе иммунного гомеостаза. Среди этиологических факторов, приводящих к воспалению сосудистой стенки, чаще всего называют фокальную (реже общую) инфекцию, обусловленную стафилококком или стрептококком, вирусом гриппа. О сенсибилизирующем влиянии инфекции на сосудистые стенки свидетельствуют положительные результаты внутрикожных проб с соответствующими антигенами. Среди экзогенных сенсибилизирующих факторов при ангиитах особое место в настоящее время отводится лекарственным средствам, в первую очередь антибиотикам и сульфаниламидам. Существенную роль в патогенезе ангиитов могут играть хронические интоксикации, эндокринопатии, различные виды обменных нарушений, а также повторные охлаждения, психическое и физическое перенапряжение, фотосенсибилизация, артериальная гипертензия, венозный застой. Ангииты кожи часто являются кожным симптомом различных острых и хронических инфекций (грипп, туберкулез, сифилис, лепра, иерсиниоз и др.), диффузных болезней соединительной ткани (ревматизм, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), криоглобулинемии, болезней крови, различных опухолевых процессов [5].

В настоящее время насчитывают до 50 нозологических форм, относящихся к группе ангиитов кожи. Значительная часть этих нозологий имеет между собой большое клиническое и патоморфологическое сходство, нередко граничащее с идентичностью, что следует иметь в виду при постановке больному того или иного диагноза [6]. Ангииты систематизируют по этиологии, патогенезу, гистологической картине, остроте процесса и особенностям клинических проявлений. Большинство клиницистов пользуются преимущественно морфологическими классификациями кожных ангиитов, в основу которых обычно положены клинические изменения кожи, а также глубина расположения (и соответственно калибр) пораженных сосудов [6, 7].

Выделяют поверхностные (поражение сосудов дермы) и глубокие (поражение сосудов на границе кожи и под-

кожной клетчатки) ангииты. К поверхностным относят геморрагический ангиит (болезнь Шенлейна–Геноха), аллергический ангиит (полиморфный дермальный ангиит), лейкокластический геморрагический микробид Мишера–Шторка, а также хронические капилляриты (гемосидерозы): кольцевидную телеангиэктатическую пурпуру Майокки и болезнь Шамберга. К глубоким — кожную форму узелкового периартериита, острые и хронические узловатые эритемы [6, 7].

К отдельной группе относят ангииты, являющиеся синдромами разнообразных заболеваний: паранеопластические ангииты, развивающиеся при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях, раке почек, опухолях надпочечников; ангииты при диффузных заболеваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка (в 70% случаев), ревматоидный артрит (в 20% случаев), синдром Шегрена (от 5–30%), дерматомиозит (100%); ангииты, развивающиеся на фоне специфических инфекционных процессов (туберкулез, лепра, сифилис, менингит и др.); ангииты, развивающиеся при болезнях крови (криоглобулинемия, парапротеинемия, гамма-глобулинемия и др.) [4].

Клинические проявления кожных ангиитов отличается гетерогенностью клинических вариантов и подтипов заболевания. Однако существует целый ряд общих признаков, объединяющих клинически эту полиморфную группу дерматозов. К таким особенностям относятся воспалительный характер изменений кожи; склонность высыпаний к отеку, кровоизлиянию, некрозу; симметричность поражения; полиморфизм высыпных элементов (обычно эволюционный); первичная или преимущественная локализация на нижних конечностях (в первую очередь на голенях), наличие сопутствующих сосудистых, аллергических, ревматических, аутоиммунных и других системных заболеваний; нередкая связь с предшествующей инфекцией или лекарственной непереносимостью; течение острое или с периодическими обострениями [5, 6, 8].

Полиморфный дермальный ангиит характеризуется хроническим рецидивирующим течением и отличается многообразными морфологическими проявлениями. Первоначально высыпания появляются в области голеней, хотя могут возникать и на других участках кожного покрова, реже бывают

на слизистых оболочках. Характерная клиническая картина включает наличие геморрагических пятен различной величины, волдырей, воспалительных узелков и бляшек, поверхностных узлов, папулонекротических высыпаний, пузырьков, пузырей, пустул, эрозий, поверхностных некрозов, язв, рубцов. Высыпаниям могут сопутствовать артралгии, головная боль, общая слабость, лихорадка. Появившаяся сыпь обычно сохраняется в течение длительного времени (от нескольких недель до нескольких месяцев), имеет тенденцию к рецидивам. В зависимости от наличия тех или иных морфологических элементов высыпаний выделяют различные типы поверхностного дермального ангиита.

Уртикарный тип проявляется волдырями различной величины, возникающими на разных участках кожного покрова, симулирует картину хронической рецидивирующей крапивницы. Однако в отличие от крапивницы волдыри при уртикарном ангиите отличаются особой стойкостью, сохраняясь на протяжении 1–3 суток, иногда и дольше. Вместо выраженного зуда больные обычно испытывают жжение или чувство раздражения в коже. Высыпаниям нередко сопутствуют артралгии, иногда боли в области живота (признаки системного поражения). При обследовании может выявляться гломерулонефрит. У больных отмечают повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), активности лактатдегидрогеназы, гипокомплементемии, положительные воспалительные пробы, изменения в соотношении иммуноглобулинов. Лечение антигистаминными препаратами, как правило, не дает эффекта. Заболевают чаще женщины среднего возраста. Окончательный диагноз подтверждается патогистологическим исследованием кожи, при котором обнаруживаются картину лейкоцитопластического ангиита.

Геморрагический тип дермального ангиита является наиболее распространенной формой заболевания. Самым ярким и типичным проявлением ее, встречаемым у основного большинства больных, является так называемая пальпируемая пурпура. Она представляет собой отечные геморрагические пятна различной величины, локализующиеся обычно в области голеней и тыла стоп, легко определяющиеся не только визуально, но и при пальпации, что отличает их

от симптомов других пурпур, в частности от болезни Шамберга—Майокки. Однако первыми высыпаниями при геморрагическом типе обычно бывают мелкие отечные воспалительные пятна, напоминающие волдыри и вскоре трансформирующиеся в геморрагическую сыпь. При дальнейшем нарастании воспалительных явлений на фоне сливной пурпуры и экхимозов могут формироваться геморрагические пузыри, оставляющие после вскрытия глубокие эрозии или язвы. Высыпаниям, как правило, сопутствует умеренный отек нижних конечностей. Геморрагические пятна могут появляться в области слизистой рта и зева. Описанные геморрагические высыпания соответствуют клинической картине анафилактической пурпуры Шенлейна—Геноха. Развивается она чаще всего у детей младшего возраста после перенесенного острого респираторного заболевания (чаще всего после ангины, протекающей с высокой лихорадкой). При данном виде пурпуры отмечаются значительное повышение температуры тела, выраженные артралгии, боли в области живота. В стуле появляются примеси крови.

Папулонодулярный тип является довольно редко встречаемой разновидностью дермального ангиита. На коже больного появляются очаги поражения воспалительного характера, гладкие, уплотненные узелки округлой формы, величиной от 0,5 см до 1,0 см, иногда больше. Встречаются узлы и крупных (до 1,5 см и более) размеров, которые нечетко контурируются среди здоровой кожи, имеют бледновато-розовую окраску. При пальпации таких узлов больной начинает жаловаться на довольно сильные болезненные ощущения. Очаги поражения локализуются на конечностях, обычно на нижних, реже на туловище, и не сопровождаются выраженными субъективными ощущениями.

Папулонекротический тип заболевания проявляется небольшими плоскими или полушаровидными воспалительными узелками, большая часть которых некротизируется (в центральной части формируется сухой некротический струп обычно в виде черной корочки). На месте некротов формируются округлые язвы размером до 1 см, после разрешения, которых остаются «штампованные» (одинаковые по размеру и форме) рубчики. Высыпания симметричны, локализуются на разгибательных поверхностях голеней,

бедрях, ягодицах. Зуда и болей, как правило, нет. Течение болезни хроническое, с периодическими обострениями. Данный ангиит клинически сходен с папулонекротическим туберкулезом, поэтому обязательно требуется детальное обследование больных на туберкулез (сбор анамнеза, рентгеновское исследование органов грудной клетки, постановка туберкулиновых проб и т. д.).

Пустулезно-язвенный тип дермального ангиита обычно начинается с небольших везикулопустул, напоминающих фолликулиты, которые быстро в течение 1–3 дней трансформируются в глубокие пустулы, окруженные венчиком гиперемии, с обильным гнойным отделяемым. Больные отмечают выраженную болезненность в очагах поражения. Через некоторое время формируются язвенные очаги (от 1–5 см в диаметре) с тенденцией к неуклонному эксцентрическому росту за счет распада отечного синюшно-красного периферического валика. Поражение может локализоваться на любом участке кожи, чаще на голенях, в нижней половине живота. После заживления язв остаются плоские или гипертрофические, длительно сохраняющие воспалительную окраску рубцы. Язвы и пустулы, формирующиеся при данном пустулезно-язвенном типе ангиита, по клинической картине напоминают трофические язвы, возникающие при хронической венозной недостаточности.

Язвенно-некротический тип является наиболее тяжелым вариантом дермального ангиита, начинается остро, иногда молниеносно и принимает затяжное течение (если процесс не заканчивается быстрым летальным исходом). В основе патогенеза лежит острый тромбоз воспаленных кровеносных сосудов, вследствие чего развивается инфаркт того или иного участка кожи, проявляющийся некрозом в виде обширного черного струпа. Образованию струпа может предшествовать обширное геморрагическое пятно или пузырь. Процесс обычно развивается в течение нескольких часов, сопровождается сильными местными болями и лихорадкой. Поражение чаще располагается на нижних конечностях и ягодицах. Очаг поражения представляет собой обширную язвенную поверхность с неровными подрытыми краями синюшно-розового цвета с нависающими обрывками эпидермиса. Края язв обычно приподня-

ты в виде валика (шириной 1–1,5 см), окруженного зоной гиперемии. Дно язв неровное, выполнено сочными и легко кровоточащими грануляциями. Отделяемое язв обильное, гнойно-геморрагического характера с примесью распадающихся тканей, с неприятным гнилостным запахом. Язвы увеличиваются в размерах путем эксцентрического роста. Патогномичным признаком язвенно-некротического ангиита является серпингирование процесса, то есть формирование некротов с одной стороны при наличии рубцевания с другой стороны очага. Течение заболевания хроническое, имеется склонность к рецидивам.

Полиморфный тип характеризуется сочетанием различных высыпных элементов, свойственных другим типам дермального ангиита. Чаще имеет место сочетание отечных воспалительных пятен, геморрагических высыпаний пурпурозного характера и поверхностных отечных мелких узлов, что составляет классическую картину так называемого трехсимптомного синдрома Гужеро Дюперра и идентичного ему полиморфно-нодулярного типа артериолита Рюитера.

Хроническая пигментная пурпура (болезнь Шамберга—Майокки) представляет собой хронический дермальный капиллярит, поражающий сосочковые капилляры. В зависимости от клинических особенностей выделяют несколько разновидностей (типов) геморрагически-пигментных дерматозов.

Петехиальный тип дермального ангиита (стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга, прогрессирующий пигментный дерматоз Шамберга) — основное заболевание этой группы, являющееся как бы родоначальным для других его форм, характеризуется множественными мелкоочечными геморрагическими пятнами без отека (петехиями) с исходом в стойкие буровато-желтые пятна гемосидероза различной величины и очертаний. Высыпания располагаются чаще в области нижних конечностей, не сопровождаются субъективными ощущениями, наблюдаются почти исключительно у мужчин.

Телеангиэктатический тип заболевания (телеангиэктатическая пурпура Майокки, болезнь Майокки) проявляется пятнами — медальонами, центральная зона которых состоит из мелких телеангиэктазий на слегка атрофичной коже, а периферическая —

из мелких петехий на фоне гемосидероза.

Лихеноидный тип (пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро—Блюма) характеризуется диссеминированными мелкими лихеноидными блестящими узелками телесного цвета, сочетающимися с петехиальными высыпаниями, пятнами гемосидероза и иногда мелкими телеангиэктазиями.

Экзематоидный тип (экзематоидная пурпура Дукаса—Капенатакиса) отличается наличием в очагах, помимо петехий и гемосидероза, явлений экзематизации (отечности, разлитого покраснения, папуловезикул, корочек), сопровождающихся выраженным зудом.

Ливедо-ангиит наблюдается почти исключительно у женщин, обычно в период полового созревания. Первыми его симптомами являются стойкие ливедо-синюшные пятна различной величины и очертаний, образующие причудливую петлистую сеть в области нижних конечностей, реже на предплечьях, кистях, лице и туловище. Окраска пятен резко усиливается при охлаждении. С течением времени интенсивность ливедо становится более выраженной. Преимущественно в области лодыжек и тыла стоп на его фоне возникают мелкие кровоизлияния и некрозы, образуются изъязвления. В тяжелых случаях на фоне крупных синюшно-багровых пятен ливедо формируются болезненные узловатые уплотнения, подвергающиеся обширному некрозу с последующим образованием глубоких медленно заживающих язв. Больные ощущают жабкость, тянущие боли в конечностях, сильные пульсирующие боли в узлах и язвах. После заживления язв остаются белесоватые рубцы с зоной гиперпигментации в окружности.

Узловатый ангиит включает различные варианты узловатой эритемы, отличающиеся друг от друга характером узлов и течением процесса.

Острая узловатая эритема — классический, хотя и не самый частый вариант заболевания. Она проявляется быстрым высыпанием на голених (редко на других участках конечностей) ярко-красных отечных болезненных узлов величиной до детской ладони на фоне общей отежности голених и стоп. Отмечаются повышение температуры тела до 38–39 °С, общая слабость, головная боль, артралгии. Заболеванию обычно предшеству-

ют простуда, вспышка ангины. Узлы исчезают бесследно в течение 2–3 нед, последовательно изменяя свою окраску на синюшную, зеленоватую, желтую («цветение синяка»). Изъязвления узлов не бывает. Рецидивов не наблюдают.

Хроническая узловатая эритема — самая частая форма кожного ангиита, отличается упорным рецидивирующим течением, возникает обычно у женщин среднего и пожилого возраста, нередко на фоне общих сосудистых и аллергических заболеваний, очагов фокальной инфекции и воспалительных или опухолевых процессов в органах малого таза (хронический аднексит, миома матки). Обострения чаще возникают весной и осенью, характеризуются появлением небольшого числа синюшно-розовых плотных болезненных узлов величиной с лесной или грецкий орех. В начале своего развития узлы могут не изменять окраски кожи, не возвышаться над ней, а определяться только при пальпации. Почти исключительная локализация узлов — голени (обычно их передняя и боковая поверхности). Отмечается умеренная отежность голених и стоп. Общие явления непостоянны и выражены слабо. Рецидивы длятся несколько месяцев, в течение которых одни узлы могут рассасываться, а на смену им появляются другие.

Мигрирующая узловатая эритема обычно имеет подострое, реже хроническое течение и своеобразную динамику основного поражения. Процесс, как правило, носит асимметричный характер и начинается с появления одиночного плоского узла на переднебоковой поверхности голени. Узел имеет розовато-синюшную окраску, тестоватую консистенцию и довольно быстро увеличивается в размерах за счет периферического роста, превращаясь вскоре в крупную глубокую бляшку с запавшим и более бледным центром и широкой валообразной более насыщенной периферической зоной. Ему могут сопутствовать единичные мелкие узлы, в том числе на противоположной голени. Поражение сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Возможны общие явления (субфебрилитет, недомогание, артралгии).

Узловато-язвенный ангиит характеризуется поражением сосудов подкожно-жировой клетчатки и относится к глубоким кожным ангиитам. Основываясь на характере течения

кожного процесса, принято выделять острую и хроническую узловатую эритему. Острая узловатая эритема является классическим, хотя и не самым частым вариантом заболевания. Данный ангиит характеризуется появлением на коже голених болезненных, островоспалительных узлов ярко-красного цвета, размером до 1,5 см. Заболевание сопровождается отеком голених и стоп, повышением температуры до 38–39 °С, артралгиями. При острой узловатой эритеме узлы исчезают бесследно в течение 2–3 недель, последовательно меняя свою окраску — наблюдается «цветение синяка». Более тяжелой формой хронического узловатого ангиита является узловато-язвенный ангиит, протекающий с выраженными нарушениями трофики кожи. В данном случае процесс с самого начала имеет торпидное течение и проявляется крупными плотными малобезболезненными синюшно-красными узлами. С течением времени узлы распадаются и изъязвляются с образованием вяло рубцующихся язв. Кожа над свежими узлами может иметь нормальную окраску, но иногда процесс может начаться с синюшного пятна, трансформирующегося со временем в узловатое уплотнение и язву. После заживления язв остаются твердые или втянутые рубцы, которые при обострениях могут вновь уплотняться и изъязвляться. Отмечается типичная локализация высыпаний — задняя поверхность голених (икроножная область), однако возможно расположение узлов и на других участках. Характерна стойкая пастозность и выраженная пигментация голених. Процесс имеет хроническое рецидивирующее течение, чаще наблюдается у женщин среднего возраста, реже мужчин. У большинства пациентов отмечаются заболевания органов малого таза (хронические аднекситы, септические аборт, переломы костей таза, миомы матки, аппендэктомии и др.). Клиническая картина хронического узловато-язвенного ангиита сходна с клиническими проявлениями индуративной эритемы Базена, которая является одной из форм туберкулеза кожи. В данном случае должно производиться тщательное обследование больного на предмет тубинфицированности [4, 6, 9].

Необходимо помнить, что наряду с описанными клиническими разновидностями кожных ангиитов встречаются их более редкие и атипичные

варианты, а также смешанные и переходные формы, сочетающие признаки двух и более разновидностей (например, ливедо-ангиита и уртикарного ангиита, узлового и папулонекротического ангиита). При длительном ведении больного иногда возможна трансформация одного типа ангиита в другой [5].

Для постановки развернутого диагноза кожного ангиита необходимо провести весьма детальное обследование больного. После диагностирования у больного той или иной формы ангиита необходимо установить стадию и степень активности процесса, что важно для разработки максимально индивидуализированной терапевтической тактики. При кожных ангиитах выделяют прогрессирующую, стационарную и регрессирующую стадии. Степень активности заболевания определяется распространенностью кожного поражения, наличием общих явлений и признаков поражения других органов и систем, а также изменениями лабораторных показателей. Степень активности ангиитов: I. Высыпания не обильные, температура тела не выше 37,5 °С, общие явления незначительные, СОЭ не выше 25, С-реактивный белок — не более ++, комплемент — более 30 ед. II. Высыпания обильные (выходят за пределы голени), температура тела выше 37,5 °С, общие явления — головная боль, слабость, симптомы интоксикации, артралгии; СОЭ выше 25, С-реактивный белок — более ++, комплемент — менее 30 ед., протеинурия [1, 7, 10, 11].

Приступая к лечению той или иной формы кожного ангиита, следует иметь четкое представление об основном клиническом диагнозе, стадии процесса и степени его активности, о сопутствующей патологии и, наконец, о патологическом процессе, который может лежать в основе кожного ангиита, равно как и факторах, благоприятствующих его развитию. Кожные ангииты при II степени активности процесса подлежат обследованию и лечению в условиях стационара, в отдельных случаях допускается постельный режим в домашней обстановке. При I степени активности госпитализация или домашний режим необходимы в прогрессирующей стадии заболевания, особенно при наличии неблагоприятных профессиональных условий. Первостепенное значение во всех

случаях обострений кожного ангиита с основными очагами на нижних конечностях имеет постельный режим, поскольку у таких больных обычно резко выражен ортостатизм. Полезна гимнастика в постели для улучшения кровообращения. Постельный режим следует соблюдать до перехода заболевания в регрессирующую стадию. Больным, особенно в период обострения, необходимо соблюдать диету с исключением раздражающей пищи (алкогольные напитки, острые, копченые, соленые и жареные блюда, консервы, шоколад, крепкий чай и кофе, цитрусовые). Во всех случаях кожного ангиита надо стараться обеспечить по возможности каузальную терапию, направленную на ликвидацию причины заболевания. Если таковой служит фокальная инфекция, необходимо провести полную санацию ее очага (например, тонзилэктомию при ангиите на фоне хронического тонзиллита, радикальное противогрибковое лечение стоп при узловатом ангиите микотического генеза и т. п.). В тех случаях, когда кожный ангиит выступает в качестве синдрома какого-либо общего заболевания (системного васкулита, диффузного заболевания соединительной ткани, лейкоза, злокачественного новообразования, острой и хронической общей инфекции и т. п.), в первую очередь, естественно, должно быть обеспечено полноценное лечение основного процесса, для чего обычно необходим перевод больного в специализированное отделение [1, 12, 13]. В целях патогенетической терапии необходимо предотвратить воздействие на больного различных провоцирующих факторов (переохлаждения, курения, длительной ходьбы и стояния, ушибов, подъема тяжестей и др.). Следует обеспечить с помощью соответствующих специалистов коррекцию выявленных сопутствующих заболеваний, которые могут поддерживать и ухудшать течение кожного ангиита (в первую очередь гипертонической болезни, сахарного диабета, хронической венозной недостаточности, фибромиомы матки и т. п.). Прогноз для жизни пациента при ангиитах с изолированным или преимущественным поражением кожи благоприятный. Прогноз для излечения зависит от клинической формы и течения заболевания. Острые варианты обычно имеют циклическое течение, склонны к спонтанному

регрессу и не рецидивируют. При хронических формах прогноз определяется адекватностью терапии и профилактики [1].

Таким образом, лечение кожных ангиитов должно быть строго индивидуальным, комплексным, адекватным, этапным и продолжительным. Больные ангиитами по окончании основного лечения должны длительное время (не менее года) находиться под диспансерным наблюдением. ■

Литература

1. *Иванов О. Л.* Ангииты кожи. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. С. 576–589
2. *Бутов Ю. С., Волкова Е. Н., Марченко Л. Ф.* Мембранопатии при ангиитах кожи: Сообщ. 1 // Рос. журн. кож. и венер. бол. 1998. № 1. С. 23–25.
3. *Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П.* Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. С. 479–515.
4. *Дворяникова Е. В., Тамразова Е. В., Корсунская И. М.* Эрозивно-язвенные поражения кожи. Васкулиты // Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 3. С. 64–69.
5. *Кожные и венерические болезни. Учебное пособие.* Под ред. О. Л. Иванова. М.: Шико, 2006. С. 440–457.
6. *Иванов О. Л.* Современная классификация и клиническое течение ангиитов (васкулитов) кожи // Русский медицинский журнал. 1997. № 11. С. 53–57.
7. *Мерцалова И. Б.* Васкулиты кожи // Лечащий Врач. 2011. № 5. С. 35–37.
8. *Баранов А. А.* Рекомендации по ведению больных васкулитами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Современная ревматология. 2009. № 2. С. 5–10.
9. *Мордовцев В. Н., Мордовцева В. В., Алчанян Л. В.* Эрозивно-язвенные поражения кожи // Консилиум. 2000. Т. 2. № 5. С. 194–198
10. *Демьянов О. Б.* Совершенствование терапии больных васкулитами кожи с применением иммунокорректора циклоферона и антиоксиданта эмоксипина. Автореф. ... кан. мед. наук. 2005. 23 с.
11. *Солнцев В. В.* Современные аспекты лечения ангиитов кожи (обзор литературы) // Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2004. № 3. С. 8–13.
12. *Stanford M. R., Verity D. H.* Diagnostic and therapeutic approach to patients with retinal vasculitis // Int. Ophthalmol. Clin. 2000. Vol. 40. P. 69–83.
13. *Sanders M. D.* Retinal arteritis, retinal vasculitis and autoimmune retinal vasculitis. Duke-Elder Lecture // Eye. 1987. Vol. 1. P. 441–465.



Эндотоксинемия в патогенезе псориаза

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Ключевые слова: псориаз, эндотоксин, триггерный фактор, патогенез, этапная терапия, пробиотики, системная эндотоксинемия.

Псориаз является наиболее распространенным хроническим дерматозом. По данным разных авторов, его распространенность в странах центральной Европы составляет от 0,1% до 10% [1–3]. Среди стационарных больных дерматологических отделений на его долю приходится от 6,5% до 30% случаев, а среди всех больных дерматологического профиля до 5%. В последние годы наблюдается рост заболеваемости в молодом возрасте, преобладание в структуре заболевания тяжелых, инвалидизирующих, нарушающих психический статус больных, резистентных к терапии форм [4–6]. В настоящее время в отношении псориаза сложилось представление как о системном, мультифакториальном, генетически детерминированном заболевании [7]. Установлено, что наряду

с изменениями в эпидермисе [8], соединительной ткани, нарушениях в микроциркуляторном русле кожи [9, 6] наблюдаются характерные изменения со стороны органов желудочно-кишечного тракта и компонентов иммунной системы [6, 10].

В последние десятилетия активно изучаются и обсуждаются специфические нарушения желудочно-кишечного тракта, характерные именно для псориаза. Такое направление получило название «псориатической гастроинтестиналии». Отмечено, что поражение верхних отделов пищеварительного тракта, состояние его микрофлоры и нарушение проницаемости кишечных стенок для углеводов и жиров достаточно четко коррелирует с прогрессирующей стадией псориаза и длительностью заболевания [2, 11, 12]. Концепции патогенеза псориаза, построенные на изучении состояния кишечника, не отвергаются и в настоящее время продолжают рассматриваться и активно обсуждаться. С уче-

том вышеизложенного целесообразно продолжение исследований в данном направлении.

Целью настоящего исследования было изучение уровня системной эндотоксинемии у больных псориазом.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 58 мужчин, в возрасте от 20 до 55 лет, с диагнозом «распространенный псориаз». Контрольную группу составили 56 здоровых волонтеров.

Клинико-лабораторный мониторинг, осуществляемый до, в процессе терапии и по ее окончании, а также все лечебные и реабилитационные мероприятия проводились на кафедре дерматовенерологии и косметологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения

Контактная информация об авторе для переписки: garaeva-zuhra@rambler.ru

Российской Федерации, в стационарном отделении № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения республиканского клинического кожно-венерологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан, а также на базе Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии Республики Татарстан.

Клинико-лабораторное обследование пациентов выполнялось по общепринятым в дерматовенерологии правилам с осмотром, пальпаторным и инструментальным исследованиями. Для определения тяжести течения псориаза использовался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Лабораторные методы исследования, необходимые для оценки общесоматического состояния, включали анализы периферической крови и мочи, серологическое обследование на лямблии, гельминты, сифилис, ВИЧ-инфекцию и вирусный гепатит, биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, холестерин, аспартатаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу). Кроме того, для уточнения сопутствующей патологии внутренних органов был проведен ряд инструментальных исследований, таких как фиброгастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование. Концентрацию эндотоксина в сыворотке крови определяли в гель-тромб тесте с использованием реактива — Limulus Amebocyte Lysate, согласно инструкции фирмы производителя (SIGMA, USA).

Больные псориазом (58 человек) в соответствии с индексом тяжести течения псориаза PASI были распределены на две группы. В первую группу (39 пациентов) вошли пациенты с диагнозом «распространенный псориаз, прогрессирующая стадия», со средним индексом PASI 56, что соответствовало тяжелому течению псориаза. Вторую группу (16 пациентов) составили больные с диагнозом «распространенный псориаз, стационарная стадия», со средним значением индекса PASI 26, что характеризовало патологический кожный процесс в данной группе как среднетяжелый. В третью группу (контрольная группа) вошли здоровые доноры.

Терапию исследуемым больным проводили по двум направлениям: в первой группе 15 пациентов получали стандартную терапию, 14 человек комплексную; во второй группе 8 пациен-

тов стандартную терапию, 8 человек комплексную.

Стандартная терапия проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Дерматовенерология-2007» и была представлена следующими препаратами: тиосульфат натрия 30% по 10 мл внутривенно ежедневно, на курс 10 инъекций; изотонический раствор (0,9%) по 400 мл внутривенно капельно 2 раза в неделю, на курс 3–5 вливаний; клемастин по 25 мг 2 раза в день 7 дней. Препараты для наружного применения: бетаметазон и 2% салициловый вазелин на пораженные участки 1–2 раза в сутки в течение 1–4 недель. Комплексная терапия была представлена основными терапевтическими элементами стандартной терапии, которую дополнили лекарственными препаратами, действие которых было направлено на снижение поступления эндотоксина в системный кровоток путем повышения резистентности слизистой кишечника, нормализации кишечной микрофлоры и детоксикационной функции печени. Комплексная терапия больных псориазом состояла из трех этапов.

1-й этап — санирующий, направлен на снижение уровня условно-патогенной кишечной микрофлоры. С этой целью использовались фаги, самоэлиминирующиеся антагонисты (Бактисутил, Споробактерин, Флоницин БС), Энтерол, кишечные антисептики и в случае крайней необходимости — антибиотики.

Антибактериальные и противогрибковые препараты использовались в терапии дисбактериоза кишечника по следующим показаниям: выраженная дисфункция кишечника (гнилостная диспепсия, энтероколит, гемоколит, спастический колит с болевым синдромом); наличие внекишечных очагов фокальной инфекции (тонзиллит, хронический бронхит, пиелонефрит и др.); инфекционно-токсический синдром; синдром мальабсорбции. В качестве антимикотиков использовался Флюкостат в средней дозе 50 мг один раз в сутки 7 дней. Антибактериальные препараты подбирались индивидуально, учитывая чувствительность флоры. Чаще всего назначался цефтриаксон по 750 мг, три раза в сутки, 7–10 дней и гентамицин в суточной дозе 3 мг/кг, 2 раза в сутки, 7–10 дней.

С целью повышения санирующего эффекта, а также для восстановления нормального микробиоценоза были

использованы бактериофаги, которые обладали высокой специфичностью к определенным условно-патогенным микроорганизмам. В отличие от химиотерапевтических средств, бактериофаги действовали избирательно на определенные виды бактерий, не причиняя вреда нормальной микрофлоре.

2-й этап — энтеросорбция. Назначались препараты энтеросорбенты, которые удаляли из кишечника шлаки и вредные метаболиты, образовавшиеся в результате жизнедеятельности условно-патогенной флоры (в течение 10 дней: Полифепан, Смекта, Энтеросгель).

3-й этап — пробиотическая терапия, была направлена на воспитание нормальной микрофлоры и включала препараты физиологических кишечных симбиотов — пробиотики (Бифидумбактерин, Бифидорм, Лактобактерин).

Пробиотическая терапия заключалась в применении препаратов физиологических кишечных симбиотов-пробиотиков, назначаемых в соответствии с результатами бактериологических исследований. В основном больные получали Бифидумбактерин, Лактобактерин и лактулозу сироп в течение 3–4 недель.

В качестве заместительной терапии использовались ферменты. Фестал, Мезим форте или Мезим назначались по 1 драже 3 раза в день во время еды в течение 14 дней.

Результаты исследования

Анализ данных интеркуррентной патологии 58 больных псориазом позволил выявить заболевания желудочно-кишечного тракта в 60,3% случаев, представленные такими нозологическими формами, как гастроэнтерит, энтерит, энтероколит.

По результатам нашего исследования содержание эндотоксина в сыворотке крови у всех больных до начала лечения значительно превышало средние показатели нормы. При этом, если у здоровых лиц уровень эндотоксина в среднем составлял $0,1 \pm 0,026$ EU/мл, являясь достаточно стабильным показателем, не превышающим 3 EU/мл, то у больных его концентрация достоверно коррелировала с тяжестью процесса. Так, у больных псориазом первой, обследуемой, группы уровень эндотоксина в сыворотке крови регистрировался в интервале от $35,8 \pm 8,3$ до $1014 \pm 86,0$ EU/мл ($p < 0,05$). Уровень эндотоксина в сыворотке крови у больных псориазом второй группы был достоверно выше нормы ($p < 0,01$), и его

значения регистрировались в интервале от 3 до 20 ЕУ/мл.

После проведенной нами терапии у больных псориазом уровень сывороточного эндотоксина достоверно снизился и в первой группе составил в среднем $10,1 \pm 5,6$ ЕУ/мл. Во второй группе больных псориазом уровень сывороточного эндотоксина в среднем достигал $4,3 \pm 4,2$ ЕУ/мл.

В результате проведенной комплексной терапии наблюдалось снижение индекса PASI во всех группах больных псориазом. Так, в первой группе индекс PASI в среднем соответствовал 8, что в 7 раз ниже значений индекса PASI до начала лечения. У больных псориазом второй группы индекс PASI снизился в 6 раз и соответствовал 4.

Следовательно, в результате комплексной терапии наряду со снижением уровня сывороточного эндотоксина регистрировался регресс клинических проявлений у всех больных, что позволяет предположить, что эндотоксин может быть пусковым фактором, способствующим дебюту и рецидивам псориаза.

Таким образом, введение в стандартную терапию энтеросорбентов, ферментов, нормальной флоры, при наличии патологии желудочно-кишечного тракта у обследуемых нами больных псориазом привело не только к снижению сывороточного эндотоксина, но и к значительному регрессу патологических клинических проявлений псориаза.

Выводы

1. Установлен высокий уровень сывороточного эндотоксина у всех обследуемых.

двух больных псориазом как при тяжелом (от $35,8 \pm 8,3$ до $1014 \pm 86,0$ ЕУ/мл), так и при среднетяжелом (3 до 20 ЕУ/мл) вариантах течения данного дерматоза.

2. Разработана комплексная антиэндотоксиновая терапия, включающая энтеросорбенты, пробиотики, которая оказалась более эффективной у больных псориазом в прогрессирующей стадии с тяжелым течением по сравнению с пациентами среднетяжелым псориазом в стационарной стадии заболевания, что проявлялось в положительной клинической динамике. Включение антиэндотоксиновой терапии в комплекс лечения больных псориазом способствовало более быстрому и значительному регрессу высыпаний на коже: снижение уровня индекса PASI пациентов первой группы достигло 8, что в 7 раз ниже значений индекса до начала лечения. ■

Литература

1. Короткий Н. Г., Уджуху В. Ю., Абдуллаева А. Э. Терапевтические возможности тимодепрессина у больных псориазом и механизм его лечебного действия // Вестник дерматологии и венерологии. 2002, № 4, с. 58–60.
2. Герасимова Н. А., Кохан М. М., Бельх О. А. и соавт. Гельминтозы и протозоозы кишечника у больных хроническими дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. 2010, № 6, с. 51–57.
3. Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Кохан М. М. и соавт. Опыт эффективной терапии больных тяжелым псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. 2012, № 1, с. 76–83.
4. Короткий Н. Г. Первый опыт применения анти-ФНО (ремикеид) при лечении тяжело протекающего псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2003, № 4, с. 35–39.
5. Знаменская Л. Ф. Препараты ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. 2010, № 6, с. 7–15.
6. Катунина О. Р., Резайкина А. В. Толл-подобные рецепторы — возможная молекулярная мишень для биологической терапии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2012, № 3, с. 55–57.
7. Курдина М. И., Антропова Ю. Г., Ильинская О. П. и соавт. Экспрессия урокиназы и ее рецепторов в коже больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. 2002, № 1, с. 9–12.
8. Львов А. Н., Катунина О. Р., Миченко А. В. и соавт. Перспективы изучения патогенеза воспаления и зуда при атопическом дерматите и псориазе // Вестник дерматологии и венерологии. 2012, № 3, с. 22–29.
9. Хайрутдинов В. Р. Роль CD11 с-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2012, № 3, с. 58–64.
10. Корнеева А. А., Кожушная О. С., Волнухин В. А. и соавт. Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2021, № 3, с. 30–37.
11. Матусевич С. Л., Медведева И. В. Возможности использования адеметионина в терапии больных псориазом с патологией органов гепатобилиарной системы // Вестник дерматологии и венерологии. 2010, № 6, с. 77–82.
12. Бондаренко В. М., Боев Б. В., Лыкова Е. А. и др. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1999, с. 66–70.



Ликопид (1мг)

(безрецептурный 1мг)
подробнее на www.licopid.ru



ПРЕРВИТЕ ЧЕРЕДУ БОЛЕЗНЕЙ

Применяется в комплексной терапии при хронических синуситах, хронических бронхитах, профилактике частых простуд и других инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей, герпетических инфекциях, для лечения вторичных иммунодефицитов.

Регистрационный номер ЛС-001438 от 23.09.2011 г. Свидетельство на товарный знак №154239

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Ключевые слова: экзема, наружная терапия, дифференцированный подход, топические глюкокортикостероиды, увлажняющие средства, липидовосполняющие средства.

Экзема — широко распространенное заболевание кожи, которым страдает от 2% до 10% трудоспособного населения, достигая в индустриально развитых государствах до 20%, и является самой частой патологией в практике врача-дерматовенеролога, составляя 30–40% среди всех кожных заболеваний [1]. Экзема — хроническое рецидивирующее заболевание с островоспалительными симптомами, обусловленными серозным воспалением эпидермиса и дермы, характеризующееся мультифакториальностью генеза, вариабельностью клинического течения с эволюционным полиморфизмом элементов сыпи, нередко с тенденцией к тяжелому течению с частыми рецидивами и рефрактерностью ко многим методам терапевтического воздействия [2, 3]. Согласно классификации, основанной на клинических и патогенетических особенностях течения заболевания, в Российской Федерации выделяют истинную (идиопатическая, дисгидротическая, пруригинозная, роговая), микробную (нумулярная, паратравматическая, микотическая, интертригинозная, варикозная, сикозиформная, экзема сосков и околососкового кружка молочной железы женщин), себорейную, детскую и профессиональную разновидности экземы [4]. Каждая из которых может протекать остро, подостро или хронически, с периодическими обострениями под действием триггерных факторов.

Принимая во внимание полиэтиологичность заболевания, лечение больных экземой подразумевает комплексное воздействие на организм с разработкой персонализированного алгоритма терапии и реабилитации с учетом остроты, характера, локализации патологического процесса, длительности заболевания,

предшествующего лечения и его эффективности, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии. Системная терапия обычно начинается при обострении заболевания и с учетом всего вышеперечисленного включает в себя комплексное применение десенсибилизирующих, антигистаминных, психотропных и иммунных препаратов. При необходимости проводится коррекция сопутствующих патологических состояний у соответствующих врачей-специалистов. Вместе с тем обязательной и важной частью комплексного лечения данного заболевания является адекватная наружная терапия, направленная на устранение кожного зуда, купирование аллергических воспалительных реакций, устранение сухости кожных покровов, предупреждение/устранение вторичного инфицирования, стимулирование репаративных процессов и восстановление барьерной функции кожи. Дифференцированный подход к выбору наружной терапии с учетом возраста пациента, характера заболевания, локализации и распространенности кожного процесса, возможности сочетания с другими используемыми препаратами, предполагаемой длительности терапии будет непосредственно влиять на степень ее эффективности.

Экзема относится к стероидчувствительным дерматозам, для лечения которых необходимо оказание супрессивного воздействия на клетки иммунной системы кожи, с высоким терапевтическим эффектом от терапии топическими глюкокортикостероидами (ТГКС), вследствие чего они занимают лидирующее положение среди всех препаратов для наружной терапии пациентов с данной патологией. Выступая в роли мощного патогенетического воздействия, ТГКС позволяют быстро снизить или редуцировать воспалительные изменения кожи и устранить субъективные симптомы дерматозов (зуд, жжение), что активно способствует восстановлению трудоспособности, повседневной активности,

положительно сказывается на психоэмоциональном состоянии и значительно повышает качество жизни пациентов [5]. Терапевтический эффект ТГКС обусловлен их сильным противовоспалительным, сосудосуживающим, антиаллергическим и антипролиферативным действием [8], которые реализуются в результате: торможения миграции нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в очаг воспаления; увеличения экспрессии генов, кодирующих синтез белков липокортинов, ингибирующих активность лизосомальной фосфолипазы А2, что приводит к уменьшению синтеза медиаторов воспаления; активации гистаминазы и снижения связанного с ней уровня гистамина в очаге воспаления, снижения чувствительности нервных окончаний к гистамину; снижения активности гиалуронидазы и лизосомальных ферментов, что уменьшает проницаемость сосудистой стенки; уменьшения образования свободных радикалов; уменьшения количества антигенпрезентирующих и тучных клеток; торможения синтеза мукополисахаридов; торможения синтеза нуклеиновых кислот [9]. В отличие от системных препаратов, ТГКС обладают рядом преимуществ: высоким сродством к рецепторам; выраженной местной противовоспалительной активностью; минимальным системным действием, что связано с использованием их в невысокой концентрации и низкой биодоступностью [6, 7].

Вместе с тем и ТГКС не лишены нежелательных побочных эффектов (табл. 1), что связано с особенностями механизма их фармакологической активности. Выраженность системного эффекта зависит от степени связывания ТГКС с транскортином и скорости метаболизма ТГКС. Развитие местных побочных эффектов в основном связывают с торможением ТГКС пролиферации фибробластов, синтеза коллагена и мукополисахаридов, что вызывают задержку митозов клеток эпидермиса и дермы [10].

Таблица 1

Системные и местные побочные эффекты топических глюкокортикостероидов

Системные побочные эффекты	Местные побочные эффекты
<ul style="list-style-type: none"> • Подавление функции коры надпочечников (кушингоидный синдром) • Артериальная гипертензия • Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы • Гипергликемия (вплоть до развития диабета) • Альдостеронизм • Задержка роста (у грудных и маленьких детей) • Нарушения электролитного баланса • Остеопороз 	<ul style="list-style-type: none"> • Атрофия кожи • Телеангиэктазии • Периоральный, параорбитальный, контактный дерматит • Стероидные акне • Стероидная розацеа • Гипертрихоз • Фолликулит • Стрии • Нарушения пигментации кожи • Присоединение или усиление уже существующей вторичной инфекции • Развитие катаракты и глаукомы (в результате попадания ТГКС на конъюнктиву при нанесении препарата на кожу век)

Таблица 2

Методы применения топических глюкокортикостероидов

Вид метода	Технология применения
Тандем-терапия	Чередование через день ТГКС с индифферентными наружными средствами
Штриховой метод	Нанесение ТГКС штрихами, целесообразно при большой площади поражения
Ступенчатая терапия	Поочередное применение топического стероида на различных участки поражения
Метод нисходящей терапии	Переход с более сильного на более слабый препарат при стихании воспалительного процесса

Частота развития побочных эффектов ТГКС определяется в первую очередь структурой действующего вещества, содержанием атомов галогена, силой противовоспалительной активности и длительностью применения препарата.

С целью минимизации нежелательных эффектов ТГКС целесообразно:

- применять строго в соответствии с инструкциями;
- использовать ТГКС при отсутствии эффекта от индифферентной терапии;
- не смешивать с другими препаратами наружной терапии;
- назначать непродолжительными курсами (непрерывное использование у взрослых не должно превышать 1 месяца, у детей — 7–10 дней), с учетом локализации и степени тяжести заболевания;
- использовать препараты с высокой эффективностью и оптимальным профилем безопасности (определяя соотношением «польза/риск»);
- наносить препарат тонким слоем, не втирая и не массируя;
- применять различные методы использования ТГКС (табл. 2);
- в педиатрической практике предпочтение отдавать негалогенизированным топическим стероидам, которые в отличие от галогенизированных можно применять на область лица, складок кожи, половые органы;

- при подозрении на вторичное инфицирование следует использовать комбинированные ТГКС, содержащие противомикробные компоненты;
- использовать лекарственную форму ТГКС в соответствии с характером и локализацией воспалительного процесса.

Наибольшее предпочтение при использовании топической стероидной терапии отдается препаратам последнего (IV) поколения — нефторированным ТГКС (гидрокортизона 17-бутират (Локоид), метилпреднизолона ацепонат (Адвантан), мометазона фуоат (Элоком)), обладающим оптимальным профилем безопасности и высокой лечебной эффективностью, которые можно применять на область лица, складок кожи, половые органы, в том числе и у детей. Препарат наносится на пораженный участок кожи 1 раз в сутки, в случае необходимости кратность применения можно увеличить до 2–3 раз в сутки, непродолжительными курсами в соответствии со степенью тяжести заболевания и локализации очагов поражения.

Следует отметить, что наряду с крайне серьезным отношением к активным компонентам препарата, необходимо большое внимание уделять и особенностям его лекарственной формы. Основа современных средств наружной терапии далеко не инертна, проявляя физическое (очищающее, увлажняющее или подсушива-

ющее, кератолитическое, ожирывающее, защитное) и химическое (противозудное, бактериостатическое, протеолитическое, обезболивающее, вяжущее) воздействие на кожу, она способна оказывать лечебное действие, нередко значимо дополняя эффект активных веществ. Существенно модифицируя скорость и величину абсорбции активного компонента, влияя на изменение проницаемости рогового слоя и скорость высвобождения действующего вещества, она приводит к существенным различиям в активности разных форм одного и того же ТГКС, которая может различаться в разы (например, мазь, содержащая 0,05% бетаметазона дипропионата, относится, согласно американской классификации активности ТГКС к I (сверхсильный), а лосьон — к V (умеренный) классу) [11], что, несомненно, стоит учитывать при выборе формы лекарственного средства.

Современные глюкокортикостероиды для наружного применения представлены достаточно широкой гаммой лекарственных форм, позволяющих дифференцированно и более узконаправленно подходить к выбору топической терапии. Наряду с «классическими» лекарственными формами в виде мази и крема, ТГКС выпускаются в виде лосьонов, эмульсий и таких уникальных форм, как липокрем и крело, что значительно расширяет возможности терапевтической тактики. Выбирая лекарственную форму ТГКС, необходимо руководствоваться, прежде всего, характером и локализацией патологического процесса. При острых и экссудативных формах воспалительной реакции воздействие на кожу должно быть максимально щадящим, следует избегать основ с высоким содержанием спирта или обладающих высокой окклюзионностью. Необходимые в этих случаях охлаждающий и подсушивающий эффекты достигаются благодаря неагрессивному воздействию наружных средств с высоким содержанием воды (согласно постулатам «на мокрое — мокрое», «раздраженное не раздражай»): примочки, лосьоны, крело. Переход на более активные формы с умеренным содержанием липидной фракции (позволяет увлажнять, улучшать пенетрацию действующего вещества): пасты, эмульсию, крем, осуществляется по мере улучшения кожного процесса. При хроническом течении экзематозного процесса с ярко выраженной сухостью, лихенификацией, явлениями гиперкератоза рекомендуется использовать мазь, жирную мазь, липокрем, которые благодаря высокому содержанию липидов за счет гидратации рогового слоя увеличивают перкутанную абсорбцию

ТГКС, уменьшая трансэпидермальную потерю воды, фиксируют кортикостероиды в толще кожи. Высвобождение активной субстанции из мази идет, как правило, более медленно, чем из крема, что при данных клинических характеристиках крайне важно. В этом ключе необходимо отметить, что пациенты из-за низкой косметической приемлемости мази (ощущение жирности, видимость на коже после нанесения, запах, пачкание одежды и др.) нередко избегают ее нанесения или заменяют на крем, что, несомненно, отражается на результативности лечения. Недавно появившаяся новая форма топического стероида гидрокортизона 17-бутират — Локоид Липокрем (эмульсионная структура с высоким (70%) содержанием липидной фазы) — сочетает свойства крема и мази. Обладая высокой клинически доказанной эффективностью, сравнимой с мазью, вместе с тем легко наносится, быстро впитывается, практически не видим на коже, не пачкает одежду и легко смывается, что делает его косметически более удобным и приемлемым для пациентов, чем мазь, повышая комплаентность лечения и как следствие эффективность терапии [12, 13].

Выбор лекарственной формы топического средства будет во много определяться и локализацией экзематозного процесса. При поражении лица, учитывая высокую чувствительность кожи этой области к стероидам, а также складок кожи предпочтение отдается эмульсии, крему, крему. В случае поражения волосистой части головы или других участков кожи с обильным волосным покровом рекомендуется применять раствор/лосьон, крем, крем. При локализации кожного процесса в области туловища или конечностей предпочтение следует отдавать крему, крему, липокрему, мази, в зависимости не только от характера течения дерматоза, но и климатических условий. При высоких показателях температуры и относительной влажности воздуха увеличивается перкутанная пенетрация вещества, может наблюдаться усиленное мацерующее действие основы из-за повышенного потоотделения, что необходимо учитывать при выборе основ с высоким окклюзионным эффектом. Вместе с тем при низких показателях температуры воздуха следует избегать применения средств с высоким процентным содержанием водной фракции (растворы, болтушки, гидрогели, крем), так как при образовании кристаллов льда возможны необратимые нарушения свойств основы и повреждение эпидермиса [11].

Следующим важным моментом в наружной терапии больных хронической экземой является необходимость уделять большое внимание рациональному уходу за кожей с регулярным адекватным использованием увлажняющих кожу средств, что определяется особенностями рогового слоя кожи у таких пациентов (нарушение структуры липидов, увеличение трансэпидермальной потери воды, существенное изменение секреции сальных желез, нарушение кератинизации). Клинически это выражается в сухости и шелушении кожи, появлении микро- и макротрещин, при этом значительно снижаются ее защитно-барьерные свойства по отношению к экзогенным аллергенам, микроорганизмам (бактериям, грибам, вирусам) и повышается чувствительность к ирритантам. Высокая эффективность в осуществлении протективного, лечебного и косметического действия увлажняющих средств в комбинации с топическими стероидными препаратами во время активного воспалительного процесса (чередую с применением ТГКС) и в дальнейшем длительном применении в межрецидивный период неоднократно доказана клиническими исследованиями [14, 15].

Среди широкой гаммы современных препаратов, способствующих увлажнению кожи больных хронической экземой, особое значение отводится средствам, которые помимо увлажняющего эффекта способны оказывать выраженное смягчающее действие за счет входящих в их состав липидов, идентичных липидам кожи, проникающим в роговой слой эпидермиса и замещающим недостаток липидов, формирующих кожный барьер. Вместе с тем средство не должно иметь в своем составе красителей, отдушек и других аллергенов, провоцирующих обострение дерматоза. Использование таких увлажняющих и липидовосполняющих средств (Ксеродиан, Локобейз Рипеа, Трикзера, Физиогель и др.) по мере необходимости от 1 до 4 раз в сутки в течение длительного времени позволит добиться более качественной биоревитализации и восстановления защитно-барьерных свойств кожи.

В заключение хочется подчеркнуть, что дифференцированный подход к выбору топической терапии больных экземой, основанный на рациональном адекватном использовании в составе комплексного лечения групп и форм наружных препаратов, позволит повысить эффективность терапии в период обострения, избежать нежелательных эффектов, существенно уменьшить системную фар-

макологическую нагрузку, достичь стойкой, длительной ремиссии заболевания и в конечном счете значительно улучшить качество жизни таких пациентов. ■

Литература

1. Charles J., Pan Y., Miller G. Aust Fam Physician // Eczema. 2011, Jul; 40 (7): 467.
2. Помекаев Н.С. Экзема: ремарки к современным представлениям // Клиническая дерматовенерология. 2009. Т. 1. С. 67–73.
3. Sohn A., Frankel A., Patel R. V. et al. Eczema // Mt Sinai J Med. 2011, Sep-Oct, 78 (5): 730–739.
4. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс. 2010. 428 с.
5. Белоусова Т.А., Лукашова Н.Н. Дифференцированный подход к выбору наружных глюкокортикостероидов в терапии дерматозов // Клиническая дерматология и венерология. 2006. № 3. С. 74–78.
6. Hoare C., Li Wan Po A., Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema // Health Technol Assess. 2000. V. 4. P. 1–191.
7. Бакулев А.Л. О роли топических глюкокортикостероидов в лечении атопического дерматита у детей // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 4–9.
8. Barnes P.J. New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies // J. Allergy Clin. Immunology. 2000. V. 106. P. 5–16.
9. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Геотар-Медиа. 2009. 656 с.
10. Елисютина О.Г. Опыт применения флутиказона пропионата в лечении кожных болезней // Российский аллергологический журнал. 2010. № 5. С. 106–112.
11. Кочергин Н.Г., Петрунин Д.Д. Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2011. № 6. С. 84–92.
12. Guillet G., Nougue J. Etude comparative en double aveugle de deux dermocorticoides dans l'eczema aigu ou chronique 17-butyrate d'hydrocortisone creme epaisse versus dipropionate d'betamethasone pomade // Ther Pharmacol Clin. 1989. V. 7. P. 10–17.
13. Gip L., Verjans H. L. Hydrocortisone 17-butyrate 0,1% Lipocream vs betamethasone 17-valerate 0,15 crem in the treatment of patients with dry severe chronic eczema // Curr Ther Res. 1987. V. 41. P. 258–264.
14. Goldstein Adrian M., Abramovits William. Ceramides and stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair // International J. of Dermatol. 2003. V. 42. P. 256–259.
15. Kucharekova M., Vfn De Kerkhof P.C., Van Der Valk P.G. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis // Contact Dermatitis. 2003. V. 48. № 6. P. 293–299.



URIAGE

EAU THERMALE

ИСЕАК

Специфические средства ухода,
воздействующие **на источник**
возникновения акне

ИСЕАК К¹⁸

РЕТЕНЦИОННЫЕ АКНЕ

Уменьшает количество закупоренных пор,
выравнивает рельеф кожи, матирует
Уменьшает выделение себума

18% АНА



ИСЕАК А.И.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АКНЕ

Быстро снимает воспаление
Препятствует появлению новых
воспалительных элементов
Уменьшает выделение себума

TLR2-Regul

Инновационный
противовоспалительный
комплекс



Реклама

URIAGE
EAU THERMALE

Source of Care

Дерматологические лаборатории УРЬЯЖ – Франция.
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ».
www.afarm.ru



Проблема ночного энуреза у детей: обзор литературы (2012–2013)

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ
ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: дети, мочеиспускание, ночной энурез, этиологические факторы, гиперкальциурия, натрийурез, витамины, коморбидность ожирению, антидиуретический гормон, серповидно-клеточная анемия.

Часть 1

Ночной энурез — состояние, представляющее интерес для врачей различных специальностей (неврологи, урологи, нефрологи, педиатры, психиатры, эндокринологи и т.д.). В предлагаемом обзоре литературы представлены основные публикации, посвященные проблеме ночного энуреза, доступные для ознакомления по состоянию на конец первого квартала 2013 г. Зарубежные работы, которые

к моменту представления предлагаемого вашему вниманию обзора литературы еще не вышли из печати, но уже присутствуют в PubMed (электронной базе данных медицинских и биологических публикаций на английском языке, созданной на основе раздела «биотехнология» Национальной медицинской библиотеки США), в списке публикаций отмечены как [Epub ahead of print] (электронная публикация до печати). По-видимому, эти публикации увидят свет и станут полностью доступными в течение 2013 г.

Обзорные статьи по проблеме ночного энуреза в детском возрасте представи-

ли E. S. Weiss (2012), D. A. Kiddoo (2012), E. Jacques (2012), M. D. Harari (2012), а также E. Fleming (2012) [1–5]. Иранские исследователи M. Naseri и M. Hradfar (2012) подчеркивают необходимость четкой дифференцировки ночного энуреза на моносимптоматический и немоносимптоматический варианты [6].

Физиология мочеиспускания и энурез

В обзорной статье, представленной T. Neveus и U. Sillen (2013), описаны ранние стадии развития функций мочевого пузыря и их основные нару-

Контактная информация об авторе
для переписки: studenikin@nczd.ru

шения у детей [7]. Как известно, развитие мочевого пузыря начинается на 4–6 неделе гестации, а детрузорная мышца формируется на 9–12 неделях внутриутробного развития. Авторы подчеркивают роль высших центров центральной нервной системы, вовлеченных в процесс мочеиспускания с момента рождения ребенка; они отмечают нередкую незавершенность микции в первые годы жизни ребенка (вследствие дискоординции детрузора-сфинктера, исчезающую по мере достижения контроля над функциями мочевого пузыря). T. Neveus и U. Sillen (2013) акцентируют внимание на том обстоятельстве, что дневное недержание мочи свойственно гиперактивности детрузора, а энурез вызывается ночной полиурией и/или ночной гиперактивностью детрузора (в обоих случаях в сочетании с высокими порогами пробуждения) [7].

В работе K. V. Juul (2012) описано эволюционное происхождение комбинированной оси «вазопрессин/рецепторы V₂/аквапорины» и ее роль в механизмах концентрации мочи, являющаяся определяющей в возникновении ночного энуреза [8]. Автор подчеркивает, что современная почка человека — результат эволюции, происходившей на протяжении около 3 млрд лет. Переход живых организмов из воды на сушу привел к глубоким изменениям в морфологии почек, наиболее очевидным в петле Генле (переклечение с преимущественной водной экскреции на консервацию). В процессе эволюции вазопрессиноподобные молекулы сыграли существенную роль в жидкостном гомеостазе, а точнее — в осмотической концентрации жидкостей организма за счет контроля элиминации/реабсорбции воды (стимуляция рецепторов V₂-типа с мобилизацией водных аквапориновых каналов в канальцах собирательной системы почек). Все компоненты оси «вазопрессин/рецептор V₂-типа/аквапорин» имеют ранних эволюционных предшественников. Потенциальная клиническая и фармакологическая значимость углубленного филогенетического понимания этих биологических систем, столь незаменимых для жидкостного гомеостаза в организме, имеет прямое отношение к любым патологическим аспектам механизмов концентрации мочи.

В особенности это относится к нарушениям любой части оси «вазопрессин/V2R/AQP2», вызывающим нарушения циркадной регуляции объема мочи и осмоляльности, что может приводить к энурезу и ноктурии [8].

P. Eggert и соавт. (2012) предлагают среди пациентов с моносимптоматическим энурезом дифференцировать отдельные подгруппы, основываясь на таком физиологическом показателе, как предпульсовая ингибция (PPI) акустического стартл-рефлекса (англ. startle — испуг, вздрагивание) [9]. Целью такого подхода является выявление пациентов, рефрактерных к лечению энуреза препаратами первой линии выбора. Предполагается, что в двух подгруппах задействованы различные патогенетические механизмы: 1) задержка созревания рефлекторной ингибции со сниженной предпульсовой ингибцией или 2) нормальная предпульсовая ингибция с возможными аномальными паттернами сна [9].

C. R. Chapple (2013), освещая Совместный симпозиум информационных сетей EU/FP7, INComb, TRUST и Шведской академии энуреза (SEA), называет недержание мочи «вызовом физиологам» [10].

Географические/эпидемиологические особенности ночного энуреза

В литературе по-прежнему находят отражение ставшие традиционными данные о распространенности ночного энуреза в различных странах и регионах. В частности, к таким публикациям относятся работы M. N. Aloni и соавт. (2012) — Конго; K. S. Coyne и соавт. (2012) — Швеция, Великобритания и США; G. Dolgun и соавт. (2012) — Турция; M. W. Fockema и соавт. (2012) — ЮАР; K. Karni nik и соавт. (2012) — Словения; S. Srivastava и соавт. (2012) — Индия; C. M. Yazici и соавт. (2012) — Западная Турция, а также G. T. Vaz и соавт. (2012) — Бразилия [11–18].

По данным бразильских исследователей, уровни распространенности ночного энуреза и недержания мочи у детей школьного возраста достигают в их стране 20% [18]. Напомним, что T. Neveus и U. Sillen (2013) из Швеции приводят суммарную распространенность дневного недержания мочи и ночного энуреза среди 7-летних детей на уровне 5–10% [7].

Этиологические факторы энуреза

Помимо традиционных представлений и гипотез о природе происхождения ночного энуреза, в доступной литературе имеются менее известные данные. Так, A. Jeyakumar и соавт. (2012) останавливаются на этиологической роли нарушений дыхания во сне при энурезе в детском возрасте [19]. A. V. Sakellaropoulou и соавт. (2012) подтверждают наличие ассоциации между первичным ночным энурезом и привычным храпом у детей с синдромом обструктивных апноэ/гипопноэ сна [20]. L. Kovacevic и соавт. (2013) считают, что детям с ночным энурезом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна необходимо полноценное отоларингологическое обследование [21].

Другим частым состоянием, ассоциированным с ночным энурезом, традиционно считается синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Этому аспекту моносимптоматического ночного энуреза посвящена работа M. Okug и соавт. (2012) [22]. Продолжением исследований в области изучения СДВГ при первичном ночном энурезе являются результаты, представленные В. Yu и соавт. (2012), анализировавших нарушения памяти и внимания при описываемой патологии; исследователи основывались на морфометрическом методе voxel-технологии с использованием магнитно-резонансного томографа мощностью 3 тесла [23].

A. Nikibakhsh и соавт. (2012) затрагивают вопрос о возможной взаимосвязи между гиперкальциурией и ночным энурезом [24]. Ранее неоднократно высказывалось предположение, что гиперкальциурия является важным этиологическим фактором в недержании мочи. При обследовании 118 детей с ночным энурезом (100 здоровых сверстников в группе контроля) пробы мочи пациентов анализировались сразу после пробуждения, а затем по прошествии 2 часов (содержание кальция, креатинина, кальций/креатининовый коэффициент — ККК); значения последнего показателя на уровне > 0,2 считались гиперкальциурическими. В группе детей с энурезом средние значения ККК во второй пробе мочи составляли 0,070 ± 0,06 (в контрольной группе — 0,050 ± 0,046), p = 0,008 [24].

V. Mahler и соавт. (2012) считают, что депривация сна вызыва-

ет у детей не только избыточный диурез, но и натрийурез [25]. Оба этих фактора считаются значимыми в развитии ночного энуреза. Предполагается, что механизмами, приводящими к повышенной выработке мочи и экскреции натрия при депривации сна, являются укороченное снижение артериального давления в ночное время, а также падение уровней в системе ренин—ангиотензин—альдостерон [25].

По мнению S. Schulz-Juergensen и соавт. (2013), интенсивная игровая деятельность может приводить у детей с низким уровнем предпульсовой ингибиции к развитию немонасимптоматического ночного энуреза [26]. Поскольку дети, страдающие энурезом, характеризуются сниженным контролем мочевого пузыря, методом измерения которого является предпульсовая ингибиция стартл-рефлекса, немецкие авторы высказывают гипотезу, что увлеченность игрой (в проводимых исследованиях — просмотр видеофильмов и компьютерная игра Nintendo's Wii) сопровождается дальнейшим уменьшением этого контроля и последующим недержанием мочи при немонасимптоматической форме энуреза [26].

Представляет интерес обнаруженное V. Altunoluk и соавт. (2012) снижение уровней содержания витамина В₁₂ (цианокобаламин) и фолиевой кислоты в крови у детей с ночным энурезом [27]. При сопоставлении содержания этих двух водорастворимых витаминов у пациентов, страдающих ночным энурезом, с соответствующими уровнями у здоровых детей аналогичного возраста, было выявлено статистически значимое снижение обоих анализируемых веществ в группе с энурезом. Подобный феномен, предположительно имеющий отношение к так называемой «нейрогенной зрелости», впервые описан в литературе применительно к ночному энурезу [27].

Новейшие данные, представленные в серии работ D. Lei и соавт. (2012), использовавших в своих исследованиях методы функциональной магнитно-резонансной томографии и диффузионно-тензорной визуализации, свидетельствуют об изменениях спонтанной церебральной активности и микроструктурных нарушениях головного мозга у детей с первичным ночным энурезом [28–30]. В частности, описываемые микро-

структурные нарушения обнаруживаются в области таламуса, медиальной лобной борозды, передней цингулярной (поясной) коры, а также островка Рейля; все эти регионы вовлечены в процесс контроля мочеиспускания [28–30].

Y. Weintraub и соавт. (2013) считают энурез незаслуженно проигнорированным состоянием, коморбидным ожирению в детском возрасте [31]. С целью подтверждения гипотезы, в соответствии с которой частота энуреза повышается среди детей и подростков с ожирением, израильские исследователи провели обследование возрастной группы 7–18 лет (281 пациент), в которой у 37 детей имелся избыточный вес (индекс массы тела между центилями 85 и 95), а у 86 пациентов — ожирение (индекс массы тела выше центиля 95). В результате проведенного исследования повышенный риск ночного энуреза был подтвержден по совокупности использованных показателей статистической обработки полученных данных (у детей с нормальной массой тела — 8,8%, с избыточной массой тела — 16%, с ожирением — 30%) [31].

Скрытый (субклинический) мега-ректум (значительное расширение прямой кишки) является часто нераспознаваемой причиной энуреза. Такого мнения придерживаются S. J. Hodges и E. Y. Anthony (2012) [32]. Американские исследователи указывают, что на протяжении многих лет запоры считались «аномальным растяжением прямой кишки», но в соответствии с современными рекомендациями принято рассматривать функциональные запоры (плотный или редкий стул). Проведя ретроспективный анализ данных 30 пациентов (включая рентгенологическое исследование брюшной полости), наблюдавшихся с основной жалобой на наличие ночного энуреза, S. J. Hodges и E. Y. Anthony (2012) отметили у всех пациентов признаки ректальной дистензии, а у 80% — запоров (по критериям Leech), хотя лишь в 10% случаев имелись жалобы на наличие запоров. Примечательно, что 80% детей, не достигших подросткового возраста, а также все подростки излечились от энуреза при помощи слабительных средств [32].

На возникновение у детей и подростков энуреза и дневного недержания мочи вследствие наличия серповидноклеточной анемии указывают

M. L. Portocarrero и соавт. (2012) [33]. G. C. Lehmann и соавт. (2012) считают, что у этих пациентов энурез ассоциирован, в первую очередь, с нарушениями дыхания во сне [34]. Это положение полностью соответствует представленному выше мнению зарубежных исследователей, процитированных нами выше [19–21].

Известно, что применение ряда медикаментозных средств может приводить к энурезу. Ранее нами сообщалось об индукции энуреза на фоне назначения препаратов вальпроевой кислоты, фенитоина, баклофена, тиоридазина, ботулинического токсина, сочетания диазепам с хлордиазепоксидом и т. д. [35]. В публикации T. R. Barnes и соавт. (2012) указанный побочный эффект описан при использовании нейрорептиков/антипсихотических препаратов [36, 37]. В первую очередь, описываемое нежелательное явление относится к антипсихотическим средствам второго поколения, особенно к препарату клозапин [36].

Генетические аспекты первичного ночного энуреза и антидиуретического гормона (АДГ) нашли отражение в работе A. A. Fatouh и соавт. (2012) [38]. Целью египетских исследователей было выяснить, имеет ли ночной энурез отношение к нарушениям в паттерне секреции АДГ в ночное время, которые могут быть генетически детерминированы. Обследовав с применением генетических и цитогенетических методов группу пациентов в возрасте 6–18 лет (121 ребенок с первичным ночным энурезом, а также 45 здоровых детей — контроль), A. A. Fatouh и соавт. (2012) обнаружили анамнестические указания на аномальное наследование в 82,4% случаев (аутосомно-доминантное — 35,4%, аутосомно-рецессивное — 64,6%). Значения АДГ в крови были в большей степени изменены у пациентов с энурезом в утренних пробах (по сравнению с вечерними). Нарушения в циркадных ритмах присутствовали у 71,7% детей с ночным энурезом. Хромосомные аномалии были выявлены в трех случаях (с изменениями ритма АДГ); в двух случаях они были ассоциированы с хромосомой 22. В этой связи высказывается мнение, что первичный ночной энурез может быть частично сопряжен с нарушениями циркадного ритма АДГ, предположительно связанного с хромосомой 22 [38].

Во второй части обзора литературы будут рассмотрены современные представления и новые методы диагностики ночного энуреза и его прогностические аспекты, традиционные и альтернативные методы лечения, а также стандартизация подходов к диагностике и лечению этого вида нарушений мочеиспускания в детском возрасте.

Необходимо подчеркнуть, что препараты десмопрессина продолжают оставаться основой для медикаментозного лечения первичного (моносимптоматического) ночного энуреза у детей и подростков [39–40]. ■

Литература

- Weiss E. S. Children with enuresis // CMAJ. 2012; 184 (11): 1283.
- Kiddoo D. A. Nocturnal enuresis // CMAJ. 2012; 184 (8): 908–911.
- Jacques E. Got to go! Resolving day and night time enuresis in younger children // J. Fam. Health Care. 2012; 22 (2): 26, 28–29.
- Harari M. D. Nocturnal enuresis // J. Paediatr. Child Health. 2012. Jul 29. doi:10.1111/j.1440–1754.2012.02506.x. [Epub ahead of print].
- Fleming E. Supporting children with nocturnal enuresis // Nurs. Times. 2012; 108 (41): 22, 24–25.
- Naseri M., Hiraifar M. Monosymptomatic and non-monosymptomatic nocturnal enuresis: a clinical evaluation // Arch. Iran Med. 2012; 15 (11): 702–706.
- Neveus T., Sillen U. Lower urinary tract function in childhood; normal development and common functional disturbances // Acta Physiol. (Oxf). 2013; 207 (1): 85–92.
- Juul K. V. The evolutionary origin of the vasopressin/V2-type receptor/aquaporin axis and the urine-concentrating mechanism // Endocrine. 2012; 42 (1): 63–68.
- Eggert P., Freischmidt S., Bismarck P. V. et al. Differentiation of subgroups of monosymptomatic enuresis according to prepulse inhibition of the startle reflex // Acta Paediatr. 2012; 101 (7): e304–308.
- Chapple C. R. Urinary incontinence — a challenge to the physiologist Joint symposium for the EU/FP7 networks INComb and TRUST in collaboration with the Swedish Enuresis Academy (SEA), Stockholm 2011 // Acta Physiol. (Oxf). 2013; 207 (1): 5–6.
- Aloni M. N., Ekila M. B., Ekulu P. M. et al. Nocturnal enuresis in children in Kinshasa, Democratic Republic of Congo // Acta Paediatr. 2012; 101 (10): e475–478.
- Coyne K. S., Kvasz M., Ireland A. M. et al. Urinary incontinence and its relationship to mental health and health-related quality of life in men and women in Sweden, the United Kingdom, and the United States // Eur. Urol. 2012; 61 (1): 88–95.
- Dolgun G., Savaser S., Balci S. et al. Prevalence of nocturnal enuresis and related factors in children aged 5–13 in Istanbul // Iran J. Pediatr. 2012; 22 (2): 205–212.
- Fockema M. W., Candy G. P., Kruger D. et al. Enuresis in South African children: prevalence, associated factors and parental perception of treatment // BJU Int. 2012; 110 (11): E1114–20.
- Karnicnik K., Koren A., Kos N. et al. Prevalence and quality of life of Slovenian children with primary nocturnal enuresis // Int. J. Nephrol. 2012; 2012: 509012.
- Srivastava S., Srivastava K. L., Shingla S. Prevalence of monosymptomatic nocturnal enuresis and its correlates in school going children of Lucknow // Indian J. Pediatr. 2012. Sep 2. [Epub ahead of print].
- Yazici C. M., Nalbantoglu B., Topcu B. et al. Prevalence of nocturnal enuresis and associated factors in schoolchildren in Western Turkey // Can. J. Urol. 2012; 19 (4): 6383–6388.
- Vaz G. T., Vasconcelos M. M., Oliveira E. A. et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children // Pediatr. Nephrol. 2012; 27 (4): 597–603.
- Jeyakumar A., Rahman S. I., Armbrecht E. S. et al. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children // Laryngoscope. 2012; 122 (8): 1873–1877.
- Sakellaropoulou A. V., Hatzistilianou M. N., Emporiadou M. N. et al. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome // Arch. Med. Sci. 2012; 8 (3): 521–527.
- Kovacevic L., Jurewicz M., Dabaja A. et al. Enuretic children with obstructive sleep apnea syndrome: Should they see otolaryngology first? // J. Pediatr. Urol. 2013; 9 (2): 145–150.
- Okur M., Ruzgar H., Erbey F. et al. The evaluation of children with monosymptomatic nocturnal enuresis for attention deficit and hyperactivity disorder // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2012; 16 (3): 229–232.
- Yu B., Kong F., Peng M. et al. Assessment of memory/attention impairment in children with primary nocturnal enuresis: A voxel-based morphometry study // Eur. J. Radiol. 2012; 81 (12): 4119–4122.
- Nikibakhsh A., Poostindooz H., Mahmoodzadeh H. et al. Is there any correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis? // Indian J. Nephrol. 2012; 22 (2): 88–93.
- Mahler B., Kamperis K., Schroeder M. et al. Sleep deprivation induces excess diuresis and natriuresis in healthy children // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2012; 302 (2): F236–243.
- Schulz-Juergensen S., Bolte L., Gebhardt J. et al. Intensive playing leads to non-monosymptomatic enuresis in children with low prepulse inhibition // Acta Paediatr. 2013; 102 (2): e79–83.
- Altunoluk B., Davutoglu M., Garipardic M. et al. Decreased vitamin B12 levels in children with nocturnal enuresis // ISRN Urol. 2012; 2012: 789706.
- Lei D., Ma J., Du X. et al. Altered brain activation during response inhibition in children with primary nocturnal enuresis: An fMRI study // Hum Brain Mapp. 2012; 33 (12): 2913–2919.
- Lei D., Ma J., Du X. et al. Spontaneous brain activity changes in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a resting-state fMRI study // NeuroUrol. Urodyn. 2012; 31 (1): 99–104.
- Lei D., Ma J., Shen X. et al. Changes in the brain microstructure of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a diffusion tensor imaging study // PLoS One. 2012; 7 (2): e31023.
- Weintraub Y., Singer S., Alexander D. et al. Enuresis — an unattended comorbidity of childhood obesity // Int. J. Obes. (Lond). Int. J. Obes. (Lond). 2013; 37 (1): 75–78.
- Hodges S. J., Anthony E. Y. Occult megarectum: a commonly unrecognized cause of enuresis // Urology. 2012; 79 (2): 421–424.
- Portocarrero M. L., Portocarrero M. L., Sobral M. M. et al. Prevalence of enuresis and daytime urinary incontinence in children and adolescents with sickle cell disease // J. Urol. 2012; 187 (3): 1037–1040.
- Lehmann G. C., Bell T. R., Kirkham F. J. et al. Enuresis associated with sleep disordered breathing in children with sickle cell anemia // J. Urol. 2012; 188 (4 Suppl): 1572–1576.
- Студеникин В. М., Турсунжуаева С. Ш., Шелковский В. И. и др. Ночной энурез в невропедиатрии: современные подходы к лечению // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012; 4: 44–49; 76–78.
- Barnes T. R., Drake M. J., Paton C. Nocturnal enuresis with antipsychotic medication // Br. J. Psychiatry. 2012; 200 (1): 7–9.
- Neuroleptics: bedwetting // Prescribe Int. 2012; 21 (127): 129.
- Fatouh A. A., Motawie A. A., Abd Al-Aziz A. M. et al. Anti-diuretic hormone and genetic study in primary nocturnal enuresis // J. Pediatr. Urol. 2012. Dec 13. doi: pii: S1477–5131 (12)00283–5.10.1016/j.jpuro. 2012.11.009. [Epub ahead of print].
- Minirin (desmopressin) in the treatment of bedwetting (Product monograph). Ferring International Center S. A., Saint-Prex (Switzerland). MN 107/2012/GMO. 54 p.
- Seibold J., Alloussi S., Todenhofer T. et al. Primare monosymptomatische enuresis // Urologe A. 2013; 52 (1): 9–10, 12–14.

Лечение болевого синдрома грудного отдела позвоночника у детей и подростков с применением ботулотоксина под контролем оптической топографии и электронейромиографии

Д. А. Красавина*, кандидат медицинских наук

З. И. Федотова*

О. Р. Орлова**, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО СПбГМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: дети, подростки, боль в спине, мышечно-тонический синдром, компьютерно-оптическая топография, вертеброгенная патология, поверхностная электронейромиография, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, сколиоз, ботулинотерапия, ботулинический токсин типа А.

Боль в спине — это яркий пример патологии, исторически которой зачастую лежат в детском возрасте, «вырастая» в серьезную медико-социальную проблему по мере взросления ребенка. Данные о распространенности болей в спине у детей и подростков варьируют в очень широком диапазоне (от 20–30% до 85%). Причины болей в спине можно разделить на:

- первичные, обусловленные аномалиями развития позвоночника, дизонтогенетическими и нейромышечными поражениями опорно-двигательного аппарата;
- вторичные, возникшие в подростковом возрасте как дегенеративно-дистрофические поражения позвоночного столба на фоне пострурального дисбаланса, возникшего на основе аномалий развития позвоночника.

Проблема находится на стыке интересов врачей различных специальностей — неврологов, вертебрологов, мануальных терапевтов.

Спинальная боль чаще всего сопровождается наличием какой-либо деформации позвоночника (сколиоза, кифоза, кифосколиоза, спондилеза, спондилолистеза, дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника). Корешковые боли, возникающие вследствие перечисленной выше патологии, чрезвычайно разнообразны и приводят пациента на прием к различным специалистам (неврологам, вертебрологам, мануальным терапевтам, ортопедам). Боль по ходу позвоночника также может быть отражением патологии различных внутренних органов, системных заболеваний (остеопороз), доброкачественных или злокачественных процессов, неспецифических воспалительных заболеваний, инициироваться травмами. Перечисленные типы болей характерны больше для взрослых людей, но такая же боль может возникать и у детей и подростков.

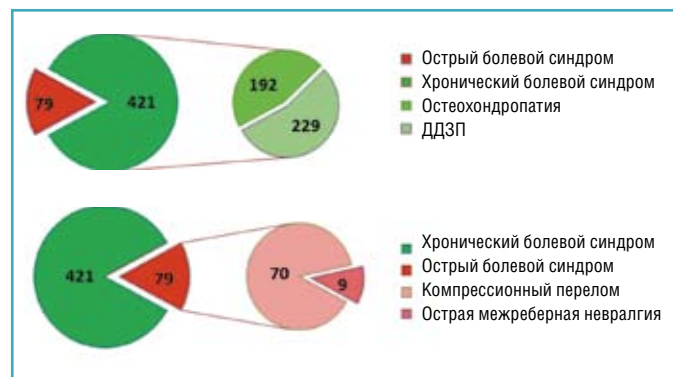


Рис. 1. Соотношение количества пациентов с острой и хронической болями в грудном отделе позвоночника

В нашей работе нас интересовала боль, потенцирующим фактором которой является патология опорно-двигательного аппарата. Процент детей, обращающихся с жалобами на боли в шее, в межлопаточной области, в поясничном отделе, растет с каждым годом. Однако зачастую диагностика сводится к минимуму с постановкой тривиального диагноза — остеохондроз, без проведения даже минимальных диагностических мероприятий.

Было обследовано 500 человек (дети и подростки в возрасте от 5 до 18 лет) с болями в грудном отделе позвоночника. Дизайн обследования включал сбор жалоб, антропометрическое обследование, компьютерно-оптическую топографию (КОМОТ) осанки, рентгенологическое обследование, электронейромиографию (ЭНМГ).

Из 500 обследованных пациентов количество больных с острым болевым синдромом составило 79 детей, из которых у 70 человек была травма грудного отдела позвоночника (компрессионный перелом), 9 человек страдали от межреберной невралгии; 421 ребенок — с хроническим болевым

Влияние типов осанки у пациентов с болевым синдромом в грудном отделе позвоночника на ЭНМГ-характеристики

Аномалии и деформации осанки в грудном отделе позвоночника	Девочки (чел., всего 43)	Мальчики (чел., всего 57)	Данные ЭНМГ			
			Наличие спонтанной тонической активности	Величина мышечной амплитуды (мкВ) (норма — 500–1000)	Симметричность параметров амплитуды	Частота мышечного сокращения
Выпукло-вогнутая спина	8	9	Отсутствует	1000–1200	Сохранена	Не изменена
Круглая спина	7	8	Отсутствует	До 500	Сохранена	Не изменена
Плоская спина	9	8	Отсутствует	1500–2000	Сохранена	Повышена*
Сколиотическая осанка	10	12	Отсутствует	500–1000	Отсутствует	Не изменена
Кифоз	9	11	Наличие	2500–3000	Отсутствует	Повышена*
Сколиоз	9	8	Наличие	500–2000	Отсутствует	Повышена*

Примечание: * присутствовала у пациентов с нейрогенным компонентом на фоне радикулопатии (медиально-боковые грыжи дисков).



Рис. 2. Частота встречаемости факторов, провоцирующих болевой синдром в грудном отделе позвоночника

синдромом на фоне остеохондропатии (192 чел.) и 229 человек имели дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (ДДЗП) (рис. 1).

Среди исследуемых пациентов болевой синдром в грудном отделе позвоночника был связан с изменением биомеханики на фоне наличия синдрома «плоской спины», наследственной остеохондропатии, а также компрессионной деформации тел позвонков травматического генеза. Все перечисленные факторы ухудшали амортизацию позвоночника из-за нарушения его физиологических изгибов.

У ряда пациентов это приводило к увеличению тонического компонента в мышцах спины на уровне различных сегментов (чаще — Th₃–Th₆). При обследовании нас интересовали следующие параметры электронейромиографических показателей:

- наличие спонтанной тонической активности;
- величина мышечной амплитуды (мкВ);
- симметричность параметров амплитуды;
- частота мышечного сокращения.

Зависимость и изменение этих параметров от типа осанки и этиологии болевого синдрома указаны в таблице.

В силу анатомического строения грудного отдела позвоночника, кифоз, выполняющий амортизационную функцию, создает нагрузку, неоднородно распределяющуюся на передний и задний отдел тела позвонка. Условия данной нагрузки способствуют развитию изменения формы тела позвонка и играют важную роль в патогенезе дегенеративных изменений с болевым синдромом. Болевой синдром отчетливо формируется в результате раздражения симпатических стволов и их поперечных анастомозов.

Патологию грудного отдела позвоночника условно можно подразделить на врожденную и приобретенную. Независимо

от причины возникновения патогенез этих процессов имеет ряд общих черт:

- 1) мышечно-тонический синдром на фоне дисплазии определенных групп мышц, а также на фоне пострурального дисбаланса;
- 2) выраженный нейрогенный компонент;
- 3) деформация врожденного или приобретенного характера (дисплазия грудного отдела, спондилоартроз на фоне ДДЗП);
- 4) выраженный связочный компонент с развитием вторичных остеофитов (спондилез);
- 5) нарушение биомеханики грудного отдела позвоночника на фоне пострурального дисбаланса (укорочение нижней конечности, синдром косоного таза);
- 6) остеохондропатия;
- 7) компрессионные переломы позвоночника на фоне системных заболеваний (остеопороз, наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ)).

Все эти процессы могут лежать в основе болевого синдрома грудного отдела позвоночника (рис. 2).

На сегодняшний момент у больных боли в грудном отделе позвоночника, возникшие после травмы, имеют отсроченный характер в связи с возросшим процентом в популяции дизонтогенетических и диспластических проявлений в позвоночнике, что соответствует данным современной литературы [1].

Для детей исследуемой нами группы с болевым синдромом были характерны хронические боли. В двух случаях вызванный болевой синдром грудного отдела позвоночника (спондилит, болезнь Бехтерева) не провоцировал острый болевой синдром.

Поражение грудного отдела позвоночника, вызванное болезнью Шейермана–Мау (остеохондропатией), в ряде случаев провоцировало обострение болевого синдрома при увеличении физических нагрузок.

Нами также выявлено, что для детей ноцецептивный механизм боли не может в достаточной степени объяснить все виды боли. Для детей необходимо рассматривать хроническую боль с компонентом биопсихосоциального явления. Даже при купировании болевого синдрома у юношества с дегенеративно-дистрофическим процессом сохраняется болевой синдром в спине, в связи с перестройкой приема и передачи сигналов в ЦНС, что является неотъемлемой чертой формирования хронических

более. Возникающие синаптические изменения, приводящие к развитию нейрональной гиперактивности, требуют нового подхода к коррекции, что подтвердили работы, связанные с применением ботулинического токсина типа А (БТА) [2].

Нарушение осанки является провокатором для возникновения болевого синдрома, так как нормальная осанка удерживает величины изгибов позвоночного столба в пределах средних значений [3].

Осанка — это расположение туловища и головы при стоянии, сидении и ходьбе. Она определяется физиологическими изгибами позвоночника, положением головы относительно туловища, положением таза, длиной нижних конечностей и положением стоп. В современной терминологии и литературе взаимозаменяемым является термин «постура». Широко развитая наука, постурология, мало представлена в российской литературе.

С учетом выраженности физиологических изгибов в зависимости от способа фиксации суставов и положения сегментов положения нижних конечностей, в норме предлагается различать четыре типа осанки [3]:

- симметричный активный сгибательный тип (характерен для детей младшего возраста);
- симметричный активно-пассивный тип с вертикальным расположением туловища и нижних конечностей (мышцы в данном случае находятся в состоянии постоянного тонического напряжения);
- симметричный разгибательный, преимущественно пассивный тип (напряжение связочного аппарата, голеностопных суставов);
- асимметричный тип (опорная нога располагается в положении разгибания).

Отклонения от нормальной осанки обозначают как нарушение осанки, если по результатам углубленного обследования не выявлены заболевания позвоночного столба или других отделов опорно-двигательного аппарата. Следовательно, нарушение осанки занимает промежуточное положение между нормой и патологией. Ранее считалось, что это функциональное нарушение. Анализируя классификацию зависимости осанки и способов фиксации суставов (следовательно, напряжение связочного аппарата), это может считаться неблагоприятным фоном — этапом наличия биологических дефектов или неблагоприятных условий, называемых «предболезнь». Следовательно, фиксированные и функциональные нарушения осанки являются провокаторами болевого синдрома.

Фиксированные нарушения осанки представлены на рентгенограммах (рис. 3а, 3б). Пациентка Л-ва, 7 лет, с жалобами на боли в спине. Девочка профессионально занимается гимнастикой. На рентгенограммах отсутствуют все физиологические изгибы позвоночника к возрасту обязательного их формирования. Данное постуральное нарушение (возникшее из-за слабого мышечного корсета), нарушив функциональные возможности, привело в фиксированному типу нарушения осанки. У больных с плоской спиной снижение рессорной функции позвоночника способствует постоянным микротравмам позвоночно-двигательных сегментов (как костного, так и связочного аппарата) во время движения (ходьбы, бега, прыжков), вызывающих быстрое утомление, болевой синдром. При нарушениях осанки часть мышц, как правило, ослаблена, а другая часть находится в гипертонусе.

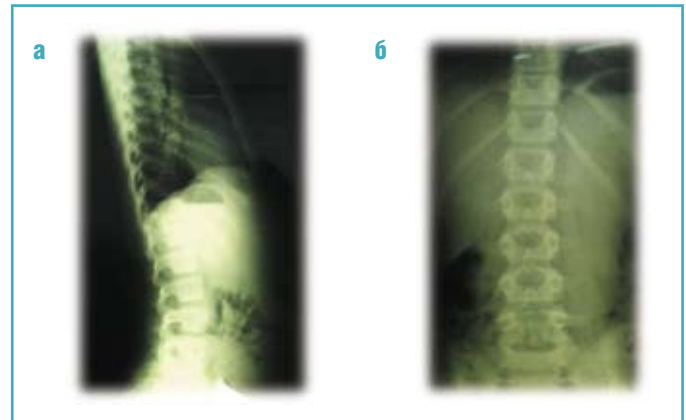


Рис. 3. Рентгенограмма грудопоясничного отдела позвоночника в боковой проекции (отсутствие физиологических изгибов) (а); рентгенограмма грудопоясничного отдела позвоночника в прямой проекции (без патологических изменений) (б)

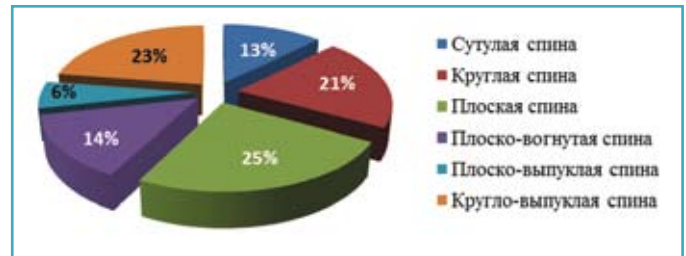


Рис. 4. Соотношение выраженности болевого синдрома при разных типах нарушения осанки



Рис. 5. Соотношение болевого синдрома при структуральных деформациях грудного отдела позвоночника

Таким образом, работоспособность этих групп мышц снижена, и появляются локальные места мышечного гипертонуса, провоцирующие возникновение структуральной патологии.

Диспансеризация детей России 2002 г. показала, что нарушение осанки является одним из самых распространенных изменений опорно-двигательной системы. Нарушения осанки могут развиваться в силу описанных факторов.

Нами проводился анализ болевого синдрома в грудном отделе позвоночника в зависимости от нарушения осанки в сагиттальной плоскости.

Ранее мы отметили, что длительно сохраняющаяся антифизиологическая поза приводит к позотоническому напряжению (чаще характерному для детей школьного возраста). Кроме того, данное состояние возникает и у детей, занимающихся спортом. Необходимо отметить, что при функциональных вертеброгенных нарушениях формируется «порочный круг»: боль вызывает мышечный спазм, который, в свою очередь, провоцирует боль. У ряда наших пациентов отмечался миофасциальный болевой синдром, имеющий невертеброгенный генез боли. При осмотре у детей морфологические и функциональные

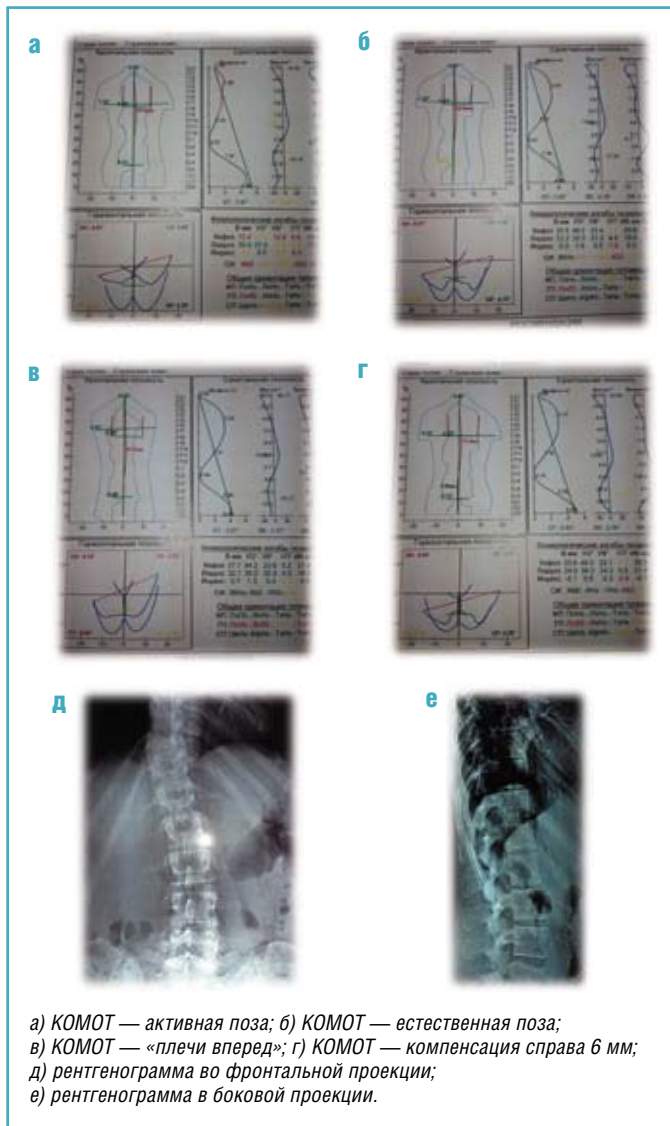


Рис. 6. Пациентка О-ва, 17 лет, S-образный сколиоз

нарушения в позвоночнике отсутствовали, и первичное поражение лежало в самой мышце. Дети отмечали выраженный спазм и болезненность пораженной мышцы с участками уплотнения в ней, определяющиеся при пальпации.

Из группы пациентов с болевым синдромом в грудном отделе позвоночника количество пациентов с болезнью Шейермана–Мау составило 230 человек. При детальном сборе анамнеза дети, которые якобы не жаловались на боли (52 человека), имели прецеденты болевого синдрома, не ярко выраженные и эпизодические. Кроме того, за период с 1999 по 2011 гг. нами была отмечена тенденция к увеличению распространенности болезни Шейермана–Мау в популяции, что отчасти может быть связано с совершенствованием методов диагностики, а также внедрения в нашу работу скрининговых методов обследования с применением КОМОТ. Структурные деформации позвоночника выявляются в 15 раз чаще, чем при ежегодных профилактических осмотрах школьников [4]. В работе мы еще раз подтвердили результаты материалов ряда авторов о аутосомно-доминантном типе наследования болезни Шейермана–Мау [5–7]. Рассматривая груп-

пу пациентов с болевым синдромом в грудном отделе, мы подтвердили, что данную патологию надо связывать с многофакторным поражением соединительной ткани (прежде всего — хрящевых структур позвоночника). Но осторожность клиницистов, правильно проведенная диагностика по четкому алгоритму и рациональная и настойчивая, консервативная терапия в большинстве случаев позволяют предотвратить развитие избыточного структурально кифоза и ДДЗП, осложненного множественными межпозвоночными грыжами [2, 8].

На наш взгляд и в связи с исследуемой группой больных, целесообразней считать данную деформацию как характер адаптивной реакции на прогрессирование болевого синдрома и мышечно-тонический компонент, стимулирующий усугубление деформации.

В качестве примера коррекции болевого синдрома у пациентки с вторичными болями вертеброгенного характера на фоне тонического компонента представлена больная О-ва, 17 лет (рис. 6 а-е). Выявленная патология позвоночника в грудном отделе подтверждена методом КОМОТ, рентгенологическим исследованием и обследованием ЭНМГ. Тактика лечения включала БТА-терапию с последующим коррекционным комплексом упражнений лечебной физкультуры.

Качественная диагностика является залогом успешного выявления скелетно-мышечной патологии, которая может стать основой для будущего болевого синдрома. Современный алгоритм диагностики должен отвечать неинвазивным методам. Примененные нами обследования статико-динамического положения позвоночника и нейрофизиологических параметров мышечного корсета с помощью аппаратов КОМОТ и ЭНМГ подтвердили высокую степень выявляемости патологии грудного отдела позвоночника.

Мышечно-тонический компонент, наслаивающийся на различную патологию позвоночника и являющийся основной причиной боли, эффективно устраняется методами физиотерапии, массажа и введением ботулинического токсина типа А в триггерные зоны, локально спазмированные группы мышц. ■

Литература

1. Каннер Р. М. Секреты лечения боли. Пер. с англ. М.: Изд-во «Бином», 2006. 400 с.
2. Andres D. E. J., Cerda-Olmedo G., Valla J. C. et al. Use of botulinum toxin in the treatment of chronic myofascial pain // The Clinical journal of pain. 2003. Vol. 19. № 4. P. 269–275.
3. Каиуба В. А. Биомеханика осанки. Изд. «Олимпийская литература», 2003. С. 104.
4. Swischuk L. E. Emergency imaging of the acutely ill or injured child. In: The spine and the spinal cord. 4 th ed. Philadelphia. Pa: Lippincott Williams and Wilkins. 2000; 532–587.
5. Аксенович Т. И. и соавт. Механизмы наследования болезни Шейерманна, 2005. N 4. С. 77–88;
6. Колесниченко В. А., Мезенцев А. А. Ортопедия, травматология и протезирование. Харьков, 1998. N.3. С. 98–100;
7. Иванчев Г. А. Мануальная терапия. Казань, 1997. 447 с.
8. Trevelyan F. C., Legg S. J. Backpain in school children — where to from here? // Appl Ergon. 2006; 37: 45–54.

Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика

Н. Г. Астафьева, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова, кандидат медицинских наук

О. С. Наумова

Ж. М. Кенесариева

Л. К. Вачугова

М. С. Гапон

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Ключевые слова: аллергический ринит, неаллергический ринит, диагноз, дифференциальный диагноз, интраназальные кортикостероиды, антилейкотриены, иммунотерапия, интраназальные антигистамины, оральные антигистамины.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 4, 2013 г.

Механизмы развития АР и НАР

Основные механизмы развития АР хорошо известны. Они связаны с IgE-зависимой активацией тучных клеток в слизистой оболочке носа с последующей секрецией медиаторов аллергии. Важную роль в реализации клинических симптомов данного заболевания наряду с тучными клетками играют эозинофилы, макрофаги, Т-лимфоциты. У больных с АР было выявлено большее количество аллергенспецифических Т-клеток в сыворотке крови по сравнению с НАР [1–3, 29].

Участие этих клеток определяет раннюю и позднюю фазы аллергической реакции. Связывание аллергена с аллергенспецифическими IgE-антителами является фактором, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в ткани медиаторов воспаления — гистамина, триптазы, простагландина D₂, лейкотриенов (B₄ и C₄) и кининов. Действием этих медиаторов на рецепторы и сосуды объясняется возникновение симптомов ринита в раннюю фазу аллергического ответа. Наряду с гистамином важную роль при аллергическом рините играют метаболиты арахидоновой кислоты —

простагландин D₂, тромбоксан A₂ (циклооксигеназный путь) и лейкотриены, гидроксипрокатетраеновые кислоты и липоксины (5-липооксигеназный путь), медиатор ФАТ (фактор активации тромбоцитов). Медиаторы аллергической реакции стимулируют нервные окончания парасимпатических нервов, несущих импульсы в ЦНС, откуда они поступают к конъюнктиве глаз (назоокулярный рефлекс) [1–3].

Для активации Т-лимфоцитов необходимо их взаимодействие с антигенпредставляющими клетками, роль которых могут выполнять клетки Лангерганса, несущие высокоаффинные рецепторы для IgE. Для накопления в ткани лимфоцитов требуется довольно продолжительное время, поэтому цитокины Т-лимфоцитов (Th2-профиля) вовлекаются в процесс поддержания аллергического воспаления только на заключительных этапах. Принято считать, что изменения в клеточном составе за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th2-клеток и поддержания активности тучных клеток во время поздней фазы аллергического ответа имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа.

Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у больных АР выражается в повышенной чувствительности к разнообраз-

ным неспецифическим раздражающим воздействиям. В основе неспецифической тканевой гиперреактивности также могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, нарушение рефлекторных реакций, сосудистые и микроциркуляторные изменения.

НАР включает гетерогенную группу состояний, с участием различных неиммунологических триггеров и различных патофизиологических механизмов [30].

В настоящее время существует несколько направлений по выявлению фенотипов НАР, которые представляются перспективными для понимания его природы. Это изучение феномена гиперреактивности С-волокон чувствительных нервов у пациентов без воспалительных изменений в слизистой оболочке носа и оценка локального ответа слизистой оболочки у пациентов с эозинофилией, которые могут иметь аллергическую природу, но процесс местной гиперчувствительности проявляется только в слизистой оболочке носа [31].

Нейрогенные и воспалительные механизмы НАР пока еще изучены недостаточно [32].

Считают, что важную роль в развитии гиперреактивности слизистой носа на факторы окружающей среды играют

сенсорные С-волоконна. С-волокна — это немиелинизированные первичные афферентные волокна очень малого диаметра (< 1 мкм). Проводимость по С-волоконкам осуществляется со скоростью 2 м/с. Основным компонентом С-волокон являются многофункциональные ноцицепторы. Ноцицепторы — это нейроны, которые реагируют на повреждающие химические, термические или механические раздражения. Одним из таких раздражителей может быть капсаицин (ванилиламид 8-метил-6-ноненовой кислоты) — алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца *Capiscum*. Капсаицин принадлежит к фармакологической группе «Раздражающие средства природного происхождения». Он раздражает верхние дыхательные пути, кожу и слизистые оболочки. Переносимая концентрация 0,004 мг/л при экспозиции 2 мин. Капсаицин является блоком быстрых К-каналов А-типа. Раздражающее действие капсаицина обусловлено действием на ванилоидные рецепторы VR1 (TRPV-1), агонистом которых он является. На сенсорных С-волокнах в слизистой оболочке носа человека обнаруживаются TRPV1 и VR1. В настоящее время изучен целый ряд рецепторов из семейства TRP-каналов (transient receptor potential). TRPV1 — наиболее известный представитель данной группы. TRPV1 играет центральную роль при воспалительных процессах: активизация ноцицептивных нервных волокон вызывает импульсы, передаваемые затем центральной нервной системой (ЦНС). При этом важную роль играют нейромодуляторы — кальцитонин-ген связывающий пептид (CGRP) и субстанция Р, высвобождение которых обеспечивает передачу сигнала к следующему нейрону и таким образом передает раздражение в головной мозг. Субстанция Р и различные другие вазоактивные нейропептиды (например, пептид CGRP, нейрокин А), запускающие или усиливающие воспалительные процессы, высвобождаются не только в точке синапса, но и непосредственно в области раздражения. Это приводит к вазодилатации, повышению проницаемости сосудистой стенки, а также к активизации иммуноактивных клеток (в частности, гранулоцитов), которые, в свою очередь, высвобождают медиаторы воспаления. Именно с подобными механизмами связывают развитие ринита,

обусловленного вкусовыми пристрастиями, и других форм НАР [31, 33].

Была предпринята попытка дифференцировать НАР (его фенотип — НАРЭС) от персистирующего ринита по спектру медиаторов и цитокинов [34]. Были исследованы назальные секреты от 31 пациента, страдающего НАРЭС, 20 пациентов с персистирующим АР, вызванным аллергией к клещам домашней пыли, и 21 здорового человека. Определяли интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), интерферон- γ (ИФН- γ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), моноцитов хемоаттрактанта белка-1 (MCP-1) и макрофаги воспалительного белка-1 β (MIP-1 β), а также эозинофильный катионный белок (ЕСР) и триптазу. Установлено, что при персистирующем АР и НАРЭС ключевыми клетками воспаления являются тучные клетки и эозинофилы, определяется высокий уровень триптазы, а ЕСР был выше при НАРЭС. При НАРЭС отмечалось увеличение продукции ИЛ-4, ИЛ-6 и Г-КСФ, а при персистирующем АР — ИЛ-5. Новым подходом является определение роли ИЛ-17, который повышается при АР и НАР и может быть фактором для нейтрофильной инфильтрации слизистой носа и быть причастным к процессам ремоделирования при НАРЭС [34].

Еще одним механизмом, возможно, отличающим АР от НАР, является локальная продукция IgE. Высказывалось предположение, что развитие идиопатического или НАР может быть связано с локализованным переключением образования иммуноглобулинов на продукцию IgE в слизистой оболочке носа. Такой процесс, в отличие от атопии, получил название энтопии (entopy) [35–38].

Локальная продукция IgE была обнаружена в различных тканях, в том числе в слизистой оболочке носа и бронхов. IgE именно продуцируется в этих тканях, а не является продуктом миграции в слизистую из региональной лимфоидной ткани или крови. Местная продукция IgE обнаруживается у большинства больных с атопическим и неатопическим бронхитом астмой и пациентов с аллергическим ринитом. Локальная продукция IgE у неатопических пациентов не является

редкостью и наблюдается у 25,7% пациентов с ринитом, при этом у больных с АР процент обнаружения локальной продукции IgE составил 63,1%, а при НАР — 11,2% [36–38].

При наличии местного IgE-опосредованного процесса и его оценке появляется возможность определить те когорты больных с НАР, которые будут лучше отвечать на целевую противоаллергическую терапию [35–38]. Однако результаты исследований достаточно противоречивы, и в настоящее время пока не предложено оптимального теста для оценки энтопии. Концепция «местной аллергии» при ринитах продолжает изучаться. Дальнейшие исследования роли локально образующихся IgE перспективны для оптимальной диагностики НАР и лечения этой группы больных [39].

Изучение таких маркеров воспаления, как оксид азота в выдыхаемом воздухе, не дало обнадеживающих результатов для дифференциальной диагностики между АР и НАР, изменения у больных были аналогичными [40].

В качестве фенотипического маркера, разграничивающего АР от НАР, рассматривают ответ на аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ), однако это малопримемлемо для врачей первичного звена и отдалает постановку точного диагноза на длительное время [41].

Таким образом, особое значение приобретают клинические характеристики фенотипов ринита, своеобразные узнаваемые «образы», или паттерны, НАР.

Клинические характеристики фенотипов НАР

Лекарственно-индуцированный НАР

Лекарственно-индуцированный НАР может быть вызван применением β -блокаторов/вазодилаторов/контрацептивов/Аспирина, НПВП).

Термином «лекарственно-индуцированный НАР» называют усиление обструкции носа, которое наблюдается при длительном применении интраназальных сосудосуживающих средств. Патогенез этого состояния не ясен. Определенное значение придают вазодилатации и внутрисосудистому отеку. Важный диагностический прием — отмена подозреваемого лекарственного препарата [3, 42, 43].

Другая причина лекарственно-индуцированного НАР — вдыхание кокаина, которое сопровождается чиханием, ринореей, ухудшением обоняния и перфорацией перегородки [44, 45].

Аспирин и другие НПВП часто вызывают ринит и астму, которые обозначаются в таком случае как аспириночувствительные респираторные заболевания [46]. Примерно у 10% взрослых, больных астмой, Аспирин и другие НПВП, ингибирующие циклооксигеназу-1 и 2, вызывают приступы удушья и реакции со стороны носа и глаз. Аспириновая астма характеризуется интенсивным эозинофильным воспалением тканей носа и бронхов и чрезмерной продукцией цистеиниловых лейкотриенов. После приема Аспирина и других НПВП приступ астмы возникает в течение 3 ч и обычно сопровождается профузной ринореей, конъюнктивальной инъекцией, периорбитальным отеком и иногда скарлатиноподобными высыпаниями на голове и шее. Полипоз носа и астма сохраняются, несмотря на прекращение приема Аспирина и перекрестно-реагирующих препаратов [47]. В крови, а также в слизистой оболочке носа и бронхов повышено число эозинофилов.

Контрацептивы вызывают ринит по типу так называемого гормонального ринита. Симптомы гормонального ринита могут наблюдаться не только от контрацептивов, но и во время менструального цикла, полового созревания, беременности и при некоторых эндокринных заболеваниях, таких как гипотиреоз и акромегалия [48, 49].

Гормональные нарушения могут быть причиной атрофии слизистой оболочки носа у женщин постменопаузального возраста. Гормональный персистирующий ринит или риносинусит может развиваться в последнем триместре беременности. Его тяжесть пропорциональна уровню эстрогенов в крови. Симптомы проходят после родов. У женщин с круглогодичным ринитом во время беременности симптомы могут уменьшиться или усилиться [50].

Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом, возможно с локальной продукцией IgE

Персистирующий неаллергический ринит с эозинофилией — это неоднородный синдром, был описан в начале 1980-х гг. [51]. Заболевание развивается у детей и взрослых. Астма встречается не часто, однако у половины пациентов наблюдается неспецифическая гиперреактивность бронхов [52]. Высказано предположение, что у некоторых пациентов НАРЭС может быть ранним этапом гиперчувствительности к Аспирину [53]. Один из диагностических маркеров связан с оценкой

на лечение. НАРЭС обычно, но не всегда, отвечает на лечение интраназальными глюкокортикостероидами [52, 53].

Профессиональный ринит

Профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирритантами) развивается под действием воздушных агентов, с которыми человек контактирует на рабочем месте. Может быть как проявлением аллергической реакции, так и раздражения [3, 54]. Возможными причинами профессионального ринита являются лабораторные животные (крысы, мыши, морские свинки и т.д.); древесная пыль, особенно твердых деревьев (красное дерево, кедр и др.), клещи, латекс, ферменты, зерна (пекари и сельскохозяйственные работники) и химические вещества, такие как ангидриды кислот, соли платины, клей и растворители [3, 54, 55]. Профессиональный ринит часто остается недиагностированным, так как пациенты не обращаются за медицинской помощью и/или врачи забывают об этом заболевании. Диагноз подозревают, когда симптомы возникают во время работы. Дифференцировать иммунологическую сенсibilизацию и раздражение бывает трудно. Учитывая высокую распространенность ринита в общей популяции, необходимо проводить объективные пробы с целью подтверждения профессионального генеза ринита [55, 56]. Обследование сенсibilизированных рабочих может способствовать ранней диагностике астмы [3, 55, 56].

Атрофический/ринит пожилых людей

Первичный атрофический ринит характеризуется прогрессирующей атрофией слизистой оболочки и костных структур околоносовых пазух. Околоносовые пазухи, как правило, свободны, но отмечается обильное образование зловонных корок. Развитие атрофического ринита связывали с инфицированием *Klebsiella ozaenae* [3], хотя ее этиологическая роль не доказана. Заболевание приводит к развитию обструкции носа, гипосмии и постоянному неприятному запаху (озена). Его необходимо дифференцировать от вторичного атрофического ринита, ассоциирующегося с хроническими гранулематозными заболеваниями, оперативными вмешательствами, облучением и травмой. Отличительной особенностью ринита пожилых, или, как его называют в Нидерландах, сенильного ринита, является преобладание в клинической картине страдающих им пожилых паци-

ентов прозрачных выделений из носа без обструкции или других назальных симптомов. Пациенты часто жалуются на наличие капли на кончике носа.

Идиопатический ринит

Идиопатический ринит характеризуется гиперреактивностью верхних дыхательных путей к неспецифическим факторам окружающей среды, таким как изменения температуры воздуха и влажности, табачный дым и резкие запахи. Доступные ограниченные данные позволяют предполагать, что у пациентов с идиопатическим ринитом изменения происходят вследствие разных механизмов [57]:

- воспаления слизистой оболочки носа (у небольшого числа пациентов);
- увеличения роли С-волокон, хотя механизм этого явления не установлен;
- гиперреактивности парасимпатической системы и/или гипореактивности симпатической системы и/или
- glandулярной гиперреактивности.

Таким образом, клинические характеристики пациентов с НАР свидетельствуют о наличии индивидуальных специфических функциональных и патогенетических различий, от которых зависит клинический прогноз и ответ на фармакотерапию.

Основные отличия в клинических характеристиках АР и НАР по данным специалистов можно сформулировать следующим образом [58, 59]:

- пациенты с НАР чаще отмечают заложенность носа и насморк, а не чихание и зуд, которые являются преобладающими симптомами аллергического ринита;
- у пациентов с НАР симптомы, как правило, развиваются в более позднем возрасте;
- общими триггерами НАР являются изменения в погоде и температуре, воздействие продуктов питания, парфюмерии, запахов, дыма и т. п.;
- контакт с животными, как правило, не приводит к появлению симптомов;
- у пациентов с НАР меньше жалоб на сопутствующие симптомы аллергического конъюнктивита (зуд, слезотечение, покраснение и припухлость);
- многие пациенты с НАР отмечают неэффективность антигистаминных препаратов;
- пациенты с НАР не имеют других atopических заболеваний, таких как экзема или пищевая аллергия, и не имеют семейного анамнеза atopии;
- по демографическим характеристикам пациенты с НАР, как правило, старше,

чем пациенты с АР (средний возраст 42,6 против 35,8 соответственно); НАР чаще диагностируется у женщин).

Поскольку больные с ринитами часто реагируют на неспецифические раздражители, было предложено в качестве инструмента для определения фенотипов АР и НАР использовать вопросник для определения индекса раздражения — irritant index questionnaire (ИИ). После проведения валидации вопросника было установлено, что с его помощью удается выделить группы пациентов с особыми клиническими характеристиками, позволяющими более четко выделять фенотипы ринита [60].

У детей по данным ретроспективного анализа главными маркерами АР и НАР были получены аналогичные данные. По тяжести группы больных с АР и НАР не отличались друг от друга. Зуд в носу, чихание, глазные симптомы, лучший ответ на антигистамины чаще сопутствовали АР; заложенность носа и синуситы коррелировали чаще с НАР [61, 62].

Диагностические подходы к определению ринитов

Для диагностики разных фенотипов ринитов используются общие подходы [1–3, 11, 63]:

- сбор анамнеза;
 - выявление наследственных факторов;
 - оценка условий быта и труда;
 - наличие сопутствующих заболеваний;
 - физикальный осмотр;
 - определение уровня аллергенспецифических IgE (кожные тесты или лабораторные) — главный дифференциально-диагностический маркер аллергического ринита (АР) и неаллергического ринита (НАР);
 - назальные провокационные тесты (при неубедительных результатах определения аллергенспецифических IgE);
 - у всех больных желательно проводить исследование функции внешнего дыхания (ФВД) для исключения сопутствующей бронхиальной астмы.
- Дополнительные методы исследования:

- цитологическое исследование мазков и смывов из полости носа;
- эндоскопическое исследование полости носа;
- активная передняя риноманометрия и акустическая ринометрия, пиковая скорость вдоха через нос (пиковый назальный инспираторный поток,

англ. peak nasal inspiratory flow, PNIIF);

- исследование порогов обоняния и мукоцилиарного транспорта (избирательно);
- рентгенография, компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух (при осложненных формах).

В научных целях используется камера воздействия факторов окружающей среды (англ. environmental exposure chamber, ЕЕС) — специально оборудованная комната, моделирующая контролируемые климатические погодные условия (холодный сухой воздух и температуру), которая обеспечивает последовательный и надежный способ определения фенотипа НАР, вызванного погодными условиями. Это пилотное исследование демонстрирует, что такая модель пригодна для исследования механизмов болезни и оценки новых методов лечения для НАР [64].

Для оценки ответа на лечение определяют воспалительные изменения лаважной жидкости из полости носа и неинвазивные методы определения маркеров воспаления (оксид азота) [65, 66].

Лечение АР и НАР

Проблемы лечения и оптимальные терапевтические вмешательства обсуждаются подробно в целом ряде клинических руководств [1–3, 5, 7, 15, 23, 24, 62, 67–70].

Некоторые из этих методов могут использоваться только при АР (элиминация виновных аллергенов, аллергенспецифическая иммунотерапия, анти-IgE-терапия моноклональными антителами — омализумаб).

Другие рекомендации могут быть полезными для АР и НАР. Это прекращение курения. Активное и пассивное курение является триггером как АР, так и НАР, приводит к большому использованию лекарственных средств, поэтому больные нуждаются в отказе от курения [71].

Предотвращение воздействия экологических триггеров, таких как сильные запахи (духи, мыло, краски и т. д.), воздушные поллютанты (загрязнители воздуха — дым, газ, продукты сгорания дизельного топлива и т. п.), которые являются раздражителями дыхательных путей, может быть полезным для тех, у кого от них ухудшаются симптомы ринита, независимо от того, АР это или НАР [72].

Среди фармакологических препаратов рассматриваются 6 основных групп:

1. Антигистаминные препараты.
2. Глюкокортикостероиды.
3. Стабилизаторы мембран тучных клеток (препараты кромоглициевой кислоты).
4. Сосудосуживающие препараты (деконгестанты).
5. Антихолинергические средства
6. Модификаторы лейкотриенов.

Антигистаминные препараты

Оральные антигистаминные препараты (АГП) второго поколения не столь эффективны в лечении НАР. Хотя антигистамины 1-го поколения могут давать некоторое улучшение симптомов за счет их антихолинергического действия, в настоящее время они не входят в программы лечения больных с ринитами из-за побочных эффектов. Существуют определенные ограничения для использования АГП 1-го поколения [73]:

- детям младше 6 месяцев запрещено принимать любые Н1-АГП;
- детям от 6 месяцев до 5 лет запрещено принимать АГП 1-го поколения;
- запрещается безрецептурная продажа АГП 1-го поколения всем возрастным группам.

Антигистамины 2-го поколения (оригинальные препараты — акривастин, цетиризин, эбастин, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин и их генерики) эффективно уменьшают симптомы АР, но не столь эффективны в отношении НАР [1–3, 74]. Новая генерация оральных Н₁-антигистаминов предпочтительнее, чем интраназальные антигистамины, у взрослых с сезонным аллергическим ринитом. У детей с интермиттирующим или персистирующим АР также новая генерация Н₁-антигистаминов предпочтительнее, чем интраназальные Н₁-антигистамины. Эти рекомендации базируются на высоком профиле безопасности оральных Н₁-антигистаминов новой генерации.

Однако интраназальные антигистаминные препараты (азеластин и олопатадин) также имеют свою нишу при лечении ринитов. Эффективность азеластина (назальный спрей) у пациентов с НАР в многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании была продемонстрирована в отношении общей оценки назальных симптомов по сравнению с плацебо [74].

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС)

Местные глюкокортикостероиды можно рассматривать как высокоэффективные средства первого ряда в лечении аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения. В настоящее время в России зарегистрированы: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фуруат, флутиказона фуруат. ИнГКС обладают мощными противовоспалительными свойствами, воздействуя практически на все звенья аллергического воспаления [1–4].

При АР у взрослых и детей с сезонным или персистирующим АР отдается предпочтение ИнГКС перед пероральными и интраназальными антигистаминными препаратами, а также перед антагонистами лейкотриенов [4].

ИнГКС были признаны эффективными и для лечения НАР [4, 75], особенно при вазомоторных симптомах и неаллергическом рините с эозинофильным синдромом (НАРЭС). ИнГКС (флутиказон и беклометазон) утверждены Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) для лечения НАР. Однако есть подгруппа пациентов НАР, не отвечающих на терапию ИнГКС. Они нуждаются в подборе индивидуальной терапии [23, 25].

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Препараты кромоглициевой кислоты не являются основными средствами для лечения АР и НАР из-за низкой эффективности, но могут использоваться для лечения легких форм с учетом их высокого профиля безопасности [1–4].

Деконгестанты

Рассматриваются как средства дополнительной терапии, которые могут использоваться кратковременно для облегчения носового дыхания у больных, которые не реагируют на ИнГКС, местные антигистаминные препараты или их комбинацию. Пока нет конкретных исследований по эффективности оральных деконгестантов при лечении НАР. Длительное использование (более 10 дней) подобных препаратов может сопровождаться тахифилаксией, отеком слизистой оболочки носа и «медикаментозным» ринитом [1–4].

Антихолинергические средства

Для лечения ринитов для местного применения используется ипратропия

бромид. Назальный спрей ипратропия бромида (0,03%) рекомендуется при ринорее, когда именно она является основным или единственным симптомом (НАР — сенильные риниты, ринит, связанный с вкусовыми предпочтениями) [3, 30]. Применение ипратропиума в комбинации с ИнГКС является более эффективным, чем терапия другими препаратами или монокомпонентная терапия. Это не только эффективная, но и безопасная тактика, так как не зарегистрировано увеличения частоты побочных эффектов [30].

Модификаторы лейкотриенов

В Международных рекомендациях по лечению астмы и аллергического ринита (Всемирная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA, Консенсус по педиатрической бронхиальной астме Practical Allergology (PRACTALL), Инициатива «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma, ARIA)) антилейкотриеновые препараты (ЛТРА) представлены как альтернатива, в определенных клинических ситуациях, назначаемым местно ГКС [4, 76]. Эффективное действие антагонистов лейкотриеновых рецепторов объясняется блокадой лейкотриеновых рецепторов, подавлением синтеза лейкотриенов. Данная группа препаратов особенно эффективна при сочетании АР и бронхиальной астмы. Эффективность и безопасность этих препаратов доказаны в многочисленных исследованиях и более чем 10-летним опытом применения в реальной клинической практике. ЛТРА рекомендуются при персистирующем рините у детей дошкольного возраста. У подростков и взрослых при персистирующем рините ЛТРА не рекомендуются, но накапливается информация о возможности применения монтелукаста у больных с НАР при полипозном риносинусите [77].

Ирригационная терапия

Промывание носа солевыми растворами рассматривается как необходимый компонент лечения всех видов ринитов в связи с тем, что позволяет значительно облегчить и повысить качество элиминационных мероприятий [78]. Без нее снижается эффективность применения деконгестантов и местных глюкокортикостероидов. Ирригационная терапия является фактором сохранения и восстановления

нормальной функции слизистой оболочки носа, а значит, ускоряет достижение ремиссии. Промывание носа проводится с помощью изотонических растворов морской, а в последнее время океанической воды. Применение таких средств значительно снижает концентрацию инфекта на слизистой, сокращает период репликации вируса, а следовательно — длительность болезни, быстро восстанавливает реологию назальной слизи и функцию мерцательного эпителия. Лучше всего проводить промывание непосредственно перед использованием ИнГКС или азеластина. Процедура может быть полезной в сокращении ринорее, постназального синдрома, чихания и заложенности. В Кокрановской базе данных, включивших 8 рандомизированных контролируемых исследований, метод рассматривается исключительно как дополнительная терапия с незначительными побочными эффектами [5, 6, 15].

Ирригационная терапия дает хорошие результаты у пациентов-курильщиков с НАР, улучшая эндоскопические признаки, носовое сопротивление и эпителиальную трофику [78].

В качестве новых подходов к терапии ринита рассматривается капсаицин. Первое контролируемое исследование интраназального капсаицина продемонстрировало, что назальный спрей с капсаицином быстро и безопасно улучшает симптомы ринита субъектов с выраженным компонентом НАР [79].

Было найдено некоторое улучшение при НАР при наружном применении нитрата серебра по сравнению с флунизолом и плацебо у пациентов с НАР.

Что касается других методов для лечения ринитов, то в систематическом обзоре по комплементарной и альтернативной медицины для ринита и астмы не было получено доказательств эффективности и безопасности этих методов. Хотя многие пациенты, прибегающие к помощи комплементарной и альтернативной медицины, удовлетворены результатами лечения [4, 80]. Для большинства комплементарных и альтернативных медицинских вмешательств из-за методологических проблем трудно разработать основанные на доказательных методах рекомендации. Эффективность большинства вмешательств комплементарной и альтернативной медицины при аллергическом рините и астме не доказана. Безопасность фитотерапии вызывает сомнение [80].

Заключение

Ринит является распространенным во всем мире заболеванием, которое значительно влияет на качество жизни пациентов, имеет высокую коморбидность, характеризуется существенным экономическим бременем. Важно отметить, что у большинства пациентов неаллергические триггеры играют значительную роль, и, следовательно, они рассматриваются как пациенты с НАР или смешанным фенотипом (АР и НАР). Расшифровка механизмов развития разных форм АР лежит в основе выбора улучшенных критериев для определения фенотипа ринита. В настоящее время создан консорциум MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy), который планирует исследовать существующие европейские когорты, наблюдаемые с момента рождения, для выявления классических и новых фенотипов IgE-ассоциированных аллергических заболеваний для последующего анализа. Эти фенотипы будут использованы для сбора дополнительных данных в когортах 2012–2013 гг. (возраст участников составляет 4–18 лет), для характеристики аллергенов, эпигенетических и протеомных исследований, транскриптомных и системных биологических исследований, исследований иммунного ответа *in vitro* и экспериментальных исследований в моделях на животных. После валидации выявленных механизмов планируется разработка клинических приложений. Будет предложено общее определение тяжелых аллергических заболеваний [81].

Это позволит лучше понять распространенность и эпидемиологию фенотипов хронического ринита и выбирать на этой основе оптимальные методы лечения этих расстройств. ■

Литература

- Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 656 с.
- Аллергология и иммунология: Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. М.: Союз педиатров России, 2010. 248 с.
- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008; 63, Suppl 86: 8–160.
- Brozek J. L., Bousquet J., Baena-Cagnani C. E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision // *J Allergy Clin Immunol*. Vol. 126, № 3, 466–476.
- Angiera E., Willingtonb J., Scadding G. et al. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline // *Primary Care Respiratory Journal*. 2010; 19 (3): 217–222.
- Shah R., McGrath K. G. Chapter 6: Nonallergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc*. 2012. May-Jun; 33 Suppl 1: S19–21.
- Wallace D. V., Dykewicz M. S., Kaliner M. A. Classification of nonallergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy // *World Allergy Organiz J*. 2009; 2: 98–101.
- Kaliner M. A. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis) // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011 Aug; 31 (3): 441–455.
- Wilson K. F., Spector M. E., Orlandi R. R. Types of rhinitis // *Otolaryngol Clin North Am*. 2011. Jun; 44 (3): 549–55-95.
- Bernstein J. A. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history // *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31: 365–369.
- Scadding G. et al. Differential diagnosis of rhinitis/rhinosinusitis // *Clinical and Translational Allergy*. 2011, 1: 2.
- WAO White Book on Allergy, 2011–2012. Executive Summar. World Allergy Organization.
- Bachert C., Van Cauwenberge P., Olbrecht J., Schoor J. V. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium // *Allergy*. 2006; 61: 693–698.
- Rondon C., Fernandez J., Canto G., Blanca M. Local Allergic Rhinitis: Concept, Clinical Manifestations, and Diagnostic Approach // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; Vol. 20 (5): 364–371.
- Wallace D. V., Dykewicz M. S., Bernstein D. I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter // *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: S1–84.
- D'Amato G., Cecchi L., Bonini S. et al. Allergic pollen and pollen allergy in Europe // *Allergy*. 2007. Vol. 62. P. 976–990.
- Marple B. F., Fornadley J. A., Patel A. A. et al. American Academy of Otolaryngic allergy Working Group on Allergic Rhinitis. Keys to successful management of patient with allergic rhinitis: focus on patient confidence, compliance, and satisfaction // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg*. 2007. V. 136 (6 Suppl). P. 107–124.
- Ильина Н. И. и соавт. Аллергический ринит // *РАЖ*. 2004. № 3. Приложение. С. 29.
- Астафьева Н. Г., Удовиченко Е. Н., Гамова И. В. и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области // *РАЖ*. 2010, № 1, с. 17–25.
- Перфилова И. А. Аллергические риноконъюнктивиты в Саратовской области: клинико-эпидемиологические особенности и эффективность фармакотерапии топическими препаратами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2011.
- Westman M., Sjarne P., Asarnej A. et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children // *J Allergy Clin Immunol*. 2012, Feb; 129 (2): 403–408.
- Herr M., Nikasinovic L., Foucault C., Le Marec A. M., Giordanella J. P., Just J., Momas I. Can early household exposure influence the development of rhinitis symptoms in infancy? Findings from the PARIS birth cohort // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Oct; 107 (4): 303–309.
- Management of Allergic Rhinitis Symptoms in the Pharmacy // *Allergy*. 2004. Apr; 59 (4): 373–387.
- Scadding G. K., Durham S. R., Mirakian R. et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis // *Clinical & Experimental Allergy*. 2008. V. 38, Is. 1. P. 19–42.
- Bousquet J., Bachert C., Canonica G. W. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD) // *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep; 124 (3): 428–433.
- Schatz M., Zeiger R. S., Chen W., Yang S. J., Corrao M. A., Quinn V. P. The burden of rhinitis in a managed care organization // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008, Sep; 101 (3): 240–247.
- Meltzer E. O., Blaiss M. S., Naclerio R. M. et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys // *Allergy Asthma Proc*. 2012, Sep-Oct; 33 Suppl 1: S113–141.
- Hakansson K., von Buchwald C., Thomsen S. F. et al. Nonallergic rhinitis and its association with smoking and lower airway disease: A general population study // *Am J Rhinol Allergy*. 2011, Jan-Feb; 25 (1): 25–29.
- Ueno-Yamanouchi A. et al. Allergen-specific T cell quantity in blood is higher in allergic compared to nonallergic individuals // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011; 7 (1): 6.
- Scarupa M. D., Kaliner M. A. Nonallergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations // *World Allergy Organ J*. 2009, Mar; 2 (3): 20–25.
- Sin B. T. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis // *Proc Am Thorac Soc*. 2011, Mar; 8 (1): 106–11-41.
- Wilson K. F., Spector M. E., Orlandi R. R. Types of rhinitis // *Otolaryngol Clin North Am*. 2011, Jun; 44 (3): 549–559.
- Georgalas C., Jovancevic L. Gustatory rhinitis // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012, Feb; 20 (1): 9–14.
- Groger M., Klemens C., Wendt S., Becker S., Canis M., Havel M., Pfrogner E., Rasp G., Kramer M. F. Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome // *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 159 (2): 171–178.
- Payne S. C., Chen P. G., Borish L. Local class switching in nonallergic rhinitis // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jun; 19 (3): 193–198.
- Rondon C., Campo P., Galindo L. et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis // *Allergy*. 2012 Oct; 67 (10): 1282–8.
- Rondon C., Campo P., Togias A. et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and

- management // *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun; 129 (6): 1460–1467.
38. *Comoglu S., Keles N., Deger K.* Inflammatory cell patterns in the nasal mucosa of patients with idiopathic rhinitis // *Am J Rhinol Allergy.* 2012, Mar-Apr; 26 (2): e55–62.
 39. *Forester J. P., Calabria C. W.* Local production of IgE in the respiratory mucosa and the concept of entropy: does allergy exist in nonallergic rhinitis? // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Oct; 105 (4): 249–255.
 40. *Kalpakioglu A. F., Kalkan I. K.* Comparison of orally exhaled nitric oxide in allergic versus nonallergic rhinitis // *Am J Rhinol Allergy.* 2012 Mar-Apr; 26 (2): p. 50–54.
 41. *Smith A. M., Rezyani M., Bernstein J. A.* Is response to allergen immunotherapy a good phenotypic marker for differentiating between allergic rhinitis and mixed rhinitis? // *Allergy Asthma Proc.* 2011 Jan-Feb; 32 (1): 49–54.
 42. *Scadding G. K.* Rhinitis medicamentosa [editorial] // *Clin Exp Allergy/1995;* 25: 391–394.
 43. *Lockey R. F.* Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose // *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 1017–1018.
 44. *Schwartz R. H., Estroff T., Fairbanks D. N., Homann N. G.* Nasal symptoms associated with cocaine abuse during adolescence // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989; 115: 63–64.
 45. *Dax E. M.* Drug dependence in the differential diagnosis of allergic respiratory disease // *Ann Allergy.* 1990; 64: 261–263.
 46. *Stevenson D. D., Szczeklik A.* Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 773–786.
 47. *Астафьева Н. Г.* Аспириновая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика. «Клинические рекомендации. Бронхиальная астма». Под ред. А. Г. Чучалина. М.: Издат. Дом «Атмосфера». 2008. С. 141–116.
 48. *Schatz M., Settiple G. A.,* editors. Nasal manifestations of systemic diseases. Providence, RI, 1991.
 49. *Fatti L. M., Scacchi M., Pincelli A. I., Lavezzi E., Cavagnini F.* Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly // *Pituitary.* 2001; 4: 259–262.
 50. *Ellegard E. K.* Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004; 26: 149–159.
 51. *Fokkens W. J.* Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002; 2: 203–209.
 52. *Jacobs R. L., Freedman P. M., Boswell R. N.* Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation // *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 67: 253–262.
 53. *Ellis A. K., Keith P. K.* Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006; 6: 215–220.
 54. *Gautrin D., Desrosiers M., Castano R.* Occupational rhinitis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6: 77–84.
 55. *Bousquet J., Flahault A., Vandenplas O., Ameille J., Duron J. J., Pecquet C.* et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence // *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 447–454.
 56. *Ameille J., Hamelin K., Andujar P.* et al. Occupational asthma and occupational rhinitis: the united airways disease model revisited // *Occup Environ Med.* 2013, Feb 6.
 57. *Van Rijswijk J. B., Blom H. M., Fokkens W. J.* Idiopathic rhinitis, the ongoing quest // *Allergy.* 2005; 60: 1471–1481.
 58. *Schroer B., Pien L. C.* Nonallergic rhinitis: common problem, chronic symptoms // *Cleve Clin J Med.* 2012 Apr; 79 (4): 285–293.
 59. *Joe S. A.* Nonallergic rhinitis // *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2012 Feb; 20 (1): 21–30.
 60. *Bernstein J. A., Levin L. S., Al-Shuik E., Martin V. T.* Clinical characteristics of chronic rhinitis patients with high vs low irritant trigger burdens // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Sep; 109 (3): 173–178.
 61. *Vichyanond P.* et al. Clinical characteristics of children with non-allergic rhinitis vs with allergic rhinitis // *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2010; 28: 270–274.
 62. *Erwin E. A., Faust R. A., Platts-Mills T. A.* et al. Epidemiological analysis of chronic rhinitis in pediatric patients // *Am J Rhinol Allergy.* 2011 Sep-Oct; 25 (5): 327–332.
 63. *Settipane R. A.* Other causes of rhinitis: mixed rhinitis, rhinitis medicamentosa, hormonal rhinitis, rhinitis of the elderly, and gustatory rhinitis // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011, Aug; 31 (3): 457–467.
 64. *Bernstein J. A., Salapatek A. M., Lee J. S.* et al. Provocation of nonallergic rhinitis subjects in response to simulated weather conditions using an environmental exposure chamber model // *Allergy Asthma Proc.* 2012, Jul-Aug; 33 (4): 333–340.
 65. *Tomassen P., Newson R. B., Hoffmans R.* et al. Reliability of EP3 OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis — a GA² LEN study // *Allergy.* 2011, Apr; 66 (4): 556–561.
 66. *Chawes B. L., Bonnelykke K., Kreiner-Moller E., Bisgaard H.* Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, Sep; 126 (3): 567–73, p. 1–8.
 67. *Kalogjera L.* Rhinitis in adults // *Acta Med Croatica.* 2011; 65 (2): 181–187.
 68. *Erwin E. A., Faust R. A., Platts-Mills T. A.* et al. Epidemiological analysis of chronic rhinitis in pediatric patients // *Am J Rhinol Allergy.* 2011, Sep-Oct; 25 (5): 327–332.
 69. *Tran N. P., Vickery J., Blaiss M. S.* Management of rhinitis: allergic and non-allergic // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011, Jul; 3 (3): 148–156.
 70. *Kushnir N. M.* The role of decongestants, cromolyn, guaifenesin, saline washes, capsaicin, leukotriene antagonists, and other treatments on rhinitis // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011, Aug; 31 (3): 601–117.
 71. *Lin S. Y., Reh D. D., Clipp S.* et al. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study // *Am J Rhinol Allergy.* 2011, Mar-Apr; 25 (2): p. 66–71.
 72. *Greiner A. N., Meltzer E. O.* Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy // *Proc Am Thorac Soc.* 2011, Mar; 8 (1): 121–131.
 73. *Church M. K., Maurer M., Simons F. E.* et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA² LEN position paper // *Allergy.* 2010, v. 65, № 4, p. 459–466.
 74. *Lieberman P., Meltzer E. O., LaForce C. F.* et al. Two-week comparison study of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% versus azelastine hydrochloride nasal spray 0.1% in patients with vasomotor rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* 2011, Mar-Apr; 32 (2): 151–158.
 75. *Astafieva N., Kobzev D.* et al. Effects of Fluticasone propionate on Nasal and Ocular Symptoms in Patients with pollen Rhinoconjunctivitis. EAACI 30 th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Abstracts, Istanbul, June 2011, *Allergy* 66, Suppl. 94 (June 2011). P. 924.
 76. *Ciebiada M., Gorska-Ciebiada M., Barylski M.* et al. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis // *Am J Rhinol Allergy.* 2011, Jan-Feb; 25 (1): p. 1–6.
 77. *Schaper C., Noga O., Koch B.* et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21 (1): 51–58.
 78. *Ottaviano G., Marioni G., Giacomelli L.* et al. Smoking and chronic rhinitis: effects of nasal irrigations with sulfurous-arsenical-ferruginous thermal water: A prospective, randomized, double-blind study // *Am J Otolaryngol.* 2012, Nov-Dec; 33 (6): 657–662.
 79. *Bernstein J. A., Davis B. P., Picard J. K.* et al. A randomized, double-blind, parallel trial comparing capsaicin nasal spray with placebo in subjects with a significant component of nonallergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011, Aug; 107 (2): 171–178.
 80. *Астафьева Н. Г., Кобзев Д. Ю.* Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии (ч. 1, 2) // *Лечащий Врач.* 2012, № 6, с. 59–62; № 8, с. 74–77.
 81. *Bousquet J., Anto J. M., Demoly P., Schunemann J. H., Togias A.* et al. In collaboration with the WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. Severe Chronic Allergic (and Related) Diseases: A Uniform Approach — A MeDALL — GA² LEN — ARIA Position Paper // *International Archives of Allergy and Immunology.* 2012; 158 (3): 216–231.



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



90
лет

со дня
рождения
В.А.
Насоновой

■ **17–18 сентября, Якутск**

XI Межрегиональная конференция РНМОТ
I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)
www.saha2013.nc-i.ru

■ **17–18 октября, Ростов-на-Дону**

III Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2013.nc-i.ru

■ **24–25 октября, Нижний Новгород**

II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nn2013.nc-i.ru

■ **20–22 ноября, Москва**

VIII Национальный конгресс терапевтов
www.nc-i.ru

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.nc-i.ru

Экоантибиотики: новая стратегия повышения эффективности антихеликобактерной терапии и профилактики антибиотикоассоциированной диареи

Л. И. Буторова*, кандидат медицинских наук

Т. А. Плавник**

* ФГБУ МУНКЦ им. П. В. Мандрыка МО РФ, ** ГБУЗ ГП № 195 ДЗМ, Москва

Ключевые слова: антихеликобактерная терапия, дисбиоз, антибиотикоассоциированная диарея, экоантибиотики, лактулоза, кларитромицин, амоксициллин.

Язвенная болезнь — это хроническое рецидивирующее заболевание гастродуоденальной области, основным проявлением которого является образование язв слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, в большинстве случаев развивающихся на фоне хронического гастрита, вызванного инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

H. pylori является основным этиологическим фактором развития язвенной болезни и ведущим патогенетическим механизмом этого заболевания, вызывая повреждение эпителия слизистой оболочки, снижая ее резистентность к действию других факторов агрессии, инициируя возникновение активного воспалительного процесса в слизистой оболочке и усиливая кислото- и пепсинообразование в желудочных железах.

В нашей стране инфицированность взрослого населения *H. pylori* составляет 80%. Для людей, инфицированных *H. pylori*, риск развития язвенной болезни составляет 10–20%, а онкологических заболеваний желудка (аденокарциномы и MALT-лимфомы) — 1–2% [1].

Антихеликобактерная терапия является основным стандартом лечения хеликобактерассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны, что отражено в международных соглаше-

Основные группы лекарственных препаратов, применяемых в схемах эрадикационной терапии

Таблица 1

Ингибиторы протонной помпы	Основные группы антибактериальных препаратов
Рабепразол 20 мг × 2 Омепразол 20 мг × 2 Эзомепразол 20 мг × 2 Лансопразол 30 мг × 2 Пантопразол 40 мг × 2	Полусинтетические аминопенициллины (амоксициллин 1000 мг × 2) Макролиды (кларитромицин 500 мг × 2) Тетрациклины (тетрациклин 500 мг × 2) Нитроимидазолы (метронидазол 500 мг × 3, тинидазол 500 мг × 2)

ниях (Маастрихтские соглашения 1–3, соответственно 1996, 2000 и 2005 гг.). После успешного проведения эрадикационной терапии рецидивы заболевания отмечаются лишь у 10–15% пациентов. В то же время при применении только антисекреторных препаратов, также способствующих сравнительно быстрому заживлению язв, в течение первого года после окончания терапии рецидивы заболевания наблюдаются примерно у 70–80% больных [1, 2].

Практически все современные схемы антихеликобактерной терапии базируются на использовании антибактериальных препаратов и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Цель лечения — полное уничтожение вегетативных и кокковых форм *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны (табл. 1).

Согласно III Маастрихтскому консенсусу, рекомендуется при планировании лечения инфекции *H. pylori* с самого начала предусматривать возможность его неэффективности. Это означает, что антихеликобактерную терапию первой

и второй линии следует рассматривать как единый блок возможного последовательного назначения схем эрадикационной терапии, представленных в табл. 2. При использовании резервных схем эрадикации выбор препарата определяется результатами бактериологического исследования с определением чувствительности *H. pylori*, в том числе и к препаратам первых линий, использовавшимся ранее [1–3].

В качестве стартового лечения инфекции *H. pylori* предлагается несколько возможных вариантов (табл. 2). Учитывая, что в России в крупных городах резистентность *H. pylori* к кларитромицину составляет от 19% до 40%, предпочтительной схемой антихеликобактерной терапии первой линии является назначение стандартной дозы ИПП (2 раза в сутки) в комбинации с кларитромицином (500 мг × 2 раза в сутки), амоксициллином (1000 мг × 2 раза в сутки) или метронидазолом (500 мг × 2 раза в сутки) на фоне приема висмута трикалия дицитрата (120 мг × 2 раза в сутки) 14 дней. Добавление висмута позволяет сохра-

Современные схемы антихеликобактерной терапии	
Линии терапии	Возможные схемы эрадикации
Первая	ИПП + КЛР 500 мг × 2 раза + АМК 1000 мг × 2 раза, 14 дней (если локальные исследования подтверждают эффективность данной схемы)
	ВСМ 120 мг × 2 раза + ИПП + КЛР 500 мг × 2 раза + АМК 1000 мг × 2 раза, 14 дней
	ВСМ 120 мг × 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг × 2 раза + МТР 500 мг × 3 раза, 10–14 дней
	ИПП + АМК 1000 мг × 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг × 2 раза + ТНД 500 мг × 2 раза, 5 дней
	ВСМ 120 мг × 4 раза + КЛР 500 мг × 2 раза + АМК 1000 мг × 2 раза, 14 дней (при атрофическом гастрите)
Вторая	ВСМ 120 мг × 2 раза + ИПП + ТТР 500 мг × 4 раза + МТР 500 мг × 3 раза, 10–14 дней (если не применялись ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг × 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг × 2 раза + ТНД 500 мг × 2 раза, 5 дней (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 100 мг × 2 раза + ФРЗ 200 мг × 2 раза, 10 дней (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг × 2 раза + ТТР 500 мг × 4 раза, 10 дней (если ранее применялась классическая квадротерапия)
Третья «терапия спасения»	ИПП + АМК 1000 мг × 2 раза, 5 дней ИПП + КЛР 500 мг × 2 раза + ТНД 500 мг × 2 раза (если не применялась ранее)
	ИПП + АМК 1000 мг × 2 раза + ЛВФ 250 мг × 2 раза, 10 дней
	ИПП + АМК 1000 мг × 2 раза + ФРЗ 200 мг × 2 раза, 10 дней
	ИПП + АМК 1000 мг × 2 раза + РФМ 150 мг × 2 раза, 10 дней

Примечание: во всех схемах ИПП назначаются в стандартной дозе два раза в сутки. ИПП — ингибитор протонной помпы; КЛР — кларитромицин; АМК — амоксициллин; ВСМ — висмута трикалия дицитрат; ТТР — тетрациклин; ТНД — тинидазол; ФРЗ — фуразолидон; ЛВФ — левофлоксацин; РФМ — рифампицин; МТР — метронидазол.

нить кларитромицин в качестве компонента эрадикационной терапии первой линии. При использовании такой схемы назначения лекарственных средств эрадикация достигается в 93,7% случаев, и, даже при наличии резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, лечение оказывается успешным у 84,6% пациентов [3].

В настоящее время одной из наиболее перспективных схем лечения *H. pylori* считается последовательная терапия, получившая свое название, потому что состоит из двух последовательных этапов. Курс последовательной терапии занимает 10 суток. Первые 5 дней (первый этап) назначают ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки в сочетании с амоксицилином 1000 мг × 2 раза в сутки, затем еще 5 дней (второй этап) продолжают лечение ИПП в прежней дозировке в комбинации с кларитромицином 500 мг × 2 раза и тинидазолом 500 мг × 2 раза. Применение схемы последовательной терапии позволяет преодолеть антибиотикорезистентность пилорического хеликобактера и повысить процент успешной эрадикации до 82,2–97,5% [3].

У пациентов с выраженным атрофическим гастритом и гипо- или ахлоргидрией в качестве терапии первой линии реко-

мендуется 14-дневная схема, включающая висмут трикалия дицитрат в дозе 120 мг × 4 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг × 2 раза в сутки и кларитромицин 500 мг × 2 раза в сутки. Уровень эрадикации при такой схеме лечения составляет 84% [3].

Таким образом, ключевую роль в различных схемах антихеликобактерной терапии играют следующие антибактериальные препараты:

- амоксициллин;
- кларитромицин;
- висмут трикалия дицитрат.

Подбор препаратов для комбинированного эрадикационного лечения *H. pylori* не случаен. Дело в том, что данный микроорганизм по ряду причин является «трудной мишенью» для антибактериального воздействия. Во-первых, он заселяет особую среду обитания — располагается на поверхности эпителиоцитов желудка под слоем слизи в условиях активной кислой секреции. В то время как многие антибиотики не обладают способностью создавать высокие концентрации активного вещества в слизистой оболочке желудка, слизи, желудочном соке. В кислой среде активность антибиотиков может уменьшаться (например, возрастают значения минимальной подавляющей концентрации). Во-вторых, проблемой

может служить генетическая и приобретенная устойчивость *H. pylori* к целому ряду антибактериальных препаратов.

Основные требования для выбора антимикробного препарата в схемах эрадикационной терапии:

- избирательно влиять на рост и выживаемость *H. pylori*;
- сохранять антимикробную активность независимо от pH среды желудка и двенадцатиперстной кишки (кислая, нейтральная, слабощелочная);
- проникать сквозь слизистый барьер из просвета желудка и/или со стороны собственной пластинки слизистой оболочки без уменьшения антимикробных свойств;
- не вызывать побочных эффектов;
- не подавлять нормофлору.

Одним из первых антибиотиков, который успешно применялся в схемах антихеликобактерной терапии, был амоксициллин. Этот препарат не утратил своего значения и в настоящее время. Амоксициллин — антибиотик широкого спектра действия группы полусинтетических пенициллинов, характеризуется низким уровнем резистентности (опубликованы единичные сообщения о выделении резистентных штаммов, а их распространенность в популяции не превышает 1%), хорошей всасываемостью,



Рис. 1. Бактерицидное действие амоксициллина

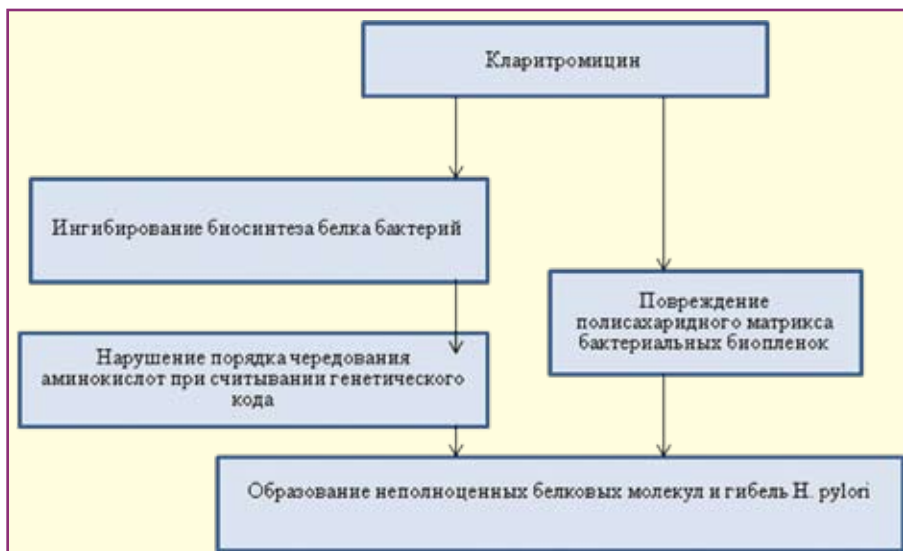


Рис. 2. Бактерицидное действие кларитромицина

высокой биодоступностью (93%) и кислотоустойчивостью. Время достижения максимальной концентрации после перорального приема 1–2 ч. Частично метаболизирует с образованием неактивных метаболитов. Период полувыведения 1–1,5 ч. Выводится на 50–70% почками в неизменном виде путем канальцевой экскреции (80%) и клубочковой фильтрации (20%), печенью — 10–20% [2]. Высокая активность против *H. pylori* связана с нарушением

синтеза клеточной оболочки микроба. Бактерицидное действие амоксициллина основано на сходстве его строения с аланин-аланином или аланин-глутамином, что обуславливает связывание препарата с транспептидазами и карбоксипептидазами (пенициллинсвязывающими белками), и повреждении пептидогликана (опорный белок клеточной оболочки *H. pylori*) в период деления и роста микроба, что приводит к лизису бактерий (рис. 1). Хотя амоксициллин кислотоустойчив, важным условием для обеспечения антихеликобактерного действия амоксициллина является подавление секреции соляной кислоты в желудке до уровня pH 4,5–5,0. Это возможно только при условии одновременного назначения достаточных доз ИПП (рис. 1) [2].

К базовым антихеликобактерным препаратам относится кларитромицин. Кларитромицин является современным представителем макролидов с липофильными свойствами, что обеспечивает легкость проникновения лекарственного средства через гистогематологические барьеры и возможность его накопления в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Концентрация кларитромицина в тканях в 10–100 раз превышает таковую в плазме крови. При пероральном приеме кларитромицин устойчив к воздействию соляной кислоты (в 100 раз устойчивее по сравнению с эритромицином). Он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (скорость достижения пиковой концентрации в плазме — 1,8–2,8 ч). Биодоступность препарата составляет 52–55%, а период полувыведения при приеме 500 мг 2 раза в сутки составляет 7–8 часов. Кларитромицин активно метаболизируется в печени цитохромом P450 с образованием различных метаболитов (не менее 8), один из которых 14-гидроксикларитромицин (14-ГОКМ) сохраняет клинически значимую антимикробную активность. При этом в отношении чувствительных возбудителей у кларитромицина и его метаболита 14-ГОКМ наблюдается аддитивный или синергетический эффект. В связи с этим эффект антибиотика *in vivo* может быть выше, чем *in vitro*. Прием пищи непосредственно перед назначением препарата немного замедляет начало всасывания кларитромицина, но не влияет на его биологическую доступность и образование активного метаболита 14-ГОКМ.

Действие кларитромицина связано с блокадой синтеза белка за счет обратимого соединения с 50S-субъединицей рибосомы и является бактериостатическим. Однако при достижении в очаге инфекции концентрации, в 2–4 раза превышающей минимальную подавляющую концентрацию, он может оказывать и бактерицидное действие. Действует на вне- и внутриклеточно расположенных возбудителей. Поддержание в желудке pH ≥ 3 с помощью антисекреторных препаратов резко тормозит процесс деградации кларитромицина,

Таблица 3

Экоантибиотики, рекомендуемые для антихеликобактерной терапии

Международное непатентованное название	Экоантибиотики: торговое название, состав		Соответствующие представители класса антибиотиков
Амоксициллин	Экобол (Ecobol®)	250 и 500 мг амоксициллина тригидрата (в пересчете на амоксициллин) 300 или 600 мг лактулозы соответственно. Таблетки	Амоксициллин, Флемоксин, Хиконцил
Кларитромицин	Экозитрин (Ecozitrin®)	250 и 500 мг кларитромицина в пересчете на активное вещество 300 или 600 мг лактулозы соответственно. Таблетки	Клацид, Фромилид, Клабакс, Кларбакт
Левифлоксацин	Эколевид (Ecolevid®)	250 и 500 мг левофлоксацина гемигидрат (в пересчете на левофлоксацин) 300 или 600 мг лактулозы соответственно. Таблетки	Таваник, Флексид, Флорацид, Леволет

обеспечивая высокую концентрацию препарата в желудке. Кларитромицин обладает выраженной противовоспалительной активностью, обусловленной его способностью ингибировать продукцию провоспалительных и стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов [1, 4]. Новые данные об антихеликобактерной активности кларитромицина были получены после открытия феномена бактериальных биопленок. 99% микроорганизмов, к которым относятся и *H. pylori*, существуют не в виде отдельно живущих микроорганизмов, а в составе сложно организованных сообществ — биопленок. Биопленка — организованное динамическое сообщество микроорганизмов, заключенных в полимерный матрикс, ими же синтезируемый и тесно связанный с подлежащей поверхностью. За счет кооперации и обмена информацией между бактериями, объединенными в биопленке, существенно возрастает их выживаемость. Полимерный матрикс оберегает бактериальные клетки от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, реакций иммунной системы макроорганизма и действия антибиотиков. Кларитромицин обладает способностью разрушать полисахаридный матрикс бактериальных биопленок, тем самым значительно увеличивая его проницаемость для других специфических антибактериальных средств (рис. 2).

Кларитромицин проявляет синергизм с ИПП у 91% изученных штаммов *H. pylori*. Он обеспечивает самую высокую степень эрадикации в сравнении с монотерапией любым другим антибиотиком. А сочетание в антихеликобактерной терапии кларитромицина и препаратов висмута позволяет эффективно воздействовать даже на штаммы *H. pylori*, устойчивые к этому антибиотику [1, 4].

Препараты висмута в силу особенностей фармакодинамики и фармакокине-

тики занимают особое место в режимах антихеликобактерной терапии. К особенностям препаратов висмута относятся: 1) многокомпонентный механизм действия в отношении *H. pylori* (антихеликобактерный эффект связан с подавлением подвижности и адгезии бактерий к эпителиоцитам, а также с преципитацией висмута на мембране бактериальной клетки с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма); 2) практически отсутствие резистентности *H. pylori*; 3) наличие «неантибиотических эффектов», оказывающих потенцирующее действие при заболеваниях желудка — обволакивающее, противовоспалительное, цитопротективное; 4) способность потенцировать действие других антимикробных препаратов [3].

Итак, основными средствами базисной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны являются антисекреторные и антибактериальные препараты. Но и ИПП, и, особенно, антибиотики при проведении эрадикационной терапии могут приводить к нарушению динамического равновесия симбиотной флоры желудочно-кишечного тракта.

Антисекреторные препараты снижают барьерную функцию кислого желудочного содержимого для патогенной флоры. На фоне длительного применения ИПП наблюдается избыточный рост микроорганизмов в тонкой кишке (синдром избыточного бактериального роста).

Антибактериальные препараты подавляют облигатную микрофлору толстой кишки и индуцируют рост, размножение, а затем и доминирование условно-патогенных и патогенных бактерий, которые оказались резистентными к действию применявшихся антибиотиков (дисбактериоз). С утратой индигенной микрофлоры толстой кишки с ее протективными свойствами и участием в метаболических, иммунологических

и пищеварительных процессах снижается резистентность организма, нарушаются обменные и трофические функции.

Комплекс патологических сдвигов в составе кишечной микрофлоры с соответствующими клиническими проявлениями, связанный с дисбактериозом, развившимся вследствие применения антибиотиков, обозначаются как антибиотикоассоциированная диарея. Необходимо отметить, что антихеликобактерная терапия сопровождается развитием дисбиоза кишечника у большинства пациентов, что значительно ухудшает переносимость и приверженность к терапии, а у 5–30% больных развивается антибиотикоассоциированная диарея (ААД) [5].

ААД называют три и более эпизода неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств. В большинстве случаев симптомы ААД развиваются на 4–10 день после начала терапии, однако у трети пациентов могут появляться и спустя 4 недели после отмены антибиотиков. Причина этого кроется, по-видимому, в том, что после подавления антибиотиком эубиотной микрофлоры толстой кишки требуется определенное время для роста и размножения условно-патогенной флоры, ответственной за развитие диареи.

Отмечена отчетливая зависимость частоты развития ААД от принятой дозы антибиотика и продолжительности его приема (меньше 3 дней, больше 7 дней). В 80–90% случаев развитие ААД не связано с определенным (конкретным) возбудителем. Среди микробов возбудителей фигурируют: *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, энтеропатогенные штаммы *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella oxitoxa*, а также, возможно, грибы рода *Candida*. У части больных (примерно в 1% случаев) прием



Рис. 3. Побочные эффекты эрадикационной терапии

антибиотиков вызывает развитие наиболее тяжелой клинической формы ААД — псевдомембранозного колита [5].

По этой причине перспективным направлением при лечении хеликобактерной инфекции является применение экоантибиотиков [6, 7].

Экоантибиотик содержит стандартную дозировку антибиотика и пребиотик — лактулозу в особой инновационной форме ангидро. Препараты этого класса биоэквивалентны оригинальным препаратам антибиотиков, а по профилю безопасности значительно превосходят их за счет включения в них самого эффективного пребиотика — лактулозы. Фармкомпозиция антибиотика с пребиотиком направлена на предупреждение и/или нивелирование дисбиотических расстройств кишечника, мобилизацию метаболического потенциала нормофлоры при проведении антихеликобактерной терапии.

Экоантибиотики выпускаются в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Таблетки содержат 250 мг или 500 мг антибиотика и пребиотические дозы лактулозы — 300 мг или 600 мг соответственно. Каждый экоантибиотик имеет заключение о биоэквивалентности оригинальному представителю класса антибиотиков по противомикробной активности (табл. 3).

Лактулоза в форме ангидро принципиально отличается от обычной лактулозы, входящей в состав других лекарственных препаратов, высочайшей степенью очистки, ее состав на 97–99% представлен исключительно дисахаридом лактулозой. Обычная лактулоза применяется в фармацевтике в форме 66% сиропа и содержит значительное (до 30%) количество остаточных сахаров в виде примесей: галактоза,

лактоза, тагатоза, эпилактоза, фруктоза. Кроме того, следует отметить, что в экоантибиотиках лактулоза содержится в пребиотических дозах, что не вызывает метеоризма и не ускоряет моторику кишечника.

Лактулоза является синтетическим дисахаридом, в котором каждая молекула галактозы связана β-1-4-связью с молекулой фруктозы. Эта связь и является той причиной, по которой лактулоза не разрушается пищеварительными ферментами человека, проходит через желудочно-кишечный тракт и достигает толстой кишки в неизменном виде. В толстой кишке лактулоза является идеальным питательным субстратом для бифидобактерий и других лактатпродуцирующих микроорганизмов, поэтому избирательно способствует росту этих бактерий, тогда как потенциально патогенные микроорганизмы типа *E. coli*, *Clostridium*, *Candida*, *Salmonella* с трудом метаболизируют этот дисахарид. Рост сахаролитической микрофлоры кишечника приводит к конкурентному торможению роста протеолитической микрофлоры, что снижает продукцию энтеро- и цитотоксинов. Последние также разрушаются протеазами, синтезируемыми бифидо- и лактобактериями. В различных исследованиях было доказано, что даже низкие дозы лактулозы значительно повышают уровень бифидобактерий, лактобактерий и понижают уровень бактериоидов, клостридий, эшерихий, эубактерий, а также грибов *Candida albicans*.

В результате гидролиза лактулозы в толстой кишке образуются органические короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — молочная, уксусная, масляная и пропионовая, подавляю-

щие рост патогенных микроорганизмов и уменьшающие вследствие этого продукцию азотсодержащих токсических веществ. КЦЖК утилизируются макроорганизмом, что сопровождается абсорбцией воды из просвета кишки и уменьшением толстокишечного содержимого.

Скорость бактериальной ферментации лактулозы, то есть ее усвояемость кислomолочными бактериями, и минимальная энергозатратность этой ферментации обеспечивают быстрый рост нормофлоры кишечника (бифидогенный эффект) и, следовательно, высокую терапевтическую и профилактическую эффективность даже минимальных количеств лактулозы, содержащихся в экоантибиотиках. Подсчитано, что 1 г лактулозы обеспечивает тот же бифидогенный эффект, что и 7–10 г прочих олигосахаридов (диетических волокон), обладающих пребиотическим эффектом.

Таким образом, лактулоза в составе экоантибиотиков Экозитрин и Экобол при проведении антихеликобактерной терапии, являясь пищевым субстратом для нормофлоры кишечника, стимулируют всю популяцию полезных бактерий, оказывает протективное действие на бифидо- и лактобактерии, уменьшает явления интоксикации и нивелирует риск развития побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков. При этом суточные дозы лактулозы (от 1,2 до 3,6 г) полностью метаболизируются облигатной микрофлорой и не оказывают влияния на моторику кишечника.

Благодаря своему уникальному составу экоантибиотики обладают лучшей переносимостью, чем обычные антибиотики, что позволяет рекомендовать их пациентам для проведения антихеликобактерной терапии.

Целью настоящего исследования было изучить эффективность эрадикационной терапии с включением экоантибиотиков: Экобол и Экозитрин и осуществить сравнительный анализ влияния экоантибиотиков и традиционных антибиотиков-аналогов, входящих в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, на состояние кишечного микробиоценоза.

Под наблюдением находились 55 пациентов с язвенной болезнью с локализацией язвенного дефекта в луковице двенадцатиперстной кишки в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст 37,3 года). Подавляющее большинство пациентов имели типичную клиническую картину язвенной болезни,

у 5 пациентов (9,1%) — определялись только эндоскопические признаки язвенной болезни.

В зависимости от получаемой схемы эрадикационной терапии все пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе (n = 27) в схему терапии были включены эокантибиотики: Экобол 1000 мг × 2, Экозитрин 500 мг × 2, Рабепразол 20 мг × 2; пациенты 2-й группы (n = 28) принимали Амоксициллин 1000 мг × 2 раза, Кларитромицин 500 мг × 2, Рабепразол 20 мг × 2. Антихеликобактерная терапия проводилась 14 дней.

Всем пациентам проводили общетерапевтическое и клиничко-лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, биохимическое исследование крови: уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, креатинина, азота мочевины). Фиброгастродуоденоскопия выполнялась всем пациентам со взятием биопсии из слизистой оболочки края язвы. Для выявления *H. pylori* использовали метод окраски по Гимзе. Инфицированность *H. pylori* изучалась с помощью уреазного теста и гистологического анализа. Материалом для исследования на дисбиоз кишечника служили фекалии, взятые из последней порции стула, полученного утром в день исследования. Анализ характера роста микроорганизмов производился на элективных питательных средах.

Результаты и обсуждение

На фоне эрадикационной терапии регресс основных клинических проявлений заболевания (болевой синдром, изжога) наблюдался у всех обследованных больных. Не зафиксировано изменений уровней АСТ, АЛТ, креатинина, азота мочевины, глюкозы, амилазы плазмы крови, эритроцитов и гемоглобина.

Побочные эффекты эрадикационной терапии (тошнота, диарея) у пациентов, получавших эокантибиотики, отмечались значительно реже, по сравнению с пациентами, которым проводилось лечение традиционными антибиотиками-аналогами (соответственно 29,6% и 60,7%). Выраженность тошноты у пациентов как в 1-й, так и во 2-й группе не требовала симптоматической коррекции. Двое пациентов из 2-й группы из-за выраженной диареи досрочно (на 5-й и 7-й день) прекратили прием амоксициллина и кларитроми-



Рис. 4. Динамика показателей копрограммы у пациентов на фоне проведения эрадикационной терапии (количество пациентов с измененными показателями)

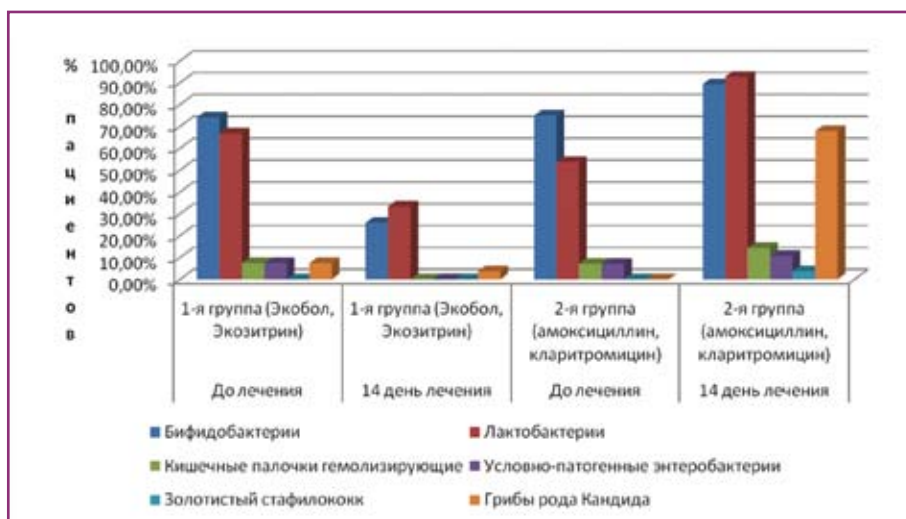


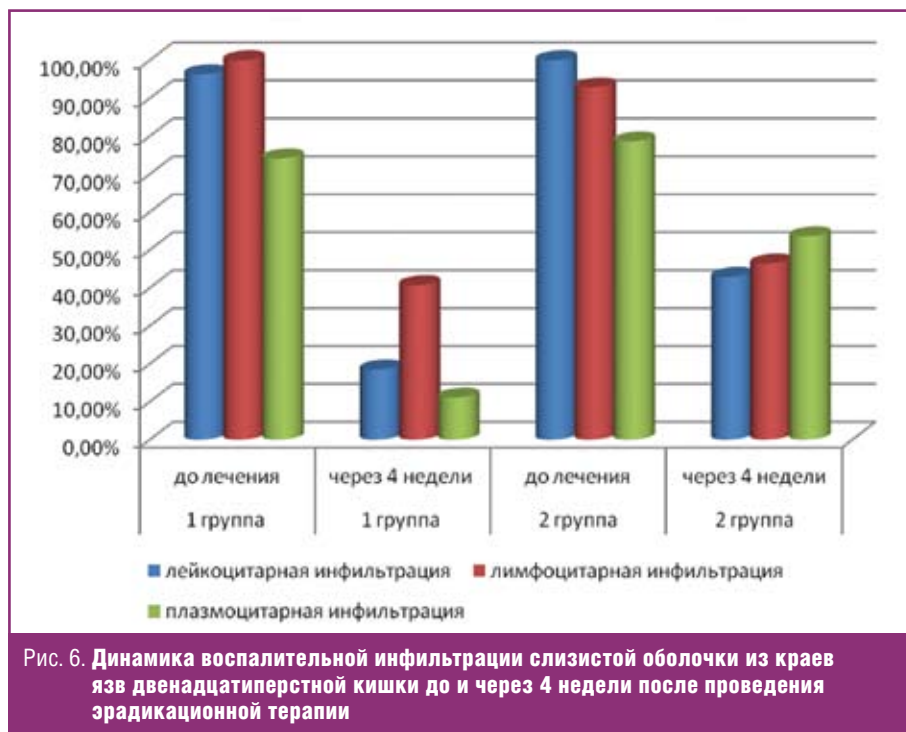
Рис. 5. Динамика показателей микробиологического исследования фекалий у пациентов на фоне эрадикационной терапии (количество пациентов с измененными показателями)

цина. Послабления стула негативно сказывались на качестве жизни пациентов и требовали симптоматической коррекции: 9 из пациентов из 2-й группы принимали пробиотик Энтерол по 1 капсуле три раза в сутки. Большинство пациентов (25 человек, 92,6%) отметили хорошую переносимость эокантибиотиков (рис. 3).

При общем копрологическом исследовании на фоне антихеликобактерной терапии с включением эокантибиотиков у пациентов 1-й группы отмечена нормализация копрологических показателей. У пациентов 2-й группы — увеличение проявлений синдрома мальдигестии, что возможно обусловлено нарушением процессов всасывания в тонкой кишке, ускоренной эвакуацией из толстой кишки вследствие усугублений кишечного

дисбиоза на фоне применения антибиотиков (рис. 4).

У 41 (74,5%) пациента уже до начала антихеликобактерной терапии уже отмечались признаки кишечного дисбиоза и, в первую очередь, снижение числа бифидобактерий и у 33 (60%) пациентов уменьшение количества лактобактерий. Полученные данные свидетельствуют, что включение эокантибиотиков в схему эрадикационной терапии способствовало значимому улучшению состава микрофлоры кишечника. Так, по завершении лечения у пациентов, принимавших Экобол и Экозитрин, у 13 (48%) выявлено достоверное увеличение количества бифидобактерий и у 9 (33%) нормализация уровня лактобактерий. Так, по завершении лечения лишь у 7 (25,9%) пациентов 1-й группы выявлено сни-



жение бифидобактерий и у 9 (33,3%) — уменьшение количества лактобактерий. Во 2-й группе пациентов, принимавших традиционные антибиотики, отмечено угнетение роста представителей нормофлоры у 26 (92,7%) пациентов. Во 2-й группе по завершении приема антибиотиков не только возросло число пациентов со сниженным количеством бифидобактерий и лактобактерий, но и у 29 (67,9%) пациентов в повышенном количестве стали определяться грибы рода *Candida*.

Таким образом, благодаря наличию в составе антибиотиков лактулозы, в процессе антихеликобактерной терапии Экозитрином и Экоболом поддерживался нормальный кишечный микробиоценоз, тогда как применение традиционных антибиотиков вызвало дисбаланс кишечного микробиоценоза и значительно повысило риск развития кандидоза (рис. 5).

Достижение эрадикации *H. pylori* было зафиксировано у 22 (81,5%) пациентов 1-й группы и у 16 (57,1%) у пациентов 2-й группы, что может зависеть от более четкого соблюдения комплаентности терапии пациентами, принимавшими эоантибиотики, из-за лучшей их переносимости.

Нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки краев язвенного дефекта до начала проведения эрадикационной терапии отмечалась у всех пациентов, включенных в исследование. Успешная эрадикация у пациентов обеих групп

(1-я группа — 22 и 2-я группа — 16 человек) способствовала восстановлению нормального состояния воспаленной слизистой оболочки, что проявлялось исчезновением ее инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами. Но морфологические признаки хронического воспаления с лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки сохранялись у 24 (43,6%) человек: 1-я группа — 11 (40,7%), 2-я группа — 13 (46,4%) и через 4 недели по завершении терапии (что согласуется с литературными данными [8]). Однако отмечено, что включение в эрадикационную терапию эоантибиотиков приводит к достоверному уменьшению количества пациентов с иммуновоспалительными изменениями эпителия слизистой оболочки после курса терапии. Лишь у 3 пациентов (11,1%) из 1-й группы по завершении лечения отмечалась плазмоцитарная инфильтрация по сравнению с 15 (53,6%) пациентами из 2-й группы, которым проводилась традиционная антибиотикотерапия (рис. 6). Полученные данные позволяют предположить, что сохранение нормального микробиоценоза кишечника повышает иммунный статус организма, что в свою очередь способствует увеличению эффективности эрадикационной терапии.

Таким образом, результаты исследования показывают несомненное преимущество эоантибиотиков в схемах эрадикационной терапии по сравне-

нию с традиционными антибиотиками-аналогами. Включение в схемы антихеликобактерной терапии Экобола и Экозитрина нивелирует характерные для антибиотиков нежелательные явления, связанные с их неблагоприятным воздействием на состояние микробиоценоза кишечника. Эоантибиотики препятствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи, не вызывают кандидозов.

Также очень важно, что эоантибиотики в процессе антихеликобактерной терапии обеспечивают повышение эффективности эрадикационной терапии, вследствие того, что они обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем традиционные обычные антибиотики, повышают приверженность пациентов к лечению и позволяют добиться высокого комплаенса по соблюдению режимов приема препаратов. ■

Литература

1. Современные аспекты фармакотерапии гастроэнтерологических заболеваний. Сборник избранных научно-медицинских статей журнала «Фарматека» / Под ред. И. В. Маева. М.: Издательский дом «Бионика», 2012. 264 с.
2. Самсонов А. А. Антибиотики схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Чем мы ограничены в выборе препаратов? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 4. С. 63–68.
3. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Кочетов С. А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрих IV, Флоренция, 2010) // Вестник практического врача. Спецвыпуск 1. 2012.
4. Дехнич Н. Н., Козлов С. Н. Кларитромицин (кларид) — роль в эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции // Фарматека. 2007. № 13. С. 1–6.
5. Гастроэнтерология: руководство / Я. С. Циммерман. М.: ГЕОТАР-Медия, 2012. 800 с.
6. Сурков А. Н. Современные технологии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей // Вопросы современной педиатрии. 2011. № 5. С. 146–151.
7. Черников В. В., Сурков А. Н. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: принципы профилактики и лечения // Вопросы современной педиатрии. 2012. № 12. С. 48–55.
8. Tulassay Z., Stolte M., Engstrand L. et al. Twelve-month endoscopic and histological analysis following proton-pump inhibitor-based triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients with gastric ulcers // Scand J Gastroenterol. 2010; 45: 1048–1058.

ЭКОАНТИБИОТИКИ

ЩИТ И МЕЧ В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЕЙ

АНТИБИОТИК + ПРЕБИОТИК

Рег. уд. № ЛСР-001568/08



ЭКОБОЛ®
Амоксициллин + лактулоза

Таблетки

250 мг. № 20

500 мг. № 20

Рег. уд. № ЛСР-000830/09



ЭКОЗИТРИН®
Кларитромицин + лактулоза

Таблетки

250 мг. № 14

500 мг. № 14

- ✓ Биоэквивалентны оригинальным препаратам антибиотиков по противомикробной активности
- ✓ Лактулоза в составе Экоантибиотика не влияет на фармакокинетику антибиотика
- ✓ Препараты первой линии эрадикационной терапии *H. pylori*
- ✓ Повышают эффективность эрадикационной терапии
- ✓ Поддерживают баланс микрофлоры кишечника
- ✓ Повышают приверженность пациентов лечению



AVVA АВВА РУС
www.avva-rus.ru

МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ

ОАО "АВВА РУС" Россия, 121614 г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, к.9. Тел. (495) 956-75-54

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических специалистов.

Реклама

Рофлумиласт в лечении больного хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения с полиморбидной патологией

С. И. Овчаренко, доктор медицинских наук, профессор
Я. К. Галецкайте

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, частые обострения, полиморбидность, ожирение, сахарный диабет, рофлумиласт.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу заболеваний, широко распространенных во всем мире. Оформившись как нозологическая единица лишь несколько десятилетий назад, она, по последним сообщениям, обуславливает 2,9 млн летальных исходов в год [1]. По данным исследования Всемирной Организации Здравоохранения за 2010 г., посвященного изучению глобального ущерба болезней (GBD Study 2010), ХОБЛ стала третьей ведущей причиной смерти среди неинфекционных заболеваний [1]. Возникая под воздействием аэрополлютантов у лиц старше 40 лет, эта патология зачастую сочетается с заболеваниями других органов и систем. Воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, проявляется не только в дыхательных путях, но и носит системный характер. Более того, некоторыми авторами сопутствующие заболевания у этой категории больных рассматриваются как результат системного воспаления [2–4]. В новом определении ХОБЛ, вошедшем в основной документ по менеджменту ХОБЛ — Глобальную стратегию диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, GOLD, 2011 г.) [5], подчеркивается огромная роль сопутствующих заболеваний в увеличении тяжести течения основного заболевания (влияние на качество жизни и выживаемость). Среди многочисленных сопутствующих заболеваний наибольшее влияние

на тяжесть ХОБЛ оказывают сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и сахарный диабет.

В новой редакции GOLD (2011 г.) по-новому оценивается влияние обострений, оцениваемое по их числу в предыдущий год, на тяжесть и течение заболевания. По результатам одного из самых известных исследований ECLIPSE [6] выделен даже фенотип ХОБЛ «с частыми обострениями». Показано, что в группе пациентов, переносящих более двух обострений в год, значительно возрастает уровень воспалительных маркеров в мокроте и крови, увеличивается риск повторных обострений, снижается качество жизни [7, 8], быстрее происходит прогрессирование бронхиальной обструкции [7–9], достоверно увеличивается смертность [7, 9–11].

Несмотря на доказанную определяющую роль активности воспаления как в стабильном течении ХОБЛ, так и особенно при обострениях заболевания, препаратов, направленно действующих на специфические воспалительные процессы при ХОБЛ, до недавнего времени не существовало. В качестве противовоспалительной терапии ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) рекомендованы больным ХОБЛ с частыми обострениями в связи с тем, что при обострении существенный вклад в воспаление приносят эозинофилы. Вместе с тем следует признать, что у больных ХОБЛ, с одной стороны, нередко имеет место стероидная резистентность [12], а с другой, при использовании иГКС у пациентов возрастает число случаев развития пневмонии [13–16]. При этом основными клетками воспаления при ХОБЛ на всех этапах являются нейтрофилы

и макрофаги, на которые иГКС практически не действуют [17].

Несмотря на сложность каскада воспалительных реакций, развивающихся при ХОБЛ, можно выделить ключевые звенья этого процесса. Одним из этих звеньев является фосфодиэстераза (ФДЭ) 4-го типа. Этот фермент регулирует метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) во всех провоспалительных и иммунных клетках, катализируя переход цАМФ в его неактивную форму АМФ [18, 19].

Высокое содержание ФДЭ-4 в провоспалительных и структурных клетках [20] делает этот фермент одной из привлекательных целей для воздействия на хроническое воспаление при ХОБЛ. Итогом работы исследователей стало создание селективного ингибитора ФДЭ-4 второго поколения — рофлумиласта, изначально разрабатываемого как противовоспалительный препарат для лечения больных ХОБЛ и бронхиальной астмой. В 2010 г. рофлумиласт был зарегистрирован в Европе под торговым названием Даксас®.

Проведенные клинические исследования рофлумиласта показали, что его применение у пациентов с выраженными обструктивными нарушениями (объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) менее 60%) как в сочетании с иГКС, так и с длительно действующими бета-адреномimetиками и холинолитиком сопровождалось достоверным увеличением ОФВ₁ и улучшением показателей качества жизни по шкале Госпиталя Святого Георгия (SGRQ) по сравнению с плацебо [21–24]. По результатам исследований и накопленного опыта применения лечебный эффект препарата следует ожидать на 4-й неделе применения. На фоне приема препа-

рата, не являющегося бронхолитиком, отмечено увеличение ОФВ1, что можно объяснить корреляцией степени бронхиальной обструкции с выраженностью воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ, а рофлумиласт снижает активность воспаления [25] и таким образом улучшает состояние бронхиальной проходимости. Показано, что рофлумиласт (Даксас®) у лиц, имеющих в анамнезе частые обострения, уменьшает их частоту, что является основной целью лечения ХОБЛ [21, 23, 26, 27].

Помимо снижения активности системного воспаления и воспаления в дыхательных путях на рофлумиласт возлагаются надежды в связи с его влиянием на толерантность к глюкозе и продукцию инсулина и глюкагона. Так, к настоящему времени проведены исследования действия рофлумиласта 500 мкг на метаболизм глюкозы у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа без ХОБЛ, в которых были отмечены достоверное снижение уровня гликозилированного гемоглобина и улучшение показателей, отражающих уровень толерантности к глюкозе [28]. Данный эффект препарата актуален и для пациентов с ХОБЛ ввиду большой распространенности сопутствующего метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа у этой категории больных (от 21% до 53% больных ХОБЛ страдают метаболическим синдромом и от 2% до 37% — сахарным диабетом 2-го типа) [29].

Подводя итоги проведенных исследований, следует констатировать, что уже выработаны основные показания к назначению этого препарата. Таким образом, Даксас® показан больным ХОБЛ, у которых ведущим клиническим проявлением является кашель с мокротой, а в анамнезе — частые (2 и более) обострения. Выпускается препарат в виде таблеток в дозе 500 мкг, с кратностью приема 1 раз в сутки.

Установлена частота и встречаемость нежелательных явлений при приеме рофлумиласта. Они отмечались приблизительно у 16% пациентов (по сравнению с 5% больных из группы плацебо). Наиболее часто встречаемыми были диарея, снижение массы тела, тошнота, боль в животе и головная боль. Перечисленные выше симптомы были легкими либо умеренной степени выраженности и, как правило, исчезали по истечении первых нескольких недель приема препарата [30].

Заслуживают особого внимания сообщения о снижении веса на фоне приема

препарата. Согласно данным исследований AURA и HERMES, в группе пациентов, получавших рофлумиласт, вес уменьшился в среднем на 2,1 кг [23, 31]. Наибольшая потеря массы тела отмечалась среди пациентов, страдавших ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²). В то же время среди больных ХОБЛ ожирение встречается достоверно чаще (в 24,6% случаев) по сравнению с населением, не страдающим ХОБЛ (17,1%) [32]. Снижение веса обусловлено в основном прямой липолитической активностью препарата путем воздействия на АМФ-зависимые протеинкиназы либо увеличения выработки глюкагонподобного пептида-1 клетками кишечника [33]. Прекращение приема рофлумиласта сопровождается восстановлением исходной массы тела.

Эффективность препарата в комплексной терапии пациента, страдающего ХОБЛ тяжелого течения в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, показана в нижеследующем клиническом наблюдении.

Больной П., 64 лет, поступил в Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова 01.12.2012 г.

При поступлении предъявлял жалобы на малопродуктивный кашель с отделением слизистой мокроты; чувство заложенности в грудной клетке; одышку при незначительной физической нагрузке (подъем по лестнице на второй этаж); выраженное снижение толерантности к физическим нагрузкам, периодически появляющиеся к вечеру отеки голеней и стоп.

Из анамнеза жизни: пациент рос здоровым ребенком. Получил среднее техническое образование по специальности мастер холодильного оборудования (в течение 36 лет подвергался воздействию профессиональных вредностей — контакту с фреонами), с 58 лет не работает, инвалид 2-й группы.

Пациент курил в течение 44 лет по 10–15 сигарет в день (индекс курящего человека составляет 27,5 пачка-лет). В течение последних 5 лет не курит. Злоупотребление алкоголем отрицает.

Аллергоанамнез не отягощен, лекарственной непереносимости на протяжении жизни не отмечалось.

В 2005 г. произведена флебэктомия правой голени по поводу варикозного расширения вен, осложнений не было.

В 2009 г. — герниопластика грыжи пупочного кольца, прошла без осложнений.

Из анамнеза заболевания известно, что примерно с 1998 г. (с возраста 50 лет) стал отмечать прибавку в весе: начиная с 90 кг до 98 кг в 2008 г.

В 2000 и 2004 гг. пациент перенес две тяжелые двусторонние пневмонии, одна из которых была осложнена плевральным выпотом. При обследовании в 2000 г. был впервые поставлен диагноз хронического бронхита. Примерно с этого времени больного беспокоил изнуряющий малопродуктивный кашель со слизистой мокротой, по поводу чего периодически принимал Лазолван, бромгексин. В 2003 г. у пациента стала появляться одышка при умеренных физических нагрузках, которая постепенно нарастала.

В 2005 г. в связи с усилением кашля и одышки пациент обратился в поликлинику по месту жительства, где был впервые поставлен диагноз ХОБЛ, назначена терапия Атровентом, эффект от которого был недостаточным. С этого же времени стал отмечать повышение артериального давления (АД) максимально до 160 и 100 мм рт. ст. при «рабочих» цифрах 130 и 80 мм рт. ст. Был поставлен диагноз гипертонической болезни, назначена терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

При стационарном обследовании в феврале 2007 г. (пациенту 59 лет) в ГКБ № 45 диагноз ХОБЛ подтвержден, проводилась терапия бронходилататорами через небулайзер, Эуфиллином, преднизолоном внутривенно, интратрахеальными вливаниями Диоксилина с некоторым эффектом. По поводу артериальной гипертензии назначены верапамил 120 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут. При выписке рекомендовано продолжение приема короткодействующих бета-адреномиметиков и М-холинолитиков.

В июне 2007 г. впервые появились загрудинные давящие боли с иррадиацией в левую руку, возникавшие при физической нагрузке (ходьба на 200–300 м) с частотой 1–2 раза в неделю, по поводу чего находился в ГКБ № 23, где была диагностирована стенокардия II функционального класса (ФК).

Несмотря на выполнение всех врачебных рекомендаций в октябре 2007 г. самочувствие вновь ухудшилось: усилилась одышка, участились приступы изнуряющего кашля, в связи с чем пациент был впервые госпитализирован в ФТК ММА им. И. М. Сеченова. С этого времени неоднократно госпитализировался

в ФТК по поводу обострений заболевания, которые возникали 2–3 раза в год. В 2008 г. начата терапия иГКС (будесонидом в дозе 800 мкг/сутки). С этого же года в периоды очередных обострений больной получал курсы системных стероидов (Метипред, начиная с 20 мг/сут) и антибиотикотерапию. На фоне первого курса системных глюкокортикостероидов (ГКС) отмечена выраженная прибавка веса, до 8 кг (вес больного составил 106 кг). Продолжалось проведение антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ и верапамилом, который в связи с преходящей АВ-блокадой I–II степени, выявленной в очередную госпитализацию при суточном мониторинге ЭКГ, заменен на Кораксан в дозе 5 мг.

В ноябре 2009 г. было обнаружено снижение уровня кортизола и 17-КС в суточной моче, что расценено как снижение функции надпочечников, не позволяющее полностью отменить системные ГКС. В рамках компенсации функции надпочечников больной с этого момента принимает ежедневно 4 мг Метипреда. В то же время у больного развился стероидный сахарный диабет, по поводу которого пациент получает Диабетон в дозе 60 мг/сутки, соблюдает соответствующую диету.

В октябре 2012 г. вновь стал беспокоить надсадный малопродуктивный кашель, усилилась одышка (возникала при подъеме по лестнице на второй этаж). В связи с ухудшением состояния был госпитализирован в терапевтическое отделение ФТК.

При поступлении состояние больного относительно удовлетворительное. Температура тела 36,4 °С. Рост 167 см, вес 108 кг (индекс массы тела (ИМТ) 38,7 кг/м²). Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности, чистые. Акроцианоз. Подкожная жировая клетчатка чрезмерно развита с преимущественным отложением в области живота. Окружность живота на уровне пупка 136 см. Мышечная система и суставы не изменены. Отмечается пастозность голеней. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненны. Дыхание через нос затруднено. Одышка в покое, частота дыхания — 20 в минуту. Форма грудной клетки бочкообразная, с высоким стоянием диафрагмы. Перкуторный звук над легкими коробочный. При аускультации легких дыхание жесткое, на форсированном выдохе выслушивалось большое количество сухих жужжащих хрипов. Тоны сердца ритмичные. Частота

сердечных сокращений (ЧСС) — 72 удара в минуту. АД — 130 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Край печени при пальпации мягкий, гладкий, по среднеключичной линии не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. Дизурических расстройств нет. Неврологический статус без особенностей.

По результатам лабораторных методов исследования обращали на себя внимание следующие показатели: значения уровня гемоглобина (156,2 г/л) на верхней границе нормы при нормальном содержании эритроцитов $4,725 \times 10^{12}$ /мл, лейкоцитоз $12,31 \times 10^9$ /мл без изменения лейкоцитарной формулы, повышенный уровень глюкозы крови (7,6 ммоль/л), увеличение уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП-хс) до 0,77 ммоль/л, триглицеридов — до 3,84 ммоль/л, увеличение относительного содержания $\alpha 2$ -глобулинов до 12,7%, фибриногена — до 4,8 г/л. При иммунологическом исследовании установлено увеличение содержания С-реактивного белка до 0,951 мг/мл, уровень иммуноглобулинов оставался в норме.

При исследовании мокроты обнаружено 20–30 нейтрофилов в поле зрения, большое количество макрофагов; эозинофилы, как и кристаллы Шарко–Лейдена и спирали Куршмана, отсутствовали.

В общем анализе мочи отклонений не было, при исследовании суточной мочи глюкоза и кетоновые тела не определялись.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Корни легких структурны. Диафрагма обычно расположена. Плевральные синусы свободны. Сердце горизонтально расположено, аорта уплотнена. Обращало на себя внимание уплотнение и утолщение стенок бронхов, что характерно для хронического бронхита.

По данным исследования функции внешнего дыхания отмечено снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) — 1680 мл — 47% от должной и признаки бронхиальной обструкции: ОФВ₁ составил 1077 мл — 42% от должного, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ — 64%, снижение скоростных потоков, преимущественно в бронхах мелкого и среднего калибра,

максимальная объемная скорость — МОС-25 50%, МОС-50 20%, МОС-75 11%. После ингаляции ипратропия бромидом (Атровент): ОФВ₁ — 1128 мл — 44% от должных значений, ОФВ₁/ФЖЕЛ 67%. Скоростные потоки увеличились на уровне крупных бронхов: МОС-25 до 79%, на уровне мелких и средних бронхов значения МОС остались практически без изменений: МОС-50 24%, МОС-75 12%.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии — объемные образования в паренхиме легких и средостения не выявлены. В обоих легких определяются немногочисленные структуры типа «дерево с почками» (что может быть результатом умеренно выраженного бронхиолита), преимущественно субплеврально, участки фиброза. Визуализируются единичные участки внутридольковой эмфиземы. Стенки бронхов утолщены, уплотнены, единичные цилиндрические бронхоэктазы. Пневматизация и васкуляризация легочной ткани не изменена. Жидкости в плевральных полостях нет. Лимфатические узлы средостения не увеличены. В стенках аорты и коронарных артерий определяются кальцинаты. Заключение: выявленные изменения соответствовали картине ХОБЛ, преимущественно бронхитического варианта.

ЭКГ — ритм синусовый, правильный, ЧСС 76 уд./мин, горизонтальное положение электрической оси сердца, признаков гипертрофии отделов сердца и нарушений проводимости нет.

Данные эхокардиографии: при крайне затрудненной эхолокации из-за узости УЗ-окна выявлены гипертрофия стенок левого желудочка до 1,2 см, снижение диастолической функции левого желудочка, при сохраненной систолической функции (фракция выброса (ФВ) = 58%, нарушений локальной сократимости нет). Величина полости правого желудочка определялась на верхней границе нормы — 2,6 см, также как и толщина свободной стенки правого желудочка — 0,5 см, отмечается гиперкинез свободной стенки правого желудочка, систолическое давление в правом желудочке 22 мм рт. ст. Дегенеративные изменения аорты, аортального клапана, умеренная недостаточность аортального клапана.

Во время суточного мониторинга ЭКГ отмечались смена источника автоматизма в предсердиях, во время физической нагрузки (ЧСС > 85 уд./мин) — горизонтальное снижение сегмента ST

до 0,14 мВ, 2 короткие (4–10 QRS) пробежки суправентрикулярной тахикардии с ЧСС до 150 уд./мин.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости печень не увеличена, контуры ровные, паренхима с умеренными диффузными изменениями, повышенной эхогенности (признаки жировой дистрофии печени). Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен, обычной формы, стенки не изменены, в просвете эхоструктур не выявлено. Селезенка не увеличена, паренхима однородной структуры. Почки обычно расположены, нормальных размеров, с ровными контурами, дилатации чашечно-лоханочной системы и теней конкрементов не выявлено, область надпочечников не изменена. Поджелудочная железа не визуализируется.

При проведении теста с 6-минутной ходьбой пройденное расстояние составило 403 метра (при минимальном должном значении, соответствующем росту, весу, полу и возрасту пациента, 325 метров). На фоне физической нагрузки отмечено снижение сатурация кислорода с 96% исходно до 94%. Максимальная одышка по шкале Borg составила 4 балла.

Сумма баллов опросника САТ равна 19 баллов. Одышка, оцененная по шкале mMRC, — 3 балла. Результат оценки симптомов депрессии по шкале Бэка — 12 баллов.

На основании проведенного обследования пациенту был поставлен диагноз: «Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхитический вариант с формированием цилиндрических бронхоэктазов, тяжелого течения (GOLD 2010), в фазе стихающего обострения. Дыхательная недостаточность I степени. Легочная гипертензия. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия II ФК. Нарушения ритма сердца: миграция водителя ритма по предсердиям, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Гипертоническая болезнь II степени, 2-й степени повышения АД, очень высокого риска. Стероидный сахарный диабет в фазе субкомпенсации. Ожирение 2-й степени смешанного генеза. Гиперлипидемия 4-го типа. Жировая дистрофия печени».

При оценке степени тяжести ХОБЛ в соответствии с новой редакцией GOLD 2011 диагноз ХОБЛ звучал бы следующим образом: «ХОБЛ, бронхитический вариант с тяжелой (III) степе-

ню нарушения бронхиальной проходимости, с высоким индексом симптомов (mMRC = 3; САТ — 19) и высоким риском обострений (2–3 обострения в предыдущем году)».

В клинике пациенту проводилась следующая медикаментозная терапия по поводу ХОБЛ: больной получал ингаляции Беродуала по 2 вдоха 2 раза в день, затем через 30–40 минут ингаляции Пульмикорта турбухалера 200 мкг 2 дозы 2 раза в день с обязательным полосканием полости рта после вдыхания препарата, днем — Спирива в дозе 18 мкг через хэндихаллер, продолжал принимать Метипред в дозе 4 мг. Кроме этого больному были назначены бромгексин, Теопек на ночь.

По поводу сопутствующей кардиологической патологии пациент получал лизиноприл 10 мг 1/2 таблетки 2 раза в день, Кораксан 5 мг 1 таблетка 2 раза в день, Тромбо АСС 100 мг 1 таблетка вечером, Торвакард 20 мг 1 таблетка вечером. В связи с сахарным диабетом продолжал прием Диабетона 2 таблетки утром и соблюдал диету с ограничением потребления легкоусвояемых углеводов. Помимо этого пациент занимался дыхательной гимнастикой и в рамках выполнения реабилитационной программы — физическими тренировками.

Несмотря на проводимую терапию, пациента продолжал беспокоить кашель. В крови определялось повышение уровней маркеров воспаления (С-реактивный белок, $\alpha 2$ -глобулины, фибриноген), что может свидетельствовать о системном характере воспаления.

Учитывая частые (более 2 в год) обострения ХОБЛ у нашего пациента, характерную для него полиморбидность, включающую в себя значимую сердечно-сосудистую патологию и метаболические нарушения (ожирение и сахарный диабет 2-го типа), недостаточный противовоспалительный эффект проводимой терапии, было решено добавить в схему лечения ХОБЛ ингибитор фосфоэстеразы 4-го типа — рофлумиласт (Даксас®) 500 мкг по 1 таблетке — 1 раз в день.

Больной продолжал принимать Даксас® и по выписке из стационара. В дальнейшем проводилось амбулаторное наблюдение за пациентом. Уже через 1 месяц пациент отметил выраженное уменьшение кашля и чувства заложенности в грудной клетке. Значимые результаты по объективным показателям были выявлены к 3-му месяцу приема препарата: постепенно уменьшилась одышка и увеличилась переносимость

физической нагрузки. Объективно уменьшилось количество жужжащих хрипов в легких. Улучшились функциональные показатели внешнего дыхания: ЖЕЛ увеличилась с 1680 мл до 2340 мл — 65%, ОФВ₁ с 1077 до 1539 мл — 60% исходно и до 1591 мл — 62% после ингаляции бронхолитика (Атровента). ОФВ₁/ФЖЕЛ 65,8%; после ингаляции ОФВ₁/ФЖЕЛ 68%. Улучшились показатели бронхиальной проходимости на различных участках: через 3 месяца исходно определялись следующие значения МОС-2573%, МОС-5030%, МОС-7528%, после пробы с Атровентом МОС-2588%, МОС-5037%, МОС-7532%.

При выполнении теста с 6-минутной ходьбой пациент проходит 445 метров, при этом сатурация не падает ниже 97%. Одышка по шкале mMRC оценивается уже в 2 балла. Сумма баллов по опроснику САТ составляет 15 баллов. Результат оценки симптомов депрессии по шкале Бэка — 9 баллов.

За 3 месяца применения препарата у пациента не было ни одного обострения. Следует отметить, что на третьем месяце терапии пациент перенес ОРВИ, сопровождавшееся катаральными симптомами со стороны носоглотки, однако это не потребовало усиления терапии ХОБЛ, так как одышка не нарастала, количество мокроты не увеличилось и заложенности в грудной клетке не появилась. Симптомы ОРВИ купированы в течение 5 дней.

Учитывая данные литературы о положительном влиянии селективных ингибиторов ФДЭ-4 на углеводный обмен, у пациента со стероидным сахарным диабетом регулярно проводился контроль значений гликемии. Отмечена стабилизация тощаковой гликемии на уровне не выше 7 ммоль/л, при этом постпрандиальные значения не превышали 8,5 ммоль/л, что может говорить о повышении толерантности к глюкозе. Коррекции сахароснижающей терапии за прошедшее время не требовалось, что наблюдалось в предшествующие 3 месяца до приема рофлумиласта.

На фоне приема препарата в первую неделю отмечалось умеренной выраженности послабление стула, которое самостоятельно прошло. В течение первого месяца приема препарата наблюдалось снижение веса на 3 кг. В последующем пациентом отмечалась стабилизация веса, но в целом после 3 месяцев приема препарата отмечено снижение веса на 4 кг: с 108 до 104 кг (ИМТ = 37,3 кг/м²). Больной придерживается рекомендо-

ванной диеты с ограничением потребления легкоусвояемых углеводов. Эмоциональный и психический статус пациента, оцененный по результатам опросников, изменился в лучшую сторону: от результатов, соответствующих субклинической депрессии, выявленной по опросникам, перешел к уровню, соответствующему нормальным значениям. Каких-либо других побочных явлений при приеме препарата за все время отмечено не было.

По результатам, которые были получены в ходе проводимой комплексной терапии, включающей в себя ингибитор ФДЭ-4 — рофлумиласт, пациент перешел из группы больных тяжелой ХОБЛ в группу среднетяжелого течения (GOLD 2010). Если у больного в 2013 г. не будет более одного обострения, то он может быть отнесен уже к группе пациентов с низким риском обострений при среднетяжелой степени нарушения бронхиальной проходимости. Такие пациенты имеют значительно лучший прогноз.

Пример нашего больного может свидетельствовать о том, что селективный ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт (Даксас®) является эффективным и безопасным средством, используемым в комплексной терапии больных ХОБЛ, страдающих бронхитическим вариантом заболевания и переносящих более двух обострений в год. В дополнение ко всему вышеречисленному рофлумиласт (Даксас®) не только не ухудшает, а наоборот, стабилизирует течение сопутствующих заболеваний, в частности метаболических нарушений, что благотворно влияет на прогноз и тяжесть течения ХОБЛ. На наш взгляд, рофлумиласт (Даксас®) можно считать препаратом выбора в комплексной терапии больного ХОБЛ, имеющего сопутствующие ожирение и сахарный диабет. ■

Литература

- Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012; 380: 2095–2128.
- Fabbri L. M., Luppi F., Beghe B., Rabe K. F. Complex chronic comorbidities of COPD // *Eur Respir J*. 2008; 31: 2014–2012.
- Loscalzo J. System's biology and personalized medicine: a network approach to human disease // *Proc Am Thorac Soc*. 2011; 8: 196–198.
- Thomsen M., Dahl M., Lange P. et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 982–988.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Revised 2011). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. Перевод с английского под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
- Hurst J. R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128–1138.
- Wedzicha J. A., Seemungal T. A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention // *Lancet*. 2007; 370: 786–796.
- Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Frequency of exacerbations adversely impacts the course of COPD // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: A1526.
- Donaldson G. C., Wedzicha J. A. COPD exacerbations: Epidemiology // *Thorax*. 2006; 61: 164–168.
- Soler-Cataluna J. J., Martinez-Garcia M. A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2005; 60: 925–931.
- Groenewegen K. H., Schols A. M. W. J., Wouters E. F. M. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD // *Chest*. 2003; 124: 459–467.
- Barnes P. J., Adcock I. M. Glucocorticosteroid resistance in inflammatory diseases // *Lancet*. 2009; 373: 1905–1913.
- Calverley P. M., Anderson J. A., Celly B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2007; 356: 775–789.
- Drummond M. B., Dassenbrook E. C., Pitz M. W., Murphy D. J., Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2008; 300: 2407–2416.
- Singh S., Amin A. V., Loke Y. K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Arch Intern Med*. 2009; 169: 219–229.
- Carvey P. M., Stockley R. A., Seemungal T. A. et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from INSPIRE study // *Chest*. 2011; 139: 505–512.
- Keatings V. M., Jatakanon A., Worsdell Y. M. et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD // *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 542–548.
- Rabe K. F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev Resp Med*. 2010; 4: 543–555.
- Hatzelmann A., Morcillo E. J., Lungarella G. et al. The preclinical pharmacology of roflumilast—A selective oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonary Pharm Therapeutics*. 2010; 23: 235–256.
- Giembycz M. A. Development status of second generation PDE4 inhibitors for asthma and COPD: the story so far // *Monaldi Arch Chest Dis*. 2002; 57: 48–64.
- Rabe K. F., Bateman E. D., O'Donnell D. et al. Roflumilast — an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; 366: 563–571.
- Calverley P. M., Sanchez-Toril F., McIvor A., Teichmann P., Bredembrocker D., Fabbri L. M. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 154–161.
- Calverley P. M., Rabe K. F., Goehring U. M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // *Lancet*. 2009; 374: 685–694.
- Bateman E., Calverley P. M. A., Fabbri L. et al. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies // *Eur Respir J*. 2010; 36: P. 4003.
- Grootendorst D. C., Gauw S. A., Verhoosel R. M. et al. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD // *Thorax*. 2007; 62: 1081–1087.
- Hanania N. A., Brose M., Larsson T. et al. Efficacy of roflumilast in patients receiving concomitant treatments for chronic obstructive pulmonary disease over 12 months // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: A4435.
- Martinez F., Calverley P., Goehring U. et al. Defining patient populations in COPD: Experience with roflumilast. COPD 2010; poster 12. www.copdconferences.org.
- Wouters E. F., Bredembrocker D., Teichmann P., Brose M., Rabe K. F., Fabbri L. M., Goke B. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (9): E 1720–1725.
- Claire E., W. & E. H. Baker. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD // *Eur Respir Monogr*. 2013; 59: 117–134.
- Calverley P. M. A., Fabbri L. M., Rabe K. F., Mosberg H. Roflumilast in the treatment of COPD: a pooled safety analysis. Presented at the European Respiratory Society Annual Congress 2010: Poster 4732.
- Wouters E. F. M., Teichmann P., Brose M. et al. Effects of roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on body composition in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: A4473.
- Eisner M. D., Blanc P. D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD // *Respir Res*. 2007; 8: 7.
- Rabe K. F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *British journal of pharmacology*. 2011; 163 (1): 53–67.

ДАКСАС®

рофлумиласт

ПЕРВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО
ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЙ НА ВОСПАЛЕНИЕ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ
ПУТЯХ ПРИ ХОБЛ

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ ХОБЛ
У ПАЦИЕНТОВ
С ЧАСТЫМИ
ОБОСТРЕНИЯМИ
В АНАМНЕЗЕ

- ▶ Единственный селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4
- ▶ Снижает частоту обострений¹
- ▶ Улучшает функцию легких²
- ▶ Только 1 таблетка в день

Первый
в новом
классе



ДАКСАС®

рофлумиласт

¹ Hanania N.A., Brose M., Larsson T. et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:A4435.

² Fabbri L.M., Calverley PMA, Izquierdo-Alonso J.L. et al. Lancet 2009; 374:695-703

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625,
www.takeda.com.ru.

Сокращенная информация по применению. Регистрационный номер ЛП 000573-220811. Таблетки покрытые пленочной оболочкой, в 1 таблетке содержится рофлумиласт 0,5 мг. **Показания к применению:** в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ1 должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к рофлумиласту или к любому другому компоненту препарата, среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности, возраст до 18 лет, беременность и лактация. Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные заболевания, серьезные острые инфекционные заболевания, рак, ХСН 3 и 4 класса по NYHA. Лечение иммунодепрессивными препаратами. Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения. **С осторожностью:** психические расстройства в анамнезе; лечение ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2 флувоксаминном или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином. Легкая форма печеночной недостаточности. **Побочные эффекты:** диарея, снижение массы тела, тошнота, боли в животе, головная боль. Большинство этих неблагоприятных побочных реакций носят легкий или умеренный характер. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в одно и то же время независимо от приема пищи. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. **Полная информация о применении препарата и противопоказаниях в инструкции по медицинскому применению.**
Дата выпуска рекламы: май 2013.

Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: международные и российские рекомендации и их реализация в реальной клинической практике

Е. В. Сердечная*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Л. Чумак**, **

* ГБОУ ВПО Северный ГМУ, Архангельск

** ФГБУЗ СМКЦ им. Н. А. Семашко ФМБА РФ, Москва

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, стратификация риска, антитромботическая терапия, варфарин, международное нормализованное отношение, тромбоэмболические осложнения, время в терапевтическом диапазоне.

Проведенные ранее исследования показали, что фибрилляцией предсердий (ФП) страдает 2 млн человек в Америке и около 4 млн в Европе [1, 2]. ФП чаще встречается у пожилых пациентов [1], ожидается, что ФП будет еще большей проблемой, учитывая все больше стареющее население.

Пациенты с ФП имеют в 5 раз больший риск возникновения инсульта в сравнении с другими идентифицированными факторами риска инсульта (артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца) [3]. Частота инсульта у пациентов с ФП широко варьирует от 1% до 20% ежегодно (в среднем 4,5% в год) в зависимости от сопутствующей патологии и предшествующих цереброваскулярных событий [4]. Антитромботическая терапия стала установленным методом профилактики инсульта у пациентов с ФП. Назначение антагонистов витамина К (АВК) — это всегда баланс между увеличивающимся риском кровотечения от 1% до 12% в год и снижением риска ишемических событий, в связи с чем препарат рекомендовался для лиц с высоким риском тромбоэмболических событий [4]. В новых рекомендациях [5] снижен порог тромбоэмболического риска для начала антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. В статье рассматриваются различные схемы стратификации риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и геморрагических осложнений у пациентов с ФП, а также их выполнение и качество антитромботической терапии на амбулаторном этапе.

Целью настоящего исследования явилась оценка реализации международных и российских рекомендаций, а также оценка качества антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП на амбулаторном этапе.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 304 пациентов с ФП, проходивших лечение в ФГБУЗ СМКЦ им. Семашко ФМБА РФ в период с января

2007 г. по декабрь 2011 г. Критериями исключения из исследования были: ревматические пороки сердца, послеоперационная ФП, клинический тиреотоксикоз, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Средние величины представлены как средняя арифметическая и стандартное отклонение. Нормальность распределения определена с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП проводилась по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc. Риск развития кровотечения оценен при помощи шкалы HAS-BLED. Время нахождения в терапевтическом диапазоне было подсчитано как отношение значения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического интервала (от 2,0 до 3,0), деленного на общее число измерений у всех пациентов, получавших варфарин в течение года (2011 г.). Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Результаты и их обсуждение

В исследование было включено 304 пациента: 205 мужчин (67,4%) и 99 женщин (32,6%). Средний возраст женщин был 72 ± 9 лет, мужчин — 66 ± 10 лет (p < 0,001). Среди обследованных пациентов пароксизмальную форму ФП имели 39 (12,8%) пациентов, персистирующую — 121 (39,8%), постоянную — 144 (47,4%).

Наиболее распространенными факторами риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) были гипертоническая болезнь — 90,1% и ишемическая болезнь сердца — 75,7%. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 23% пациентов, перенесенный инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или системную тромбоэмболию — 19,1%, сахарный диабет — 13,5%, сердечную недостаточность (фракция выброса 40% и менее) — 4,3%. У 54 (17,8%) пациентов была проведена чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХОКГ). В 42,6% случаев выявлены тромбы в ушке левого предсердия, эффект спонтанного контрастирования также в 42,6% случаях.

Множество схем стратификации риска было разработано с целью определения риска инсульта у пациентов с ФП (низкий,

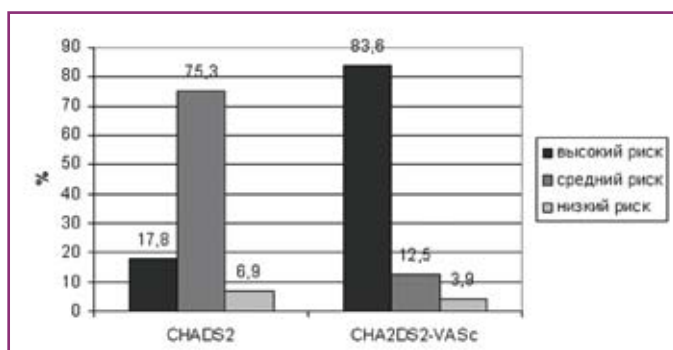


Рис. Стратификация риска ТЭО с использованием шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc

умеренный или высокий) и управления им [2, 7]. Среди наиболее известных шкала CHADS₂, где баллы соответствуют присутствию известных факторов риска: СН, АГ, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет (один балл), предшествующий инсульт или ТИА (два балла), отражая их большую ассоциацию риска [6]. Анализ 12 опубликованных схем стратификации риска на репрезентативной выборке 1000 пациентов с ФП показал, что пропорция пациентов, классифицируемых в группу низкого риска, варьирует от 7% до 42%, в зависимости от использованной схемы стратификации риска [6]. В аналогичном анализе, выполненном G. Y. Lip и соавт. [8] ($n = 1084$), было показано, что процент пациентов, отнесенных в группу низкого риска, колеблется от 9% до 48% при использовании различных схем. Важно отметить, что, применяя схему Birmingham 2009, которая является адаптацией CHADS₂, известной как схема CHA₂DS₂-VASc (включающая дополнительные факторы риска (ФР): сосудистые заболевания, возраст 65–74 года, женский пол, только 9% пациентов были отнесены в группу низкого риска. Из них частота ТЭО была 0% (в сравнении с 1,4% при использовании модели CHADS₂). Этот анализ указывает на то, что по меньшей мере 90% пациентов с ФП должны быть зачислены в группу среднего и высокого риска ТЭО. Недавний ретроспективный анализ 73 538 пациентов с ФП, проведенный в Дании, в котором оценивалась предсказательная ценность новой схемы, показал, что частота ТЭО на 100 человеко-лет у пациентов, имеющих 0 баллов по шкале CHADS₂, была 1,67 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,47–1,89) и 0,78 (95% ДИ 0,58–1,04) для шкалы CHA₂DS₂-VASc в течение 1 года [9]. В другом исследовании, в котором наблюдались 79 844 пациента с ФП врачами общей практики в Великобритании [10], в течение 4 лет ежегодная частота инсульта у пациентов, имеющих 0 баллов по шкале CHADS₂, была 1% и 0,5% при оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc. В небольшом исследовании, проведенном в Китае, CHA₂DS₂-VASc была независимым предиктором тромбоза уха левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой ФП [11]. Последнее (2012 г.) руководство Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [5] по лечению пациентов с ФП рекомендовало использовать только CHA₂DS₂-VASc для стратификации риска ТЭО.

В нашем исследовании в соответствии с критериями риска по шкале CHADS₂ в группе высокого риска тромбоэмболических осложнений находились 54 (17,8%) человека, среднего — 229 (75,3%) человек, низкого — 21 (6,9%) человек, в то же время при стратификации риска с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc доля пациентов высокого риска увеличивалась до 254 (83,6%) человек, а пациентов среднего и низкого риска уменьшалась до 38 (12,5%) и 12 (3,9%) человек соответственно (рис.). Таким образом, при использовании шкалы CHADS₂ наибольшая пропорция пациентов была в группе

среднего риска, а при использовании шкалы CHA₂DS₂-VASc в группе высокого риска. Подобные результаты были получены в исследовании при сравнении классической CHADS₂ и Birmingham 2009 (CHA₂DS₂-VASc) шкал [8].

До недавнего времени оральные антикоагулянты, такие как варфарин, были единственно одобренными оральными антикоагулянтами для профилактики инсульта у больных с ФП. В 2007 г. R. G. Hart и соавт. [12] опубликовали данные метаанализа 29 рандомизированных клинических исследований, оценивших эффективность и безопасность антитромботических препаратов (включая АВК) у пациентов с неклапанной ФП. Обзор 6 исследований [12], которые сравнивали АВК с плацебо или контрольной группой, показал, что урегулированные дозы варфарина снижают относительный риск (ОР) инсульта на 64% (95% ДИ 49–74) в сравнении с плацебо или контролем (53 события на 2396 человеко-лет в сравнении с 133 событиями на 2207 человеко-лет). При анализе только ишемического инсульта, снижение ОР инсульта на фоне варфарина составило 26% (95% ДИ 54–77). Общая смертность при лечении АВК также снижалась на 26% (95% ДИ 3–43) по сравнению с контролем (110 против 143 смертей).

С учетом европейских и национальных рекомендаций [5, 13] показания к назначению АВК в нашем исследовании были у 292 (96%), в то же время назначены они были лишь в 112 (38,4%) случаях. Причины, по которым не была назначена терапия антикоагулянтами, были: отказ от приема варфарина пациентами — 16 (5,5%) человек; невозможность контроля МНО на амбулаторном этапе — 20 (6,8%) человек; когнитивные нарушения, мнестико-интеллектуальное снижение, энцефалопатия — 12 (4,1%) человек; высокий риск кровотечения — 12 (4,1%) человек; злоупотребление алкоголем — 2 (0,7%) человека. В остальных случаях причина не была указана. По данным разных авторов частота применения варфарина колеблется от 17% до 57% [14–19]. Наиболее частыми причинами, по которым антикоагулянтная терапия не назначается, являются пожилой возраст пациентов, высокий риск травматизма, деменция, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе [16, 17, 20].

В группе пациентов, которым был назначен варфарин, большинство были мужчины — 88 (78,6%), женщинам несколько реже назначались АВК — 24 (21,4%). Наши данные согласуются с данными S. Agarwal и соавт. [21], которые выявили аналогичную взаимосвязь.

Особенностью клинического эффекта варфарина является ограниченно узкий терапевтический диапазон МНО в сочетании с большой вариабельностью дозы, необходимой для адекватного антикоагулянтного эффекта [22]. АВК часто остаются недоиспользованными в клинической практике. Так, например, в ретроспективном когортном исследовании госпитализированных пациентов ($n = 945$) с ФП, проведенном в США, 86% пациентов были классифицированы в группу высокого риска ТЭО, из них только 55% были назначены АВК [23]. В нашем исследовании аналогичное количество больных были классифицированы в группу высокого риска осложнений, частота назначения АВК была еще более низкой.

Антикоагулянтная терапия считается адекватной, если время МНО в терапевтическом диапазоне составляет не менее 65% [5]. Доля времени нахождения МНО в целевом диапазоне в нашем исследовании составила 40,6%. Доля времени ниже и выше целевого диапазона была 48% и 11,4% соответственно. Средние значения времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне в европейских странах составляют 63% [24]. Другие исследования свидетельствуют о более низких показателях 51% и 56,7% [19, 25]. Недавнее исследова-

дование [25] показало, что более низкие показатели времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне имеют пациенты при наблюдении врачами общей практики в сравнении с теми, кто наблюдается кардиологами.

Профилактика тромбоэмболических осложнений ассоциирована со значительным увеличением риска кровотечений, современные руководства [5, 14] рекомендуют оценивать индивидуальный риск кровотечений перед началом антитромботической терапии независимо, назначаются ли АВК, или новые оральные антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота (АСК)/клопидогрель, или только АСК (класс I; уровень доказанности А). Так как многие факторы риска инсульта являются и факторами риска кровотечений, риск больших кровотечений увеличивается у пациентов, имеющих больше баллов по шкале CHADS₂ [7, 26, 27]. Сравнение различных схем оценки риска кровотечений, использованных в исследовании [28], у кагорты пациентов (n = 7329) с ФП показало, что схема HAS-BLED обладает лучшей предсказательной ценностью. Факторы риска, включенные в схему HAS-BLED (1 балл за каждый) — АГ, нарушение функции печени и почек, перенесенный инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст ≥ 65 лет, сопутствующее применение лекарств или алкоголя. Предсказательная ценность HAS-BLED была оценена в сравнении с альтернативной схемой HEMORR₂HAGES в датском регистре 118584 пациентов с ФП [29]. HEMORR₂HAGES, как и HAS-BLED балловая схема, в которой в 2 балла оценивается перенесенное кровотечение и один балл за другие факторы риска, включая: нарушение функции печени или почек, злоупотребление алкоголем, опухоль, возраст > 75 лет, уменьшенное количество тромбоцитов или нарушение их функции, неконтролируемая гипертония, анемия, генетические факторы, чрезмерный риск падения, инсульт [30]. Две использованные схемы имели одинаковую возможность предсказать частоту госпитализаций или частоту смерти от больших кровотечений в течение года. Обе схемы одинаково демонстрировали увеличение риска кровотечений по мере увеличения количества баллов [29]. Авторы заключили, что, однако, простота использования HAS-BLED дает преимущества, так как более легко может быть использована в клинической практике. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) и Всероссийское научное общество аритмологов (ВНОА) в своем руководстве 2011 года [14], Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society, CCS) [26] и ESC 2012 г. [5] рекомендовали использование HAS-BLED перед началом антикоагулянтной терапии у больных с ФП. Значение индекса ≥ 3 баллов по этой шкале свидетельствует о высоком риске кровотечения и требует особой осторожности при назначении любого антитромботического препарата. Шкалу HAS-BLED следует использовать для идентификации модифицируемых факторов риска, которые можно корректировать, но не следует использовать для выделения пациентов, непригодных для антикоагулянтной терапии.

При анализе риска развития кровотечения с использованием шкалы HAS-BLED высокий риск кровотечения (3 и более баллов) имели 2 (1,8%) человека до назначения антикоагулянтной терапии. Во время терапии варфарином наблюдалось 3 (2,7%) случая крупных кровотечений (желудочно-кишечное кровотечение) и 22 (19,6%) случая малых кровотечений. Носовые кровотечения составили 6 (5,4%) случаев, десневые кровотечения — 6 (5,4%) случаев, гематурия — 6 (5,4%) случаев, маточное кровотечение — 1 (0,9%) случай, легочные кровотечения и кровохарканье — 3 (2,7%) случая. В 3 (2,7%) случаях наблюдались обширные гематомы.

За время наблюдения у 14 (12,5%) человек, получавших варфарин, развился инсульт. В 7 (50%) случаях время нахождения в терапевтическом диапазоне составило менее 60%, в 2 (14,3%) случаях время нахождения в терапевтическом диапазоне было в пределах 61–70%, в 1 (7,1%) случае — более 70%. В 3 (21,4%) случаях инсульт развился у пациентов, которым был назначен варфарин, но впоследствии отказавшихся от дальнейшего приема препарата, в 1 (7,1%) случае варфарин был отменен в связи с развитием кровотечения.

Наше исследование показало, что в соответствии с современными рекомендациями большинство включенных в наше исследование пациентов были классифицированы в группу высокого риска ТЭО, лишь чуть больше трети больных, которым показано назначение антикоагулянтной терапии, ее получают в реальной клинической практике. И даже среди пациентов, получающих терапию АВК, частота ТЭО остается высокой, по причине низкого нахождения показателей МНО в терапевтическом диапазоне, что не соответствует современным рекомендациям. Это требует необходимости разработки специальных программ обучения пациентов, увеличения количества подготовленных специалистов, кабинетов антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе с целью повышения качества антикоагулянтной терапии.

Выводы

1. Частота назначения антикоагулянтной терапии пациентам среднего и высокого риска тромбоэмболических осложнений остается крайне низкой — 38,4% случаев.
2. У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, доля времени нахождения МНО в целевом диапазоне не соответствует современным стандартам и составляет 40,6%.
3. Большинство пациентов, перенесших тромбоэмболические осложнения, имели неудовлетворительные показатели времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. ■

Литература

1. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA. 2001; 285: 2370–2375.
2. Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S. et al. ACC/AHA/ECS 2006 guidelines for management of patients with atrial fibrillation — full text. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and Heart Rhythm Society // Europace. 2006; 8: 651–745.
3. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. 1999; 22: 983–988.
4. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials // Arch Intern Med. 1994; 154: 1449–1457.
5. Camm J., Lip G. Y., Raffaele De Caterina et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of European Heart Rhythm Association // ESC Guidelines. 2012; 1–29.
6. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation // Stroke. 2008; 39: 1901–1910.
7. Singer D. E., Albers G. W., Dalen J. E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines (8th Edition) // Chest. 2008; 133: 546 S–92 S.
8. Lip G. Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // Chest. 2010; 137: 263–272.

9. Olesen J. B., Lip G. Y., Hansen M. L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study // *BMJ*. 2011; 342: d124.

10. Van Staa T. P., Setakis E., Di Tanna G. L. et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice // *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 39–48.

11. Tang R. B., Dong J. Z., Liu X. P. et al. Is CHA₂DS₂-VASc score a predictor of left atrial thrombus in patients with paroxysmal atrial fibrillation? // *Thromb Haemost*. 2011; 105: 1107–1109.

12. Hart R. G., Perce L. A., Aguilar M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med*. 2007; 146: 857–867.

13. Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., Попов С. В., Ревинвили А. Ш., Шубик Ю. В. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА 2011.

14. Darkow T., Vanderplas A. M., Lew K. H. et al. Treatment patterns and real-world effectiveness of warfarin in nonvalvular atrial fibrillation within a managed care system // *Curr Med Res Opin*. 2005; 21: 1583–1494.

15. Lackner T. E., Battis G. N. Use of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation in nursing home patients // *Arch Fam Med*. 1995; 4: 1017–1026.

16. Abdel-Latif A. K., Peng X., Messenger-Rapport B. J. Predictors of anticoagulation prescription in nursing home residents with atrial fibrillation // *J Am Med Dir Assoc*. 2005; 6: 128–131.

17. Gurwitz J. H., Monette J., Rochon P. A. et al. Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long-term care setting // *Arch Intern Med*. 1997; 157: 978–984.

18. Lau E., Bungard T. J., Tsuyuki R. T. Stroke prophylaxis in institutionalized elderly patients with atrial fibrillation // *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 428–433.

19. McCormick D., Gurwitz J. H., Goldberg R. J. et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting // *Ach Intern Med*. 2001; 161: 2458–2463.

20. Quilliam B. J., Lapane K. L. Clinical correlates and drug treatment of residents with stroke in long-term care // *Stroke*. 2001; 32: 1385–1393.

21. Agarwal S., Bennett D., Smith D. J. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation patients in the inpatient setting // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010; 10: 37–48.

22. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8 th Edition) // *Chest*. 2008; 133: 160 S–98 S.

23. Waldo A. L., Becker R. C., Tapson V. F., Colgan K. J. For the NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation // *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1729–1736.

24. Gallagher A. M., Setakis E., Plumb J. M. et al. Risk of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients // *Tromb Haemost*. 2011; 106: 968–977.

25. Han S. Y., Palmery S. T., Broderick S. H. et al. Quality of anticoagulation with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the community setting // *J Electrocardiol*. 2012; Article in Press.

26. Cairns J. A., Connolly S., McMurtry S. et al. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter // *Can J Cardiol*. 2011; 27: 74–90.

27. Hylek E. M., Evans-Molia C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation // *Circulation*. 2007; 115: 2689–96.

28. Lip G. Y., Frison L., Halperin J. L., Lane D. A. Comparative validation of novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLEND (Hypertention, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score // *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 173–80.

29. Olesen J. B., Lip G. Y., Hansen P. R. et al. Bleeding risk in 'real word' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in nationwide cohort // *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1460–1467.

30. Gaga B. F., Yan Y., Milligan P. E. et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) // *Am Heart J*. 2006; 151: 713–719.



Лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца
- Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза
- Эмболии лёгочной артерии
- Профилактика послеоперационных тромбозов
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика проходящих ишемических атак и инсультов; профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; острое кровотечение; беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности); тяжёлые заболевания печени или почек; острый ДВС-синдром; дефицит белков С и S; тромбоцитопения; пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операцию), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутримозговым кровоизлиянием. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромботического препарата С или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия; рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: зоонофобия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уретритиз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



000 «Такэда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru, www.warfarin.ru. Варфарин Никомед; рег. уд. № П N013469/01. Информация для специалистов здравоохранения, дата выпуска рекламы: апрель 2013.

Хронические заболевания суставов

Н. В. Чичасова, доктор медицинских наук, профессор

Г. Р. Имаметдинова, кандидат медицинских наук

Е. В. Иголкина, кандидат медицинских наук

Е. Л. Насонов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: заболевания суставов, остеоартроз, ревматоидный артрит, синовит, хроническая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Наряду с артериальной гипертензией (АГ), заболевания суставов различной локализации являются одной из самых частых причин обращения пациентов к врачу. Социальная значимость патологии суставов определяется большой распространенностью, многолетним персистированием боли и воспаления, постепенным ухудшением качества жизни больных. Наиболее распространенным заболеванием суставов является деформирующий остеоартроз (ОА), особенно у лиц старше 65 лет, у которых его распространенность достигает 97%. Среди хронических воспалительных заболеваний суставов наиболее частым является ревматоидный артрит (РА) — заболевание, практически облигатно приводящее к инвалидизации больных уже через 3–5 лет от дебюта болезни. Все заболевания суставов характеризуются развитием хронической боли, наиболее частая причина которой — наличие хронического воспаления синовиальной оболочки. Синовит при РА характеризуется наибольшей выраженностью, но и при ОА он может достигать значительной интенсивности. При ОА развитие боли может быть связано и с другими патогенетическими звеньями болезни. В норме болевые окончания имеют все структуры сустава, за исключением хряща. При ОА происходит частичная васкуляризация и иннервация хряща. Истончение и повреждение хряща снижает его амортизационные свойства, увеличивается нагрузка на субхондральную кость с развитием ее отека и боли. Кроме того, фибриляция хряща также индуцирует боль и воспаление. Лечение хронической боли при ОА осложняется трудностью подбора наиболее эффективных и безопасных препаратов пациентам преимущественно пожилого возраста, имеющим сопутствующую патологию (наиболее часто со стороны сердечно-сосудистой системы (КВС)). Необходимость подбора адекватной терапии определяется негативным влиянием боли на прогноз при ОА, так как:

- около 20% больных не получают адекватного лечения хронического болевого синдрома, поэтому уровень боли у них по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляет 5 см и более [1];
- хроническая боль при ОА приводит к уменьшению продолжительности жизни больных в среднем на 10–12 лет (рис. 1) [2];



Рис. 1. Хроническая боль приводит к нетрудоспособности и уменьшает продолжительность жизни

- продолжительность жизни пожилых больных с ОА в большей степени зависит от интенсивности боли, чем от наличия сопутствующих потенциально жизнеугрожающих заболеваний [3];
- риск прогрессирования ОА в равной степени связан с болевым синдромом, как и с рентгенологическими изменениями (рис. 2) [4].

Таким образом, адекватное обезбоживание при ОА, связанное с воспалительными процессами в различных структурах сустава, имеет важное значение для улучшения функционального и жизненного прогноза больных. Гиперэкспрессия простагландина PGE2 (ЦОГ-2-зависимый механизм (ЦОГ-2-циклооксигеназа 2-го типа)) не только обуславливает развитие синовита, но и потенцирует выделение других медиаторов воспаления (интерлейкинов, металлопротеиназ и др.), вызывает повреждение хрящевой ткани, снижает порог к апоптозу хондроцитов, индуцированному NO. На рис. 3 показано, что избыток PGE2 увеличивает распад протеогликанов, основных структурных элементов хрящевой ткани [5].

При РА, несмотря на применение базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов, по данным когортного исследования, включившего 15 000 больных, прослеженных в течение 10 лет, средний уровень боли сохранялся на одинаковом уровне, что определяет актуальность адекватного обезбоживания и больных РА [6]. При РА хронический синовит имеет большую выраженность, чем при ОА, что приводит к многолетнему персистированию боли. Именно боль вызывает функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата больных уже на ранних стадиях болезни, приво-

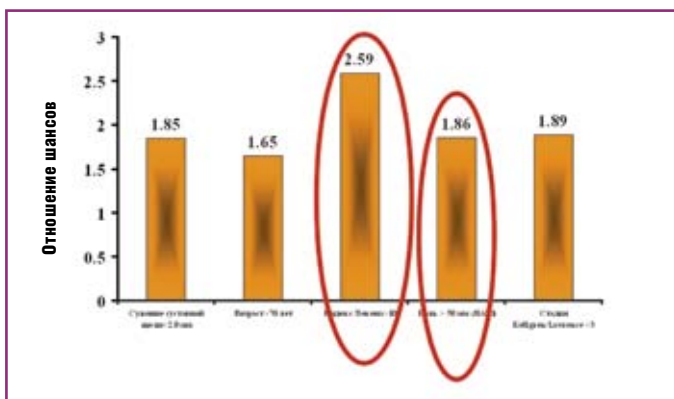


Рис. 2. Факторы риска прогрессирования остеоартроза тазобедренного сустава

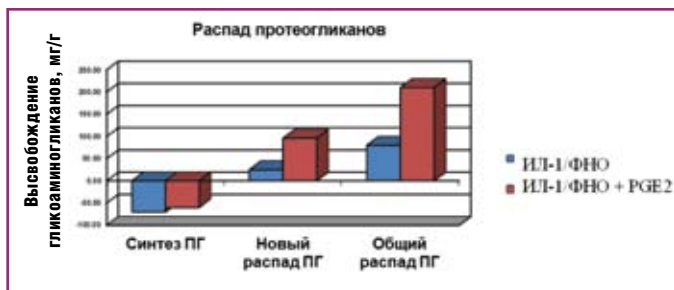


Рис. 3. Влияние провоспалительных медиаторов на синтез и распад протеогликанов (ПГ)



Рис. 4. Основные механизмы действия нимесулида

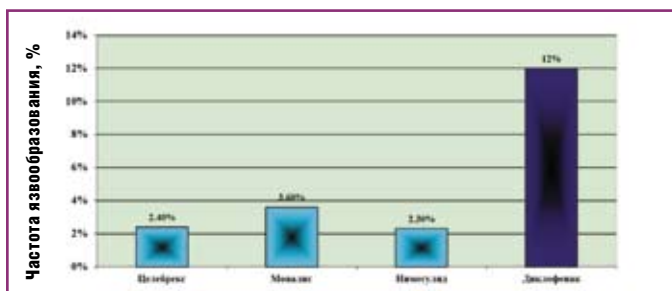


Рис. 5. Частота язвообразования при лечении ЦОГ-2 селективными НПВП в реальной врачебной практике. Данные кафедры ревматологии ММА им. И. М. Сеченова за 1999–2006 гг.

воспаления не только в суставах, но и в других органах и тканях, в первую очередь в стенках сосудов. Исходя из вышесказанного, становится ясно, что использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 имеет важное клиническое и социальное значение.

Преимущества селективных ингибиторов ЦОГ-2 в лечении хронических заболеваний хорошо известны:

- достоверное уменьшение частоты развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек, печени [7];
- отсутствие негативного влияния на синтез основных компонентов матрикса суставного хряща, в отличие от неселективных НПВП [5, 8];
- возможность длительного применения при хронических заболеваниях суставов и пролонгация противовоспалительной терапии ОА при необходимости (упорный синовит и пр.).

Выбор препарата, особенно с целью уменьшения хронической боли, во многом зависит от индивидуальной ответной реакции пациента, что определяет индивидуализированный подход для назначения НПВП. Ограниченное количество препаратов, преимущественно подавляющих ЦОГ-2, уже создает сложности индивидуального подбора эффективного средства. По этой причине врач, с одной стороны, должен быть ориентирован о потенциальных неблагоприятных эффектах препарата, а с другой стороны, должен быть в полной мере информирован о дискуссиях в отношении появления не доказанных данных о «токсичности» тех или иных средств. Наиболее ярким примером подобной дискуссии было обсуждение «кардиотоксичности» ингибиторов ЦОГ-2, в связи с чем регуляторные органы Европы и США опубликовали документы, в которых четко написано, что возможность неблагоприятных явлений со стороны КВС имеется у всех НПВП (в том числе и неселективных), что соотношение риск/польза говорит о сохранении селективных НПВП для лечения боли и воспаления. В ряде стран Запада, например, в Ирландии, на основании отдельных клинических случаях о гепатотоксичности нимесулидов последние были исключены из оборота. На вопросах эффективности и безопасности нимесулидов следует остановиться отдельно. Препарат Найз относится к ингибиторам ЦОГ-2, что доказано в исследованиях *in vitro* на молекулярных моделях [10] и *in vivo* [11]. Кроме того, препарат обладает еще несколькими важными механизмами действия (рис. 4) [12, 13].

Успех лечения любым НПВП, в том числе и Найзом, зависит от ряда обстоятельств.

дит к дестабилизации сердечно-сосудистой системы, развитию тревоги и депрессии. Кроме того, гиперэкспрессия ЦОГ-2 в нейронах спинальной хорды приводит к феномену вторичной гипералгезии и развитию общих симптомов болезни, таких как лихорадка, утомляемость.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектами, благодаря чему являются незаменимыми в лечении артрологических заболеваний. Быстрое развитие обезболивающего эффекта и определяет обязательность их применения в лечении суставной патологии. Позитивный лечебный эффект НПВП связан с ингибцией ЦОГ-2. Этот фермент, участвующий в каскаде распада поврежденных при воспалении и других поражениях клеточных мембран, отвечает за выделение провоспалительных простагландинов и других медиаторов

Частота повреждений слизистой ЖКТ, выявленных при эзофагогастродуоденоскопии в Институте ревматологии РАМН за период 2000–2005 гг. (данные А. Е. Каратеева)

Препарат	Число больных	Частота патологии ЖКТ (% от общего числа больных)	
		Единичные эрозии	Множественные эрозии + язва
Диклофенак	3088	13,6	17,5
Индометацин	401	14,5	17,7
Пироксикам	199	13,1	19,1
Ибупрофен	120	21,7	19,2
Селективные ингибиторы ЦОГ-2			
Нимесулиды	263	11,0	9,9
Мелоксикам	213	13,5	11,3
Целебрекс	145	6,3	7,3

1. Выбор препарата должен осуществляться с учетом факторов риска развития побочных реакций.

Факторы риска развития НПВП-гастропатии хорошо знакомы клиницистам: пожилой возраст, язвенный анамнез, наличие сопутствующей патологии и сопутствующей терапии, использование высоких доз НПВП, использование одновременно нескольких НПВП. Однако влияние этих факторов риска на различные проявления непереносимости НПВП имеет определенное различие. До настоящего времени наиболее частой причиной прерывания лечения НПВП являлась диспепсия (тошнота, рвота, гастралгии, чувство тяжести в верхней части живота) — до 5% всех отмен НПВП. К настоящему времени доказано, что эти симптомы не коррелируют с факторами риска развития НПВП-гастропатии и с тяжелыми повреждениями слизистой оболочки ЖКТ (язва, кровотечение, перфорация). Развитие же эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка в 58–80% случаев не имеет симптоматики [14, 15] и плохо коррелирует с риском кровотечения. Наиболее часто множественные эрозии и язвы желудка развиваются, независимо от возраста, в первые месяцы назначения НПВП и при продолжении лечения склонны к рецидивированию. В наибольшей степени язвенно-эрозивные повреждения слизистой желудка коррелируют с наличием «язвенного» анамнеза. Таким образом, в начале лечения НПВП и в первые месяцы их применения больные нуждаются в эндоскопическом контроле. При выявлении эрозивно-язвенного процесса, развившегося при приеме НПВП, врач должен сделать следующие выводы: а) этой категории больных показано назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2; б) эта категория больных нуждается в динамическом клиничко-эндоскопическом наблюдении. Назначение ингибиторов ЦОГ-2 значительно уменьшает частоту развития НПВП-гастропатии, но не полностью предупреждает ее рецидив [9]; в) для профилактики НПВП-индуцированных язв не эффективны H_2 -блокаторы или антациды, профилактику можно проводить лишь ингибиторами протонной помпы. Ассоциируются с факторами риска тяжелые осложнения со стороны ЖКТ: кровотечения и перфорации. Имеются данные, что у лиц старше 65 лет до 70% осложненных кровотечением гастродуоденальных язв заканчиваются летальным исходом. Следовательно, именно пожилой контингент больных в первую очередь нуждается в назначении средств с наибольшей селективностью в отношении ЦОГ-2, тем более что у лиц пожилого возраста, как правило, имеются несколько факторов риска непереносимости

НПВП: сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, необходимость сочетания с препаратами, имеющими сходные реакции непереносимости. Поскольку нимесулид является «НПВП с преимущественным воздействием на ЦОГ-2», он оказывает комплексное, но при этом сбалансированное влияние на обе формы ЦОГ, хотя и обладает преимущественным эффектом в отношении ЦОГ-2. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1 [16]. При этом если воздействие на ЦОГ-1 прекращается по истечении 24 часов, то воздействие на ЦОГ-2 продолжается намного дольше [17], и это различие сохраняется также при длительном применении [18]. Этот своеобразный механизм действия объясняет низкое число осложнений со стороны ЖКТ. По данным многолетнего эндоскопического контроля за переносимостью различных НПВП можно отметить, что нимесулид не отличается по безопасности от других селективных ингибиторов ЦОГ-2 (рис. 5) и явно уменьшает частоту повреждений слизистой верхних отделов ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП. Хорошая переносимость Найза в отношении желудочно-кишечного тракта отмечена отечественными исследователями (табл. 1) [19]. Хорошая переносимость нимесулида отмечена и в зарубежных контролируемых исследованиях [20, 21], при постмаркетинговом изучении переносимости нимесулида в 17 странах у 118 831 385 больных [22, 23]. Эпидемиологические данные (анализ более 10 000 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах за 3 года) показали, что нимесулид в 2 раза реже, чем другие НПВП, вызывал повреждение ЖКТ [24]; в популяционном исследовании при анализе 2813 случаев развития ЖК-кровотечения относительный риск его развития для нимесулида был 3,2; для Диклофенака — 3,7; для мелоксикама — 5,7 и для рофекоксиба — 7,2 [25].

2. При назначении НПВП следует учитывать, что применение всех неселективных НПВП ведет к повреждению интерстиция почек.

Известно, что при РА, заболевании, требующем многолетнего непрерывного использования НПВП, по данным патологоанатомических исследований частота интерстициального нефрита достигает 100%. Фермент ЦОГ-2 в интерстиции почек отсутствует, поэтому назначение селективных ЦОГ-2 ингибиторов не влияет на уровень клубочковой фильтрации. Анализ сообщений о побочных реакциях со стороны почек за 10 лет применения нимесулида у 100 000 больных (с 1988 по 1997 гг.) продемонстрировал 11 сообщений, из которых только в 4 случаях проводилась

монотерапия нимесулидом [26]. Исходя из этих данных, возможно применение Найза (как и других ингибиторов ЦОГ-2) при ХПН 1–2 степени в неизменных суточных дозировках, требуемых для подавления воспалительного процесса.

3. Неселективные НПВП во многих случаях оказывают негативное влияние на функцию печени, особенно Диклофенак.

Влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на печень сопоставимо с плацебо. Говоря о переносимости НПВП со стороны печени, особенно в связи с полемикой, периодически возникающей в печати, следует привести конкретные статистические данные:

- при кратковременном использовании нимесулида повышение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) отмечается у 0,4% больных, при использовании его более 6 месяцев — у 1,5% больных [27], напомним, что прием Диклофенака вызывает повышение АСТ и АЛТ примерно у каждого пятого больного;
- по сообщению органов здравоохранения Финляндии с 1985 по 2002 г. во всем мире было зарегистрировано лишь 195 случаев непереносимости нимесулида со стороны печени (www.pharmabiz.com);
- при регистрации нимесулида для использования в детской практике в Индии было проведено исследование его безопасности 600 педиатрами, при этом не было ни одного сообщения о тяжелых гепатотоксических реакциях [28];
- в крупном популяционном исследовании гепатотоксичности нимесулида [29] представлен анализ частоты лекарственного поражения печени у 400 тыс. больных, получавших различные НПВП за период 1997–2001 гг. Было показано, что НПВП в целом повышают риск развития патологии печени, однако частота данной патологии очень низкая (общая частота гепатопатий — 29,8/100 тыс. пациенто-лет, относительный риск 1,4). При этом нимесулид вызывал гепатопатии в 35,3 случая на 100 тыс. пациенто-лет. Это значительно реже, чем Диклофенак — 39,2 и ибупрофен — 44,6. Тяжелое поражение печени (цитоллиз, холестатический синдром) при применении НПВП — редкое осложнение (1 случай на 10 тыс. больных);
- в обширной монографии, посвященной применению нимесулида [30], отмечается, что во многих случаях возникновение печеночных реакций, по-видимому, связано с приемом других потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов либо с существовавшими ранее состояниями и предрасположенностью к печеночной недостаточности.

При анализе всех пациентов в Ирландии (стране, исключившей нимесулид из списка разрешенных), которым была проведена трансплантация печени в связи с возникновением острой печеночной недостаточности по неизвестной причине на протяжении предшествующих 13 лет, выяснилось, что из 32 рассмотренных случаев в анамнезе у 6 пациентов было обнаружено упоминание о приеме нимесулида в течение шести месяцев перед трансплантацией. На основании этого было высказано предположение о возможной корреляции между приемом нимесулида и печеночной патологией. Тем не менее, в сводной таблице отдельных случаев пациентов, принимавших нимесулид, упоминается, что эти пациенты в течение 6 предшествующих месяцев помимо нимесулида одновременно получали другие лекарственные препараты, потенциально способные вызвать гепатопатию, в отношении кото-

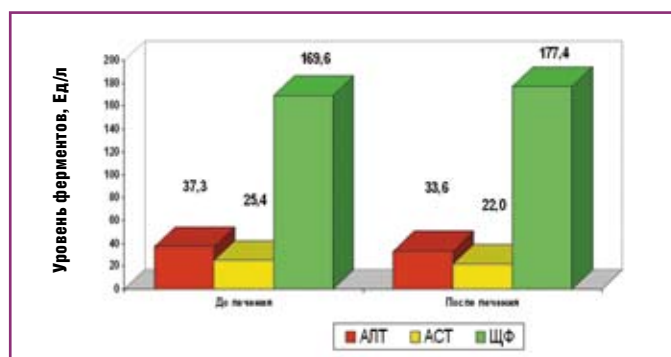


Рис. 6. Нимесулид у больных подагрой: динамика АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы у больных с подагрой, принимавших нимесулид (n = 81)

рых корреляция с возникновением печеночной патологии была оценена как вероятная/возможная [16]. Кроме этого, у двух пациентов были отмечены другие возможные причины развития гепатопатии. За исключением данных упомянутого исследования в настоящее время отсутствуют сведения, позволяющие установить четкую причинно-следственную связь между печеночной недостаточностью и приемом нимесулида на протяжении предшествующих 6 месяцев.

Особый интерес привлекает исследование, проведенное в Институте ревматологии РАМН по переносимости нимесулида у больных подагрой (рис. 6) [31]. Больные подагрой имеют немало факторов риска лекарственного повреждения печени (употребление алкоголя, жировой гепатоз печени, частое развитие желчнокаменной болезни и др.). Тем не менее, как видно из рис. 6, не было зарегистрировано изменения биохимических параметров, отражающих функциональную способность печени.

НПВП-индуцированная гепатопатия носит характер метаболической или иммунологической идиосинкразии. Факторами риска ее развития являются: пожилой возраст, женский пол, патология гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, генетические аномалии, гипоальбуминемия, гепатотоксические реакции в анамнезе.

Таким образом, особенного гепатотоксического влияния на печень для нимесулидов не зарегистрировано. Единичные сообщения о симптомах непереносимости со стороны печени при приеме нимесулида должны настораживать практического врача при необходимости назначения НПВП больным с факторами риска.

4. Лечение неселективными ингибиторами ЦОГ больных, имеющих сопутствующие заболевания бронхов, в первую очередь больных с бронхиальной астмой, может привести к усугублению симптоматики.

Регуляция просвета бронхов осуществляется простагландинами, вырабатываемыми ЦОГ-1, поэтому подавление этой изоформы ЦОГ может привести к бронхоспазму или изменению течения бронхиальной астмы (хорошо известна особая форма астмы — «аспириновая астма»). Селективное ингибирование ЦОГ-2 позволяет избежать данного осложнения. Кроме того, как видно из рис. 4, нимесулид блокирует выделение гистамина из базофильных гранулоцитов и тучных клеток.

5. При лечении больных с дегенеративными поражениями суставов (ОА периферических суставов или позвоночника) следует

Уровень АД у больных ОА и РА, получавших Диклофенак (20 больных) или Найз (20 больных) ($M_{\text{разн.}} \pm \sigma$)		
Изменение АД/препарат	Диклофенак	Найз
Среднесуточное систолическое давление к концу периода «отмывки»	-18,56 ± 11,63 n = 20	-16,98 ± 14,05 n = 20
Среднесуточное диастолическое давление к концу периода «отмывки»	-9,27 ± 7,55 [^] n = 20	-11,29 ± 6,52 n = 20
Среднесуточное систолическое давление через неделю лечения	-14,29 ± 7,37* [^] n = 18	-2,99 ± 3,22* n = 20
Среднесуточное диастолическое давление через неделю лечения	-3,31 ± 5,42** [^] n = 18	1,44 ± 4,05** n = 20
Среднесуточное систолическое давление к концу лечения	-10,74 ± 11,0** [^] n = 12	-1,71 ± 5,22** n = 20
Среднесуточное диастолическое давление к концу лечения	-7,02 ± 11,85** [^]	-1,96 ± 4,02**

Примечание: достоверность различий между группами больных* $p < 0,001$; * $p < 0,00001$; достоверность различий между исходными данными и данными на этапах исследования [^] $p < 0,05$ (критерий Стьюдента).

учитывать, что все неселективные НПВП отрицательно влияют на хрящ [21–23] и утяжеляют течение артроза.

Именно по этой причине в рекомендациях Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) имеются указания, что начинать лечение ОА следует с анальгетических средств, а НПВП следует назначать короткими курсами и в низких терапевтических дозах. Однако известно, что у ряда больных ОА заболевание протекает с упорным болевым и воспалительным синдромом, обуславливая почти постоянную потребность в НПВП. Для этой когорты больных препаратами выбора являются селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые не имеют отрицательного влияния на хрящ [32], а для Целебрекса показано даже увеличение синтеза активных гликозаминогликанов в экспериментальном исследовании и положительное влияние на течение ОА коленных суставов в 2-летнем плацебо-контролируемом исследовании TRIAL [33].

6. Поскольку ЦОГ-2 участвует в процессе активации остеокластов, селективные ингибиторы ЦОГ-2 предпочтительны и в лечении больных, имеющих остеопороз или факторы риска его развития.

7. Наиболее частыми коморбидными состояниями при заболеваниях суставов являются заболевания КВС, что должно учитывать при лечении больных.

Среди больных, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата, АГ регистрируется более чем у 1/3 пациентов. Известно, что неселективные ингибиторы ЦОГ, то есть все классические НПВП, способны повышать артериальное давление (АД) вследствие влияния на простагландины почек и снижать эффективность большинства антигипертензивных препаратов: бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиков (за исключением блокаторов кальциевых каналов) [34, 35]. Отсутствие у селективных ингибиторов ЦОГ-2 подавляющего влияния на агрегацию тромбоцитов заставило внимательно изучить вопросы воздействия этих препаратов на сердечно-сосудистую систему.

Основные выводы, которые можно сделать по данным многочисленных лабораторных и клинических исследований, метаанализа, включившего около 1,5 млн пациентов с патологией суставов:

- хроническое воспаление само по себе является реальным фактором риска развития и прогрессирования поврежденной сосудистой стенки с развитием атеросклероза, а степень повышения концентрации С-реактивного белка является столь же весомым фактором прогноза риска развития атеросклероза, как и повышение концентрации холестерина в сыворотке;
- подавление воспалительных явлений в суставах приводит к уменьшению риска развития острых коронарных катастроф и острой сердечной смерти;
- увеличение риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) по данным метаанализа, включившего 1 400 000 пациентов, отмечено для индометацина, Диклофенака, но не для ингибиторов ЦОГ-2 (за исключением рофекоксиба, увеличение суточной дозы которого прямо коррелирует с отрицательным влиянием на сердечно-сосудистую систему, что послужило основанием для снятия этого препарата с производства) [35];
- неселективные ингибиторы ЦОГ, то есть все классические НПВП, способны повышать АД вследствие влияния на простагландины почек и снижают эффективность большинства антигипертензивных препаратов: бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков (за исключением блокаторов кальциевых каналов) [31, 32];
- ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на АД и эффективность лекарственных средств для снижения АД.

Последний тезис подтвержден данными отечественных исследований лечения больных с суставной патологией Найзом при сопутствующей АГ [37, 38]. Как видно из табл. 2, практически у всех больных обеих групп к концу периода «отмывки» отмечалось увеличение среднесуточного АД [38]. Тем не менее, в течение 1-й недели лечения различия в среднем систолическом давлении были достоверно выше при приеме Диклофенака, а на фоне Найза практически не отличались от исходного ($p < 0,001$). В меньшей степени на фоне Диклофенака в течение 1-й недели лечения увеличилось среднесуточное диастолическое АД — на 3,31 ± 5,42; увеличение этого параметра к концу 1-й недели лечения Найзом не зарегистрировано. У 16 из 20 больных, получавших Диклофенак, отмечено негативное влияние препарата на течение АГ — повышение систолического

Таблица 3

Динамика показателей суточного мониторинга АД у больных ОА без АГ

Показатели		Группа 1А: больные, получавшие Найз 200 мг/сут (n = 9)		Группа 1Б: больные, получавшие Диклофенак 100 мг/сут (n = 8)	
		Исходное	Через 1 мес	Исходное	Через 1 мес
Среднее суточное АД (мм рт. ст.)	САД	108 ± 6,4	127 ± 5,7*	112,0 ± 5,9	130 ± 12,3*
	ДАД	70,1 ± 5,3	72,3 ± 4,6	81,2 ± 3,2	89,0 ± 5,8*
Среднее дневное АД (мм рт. ст.)	САД	103 ± 19	122 ± 6,0*	116,0 ± 4,6	121,0 ± 6,3*
	ДАД	69 ± 12,9	77,0 ± 13,0*	78,0 ± 2,5	81,0 ± 2,7*
Среднее ночное АД (мм рт. ст.)	САД	102 ± 5,3	109,0 ± 6,0	108,0 ± 6,4	111,0 ± 8,0
	ДАД	63 ± 5,6	64,0 ± 12,0	68,0 ± 4,4	68,0 ± 4,0
Среднее ЧСС	Сутки	73 ± 10	69,0 ± 4,0	70,0 ± 9,9	69,0 ± 5,5
Индекс времени (%)	САД	0	4,0 ± 5,0	2,5 ± 3,7	8,0 ± 12,0*
	ДАД	2,25 ± 2,8	8,0 ± 13,0	9,3 ± 7,3	10,0 ± 10,0
Вариабельность	САД	8,25 ± 1,37	13,0 ± 3,0	9,4 ± 1,6	8,0 ± 1,8
	ДАД	7,0 ± 1,5	9,0 ± 1,0	8,1 ± 1,5	8,0 ± 1,3
Индекс площади (мм × час) — САД	Сутки	0,36 ± 0,61	8,9 ± 12,3	8,23 ± 10,5	20,8 ± 25,8*
	День	0,01 ± 0,02	2,44 ± 3,5	1,64 ± 2,7	7,46 ± 1,58*
	Ночь	0,35 ± 0,61	6,28 ± 8,4	6,43 ± 8,01	13,22 ± 14,27*
Индекс площади (мм × час) — ДАД	Сутки	1,36 ± 1,68	21,02 ± 26,8*	18,36 ± 19,9	22,6 ± 18,2*
	День	0,51 ± 0,23	9,24 ± 14,6*	7,43 ± 10,99	8,0 ± 10,9
	Ночь	1,63 ± 1,98	11,8 ± 14,16*	10,93 ± 11,6	14,6 ± 8,4

Примечание: * $p < 0,05$, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, n — число пациентов.

и/или диастолического давления, сопровождавшееся неприятными субъективными ощущениями — головная боль, кардиалгии (16), развитие гипертонического криза (2 больных — отмена Диклофенака через 6–14 дней приема), увеличение потребности в приеме антигипертензивных препаратов (6 больных). Среди больных, получавших Найз, не отмечено случаев увеличения потребности в антигипертензивной терапии и значимого изменения уровня АД, так что все 20 больных закончили 3-недельный период лечения. Диклофенак был отменен 8 больным в связи с изменением течения АГ: развитие гипертонического криза (2 пациента) и нарастание уровня АД как систолического, так и диастолического (2 больных), что потребовало увеличения дозы эналаприла у обеих больных; у 2 больных в связи с гастралгиями, у 1 больного из-за диареи; у 1 больной из-за головной боли. Увеличение среднесуточного систолического давления у больных, закончивших лечение Диклофенаком, было статистически достоверным и составило $15,74 \pm 11,0$; к концу лечения Найзом — $1,71 \pm 5,22$ ($p > 0,05$).

Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании В.И. Мазурова и соавт. [37], сравнивших гемодинамические показатели у больных ОА (n = 40), имеющих (23 пациентов) или не имеющих (17 пациентов) сопутствующую АГ, при назначении Найза или Диклофенака на 1 месяц. Через 1 месяц лечения статистически значимых различий в уменьшении боли по ВАШ на фоне приема Найза или Диклофенака не отмечено ($p > 0,05$). Данные средних параметров суточного мониторинга АД представлены

в табл. 3. При назначении Найза больным ОА без АГ (группа 1А) среднее суточное САД и среднее дневное САД и ДАД повышались в пределах нормальных значений без субъективных ощущений. В группе 1Б, получавшей Диклофенак, отмечено более значимое увеличение систолического и диастолического АД, как среднесуточного, так и среднедневного ($p < 0,05$), что сопровождалось ухудшением самочувствия больных, а в одном случае потребовалось назначение гипотензивной терапии.

В группе больных с ОА и АГ, получавших Найз (группа 2А) статистически значимого увеличения уровня АД не было зарегистрировано, а при лечении Диклофенаком (группа 2Б) достоверно увеличились уровень среднесуточного САД ($p < 0,01$), среднедневного САД ($p < 0,05$), при этом индекс площади САД за сутки увеличился более чем в 2 раза ($p < 0,05$), а ДАД — почти в 3 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о стабильности повышения АД в течение суток. Эти изменения АД сопровождались ухудшением самочувствия больных, появлением одышки, отеков нижних конечностей, потребовалась коррекция гипотензивной терапии (увеличение дозы Ренитека или применение комбинированной терапии).

При изучении параметров системной гемодинамики в подгруппах больных, получавших Найз, существенных их изменений выявлено не было. В подгруппе пациентов с исходно нормальным уровнем АД, получавших Диклофенак, отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение общего периферического сопротивления, снижения параметров, отражаю-

щих общую производительность сердца (сердечный индекс, ударный индекс) и существенное увеличение объемов внеклеточной жидкости. Еще более значимая отрицательная динамика показателей системной гемодинамики выявлена у больных с АГ, получавших Диклофенак. При сравнительном исследовании влияния Найза и Диклофенака на функцию эндотелия у больных ОА с АГ было установлено, что прием Найза не влиял на показатели эндотелий-зависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД), тогда как при лечении Диклофенаком были получены статистически значимые ($p < 0,05$) изменения ЭЗВД, ЭНВД и количества десквамированных эндотелиоцитов. Эти данные свидетельствуют, что неселективный ингибитор ЦОГ Диклофенак достоверно ухудшал функцию эндотелия, хотя механизмы такого влияния остаются неясными и требуют дальнейшего изучения [37].

Эти данные еще раз подтверждают, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, к которым относится препарат Найз, положительно влияет на состояние эндотелия сосудов. У больных с риском развития тромбозов эти препараты должны назначаться совместно с низкими дозами Аспирина. Такое сочетание может привести к увеличению частоты осложнений со стороны ЖКТ, поэтому эти больные должны тщательно наблюдаться с эндоскопическим исследованием состояния ЖКТ и мониторингом параметров гемодинамики, проведением профилактических мероприятий.

Отечественными авторами была оценена безопасность применения нимесулида в реальной клинической практике [37] у 322 больных ревматическими заболеваниями, не менее 12 месяцев получавших нимесулиды в дозе 200 мг/сутки, с анализом частоты осложнений со стороны ЖКТ, КВС и печени. Всем больным была проведена эзофагогастродуоденоскопия, оценена динамика АД и биохимических показателей крови. Серьезная патология ЖКТ (кровотечение или перфорация язвы) не развивалась ни у одного больного. Язвы желудка и 12-перстной кишки обнаружены у 13,3% больных, что значительно реже, чем на Диклофенаке (18,1% у 4931 больного, получавшего неселективные НПВП) [43]. Инфаркт миокарда был зафиксирован у 1 мужчины 68 лет с длительным анамнезом ишемической болезни сердца и АГ. Стойко повышенное АД в период госпитализации отмечено у 11,5%. Не было выявлено ни одного случая развития клинических симптомов поражения печени — желтухи, гепатомегалии, симптомов печеночной недостаточности. В 7 случаях (2,2%) у больных РА, получавших еще и метотрексат и лефлуномид, было зарегистрировано повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) более чем в 2 раза.

Таким образом, не получено данных о более высокой токсичности нимесулидов по сравнению с другими НПВП. В этой связи Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, ЕМЕА), обеспечивающее контроль над оборотом лекарственных средств в Европе, рассмотрев данные о переносимости нимесулидов со стороны печени, не нашло оснований для его запрещения (пресс-релиз от 21.09.2007), т. к. гепатотоксичность нимесулида не превышает гепатотоксичности других НПВП, широко используемых в странах Европы.

Препарат Найз является эффективным противовоспалительным препаратом. При лечении больных ОА он имеет дополнительные преимущества, так как в спектре своего механизма действия имеет и ингибицию интерлейкина-1-бета [40], ингибицию апоптоза хондроцитов [41], подавление

активности металлопротеиназ [42], что подтверждает отсутствие у него отрицательного влияния на суставной хрящ. Таким образом, препарат Найз зарекомендовал себя активным безопасным селективным НПВП, при индивидуальной оценке его эффективности количество больных «ответчиков» достигает 93% в сочетании с хорошей переносимостью. ■

Литература

1. *Breivik H., Collett B., Ventafridda V.* et al. // Eur. J. Pain. 2005 [epub ahead of print].
2. *Nuesch E., Dieppe P., Reichembach S.* et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study // BMJ. 2011, 3342: d1165–1173.
3. *Pincus T., Sokka T.* Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Sessions. San Diego, California.
4. *Dougados M., Hawker G., Lohmander S.* et al. OARSI/OMERACT criteria of being considered a candidate for total joint replacement in knee/hip osteoarthritis as an endpoint in clinical trials evaluating potential disease modifying osteoarthritic drugs // J. Rheumatol. 2009; 36: 2097–2099.
5. *Mastbergen S. C., Bijlsma J. W. J., Lafeber F. P. E. G.* Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycan are differently regulated by nitric oxide and prostaglandine-E2 // Ann. Rheum. Dis. 2008, v. 67: 52–58.
6. *Lee Y., Wolfe F., Michaud K.* Patterns of pain medication use among rheumatoid arthritis patients from 2000–2010 // Arthr. Rheum. 2011, 63: 159–160.
7. *Насонов Е. Л., Лазебник Л. Б., Беленков Ю. Н.* и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006, 88 с.
8. *Чичасова Н. В.* Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // РМЖ. 2005, т. 13, № 8, 539–542.
9. *Карамеев А. Е., Коновалова Н. Н., Литовченко А. А.* и др. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России // Клини. мед. 2005, № 5, 33–38.
10. *Garcia-Nieto B., Perez C., Checa A., Gago F.* Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2 // Rheumatology. 1999; 38 (Suppl.): 14–18.
11. *Shan A. A., Murray F. E., Fitzgerald D. J.* The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity // Rheumatology. 1999; 38 (Suppl.): 19–23.
12. *Raicford K.* Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflammopharmacol. 2006, 14: 120–137.
13. *Bennet A.* Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties to inflammatory diseases. In: Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. Ed. Vein J. R., Botting R. M. William Harvey Press, 2001: 524–540.
14. *Armstrong C. P., Blower A. L.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complication of peptic ulceration // Gut. 1987, 28: 527–532.
15. *Singh G., Ramey D. R., Morfield D.* et al. Gastrointestinal tract complications on nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis // Arch. Intern. Med. 1996, 156: 1530–1536.
16. *Matia C., Ciarcia S., Muhindo A., Colluzi F.* Nimesulide. 25 years later // Minerva Med. 2010, 101: 285–293.
17. *Cullen L., Kelly L., Connor S. O., Fitzgerald D. J.* Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 287: 578–582.
18. *Suleyman H., Cardici E., Albayrak A., Halici Z.* Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal drug // Curr. Med. Chem. 2008, 15: 278–283.
19. *Карамеев А. Е.* Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium med. 2011, № 13 (9): 89–95.
20. *Husskisson E. C.* Double-blind randomized, multicenter clinical study to evaluate the efficacy and tolerability of nimesulide vs diclofenac in patients suffering from osteoarthritis // Helsinn. Healthcare. 1997, 36–44.

21. Porto A., Almedia H., Cunha M.J., Macciocchi A. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritis patients // Eur. J. Rheum. Inflamm. 1994, 14: 33–38.
22. Mele G., Memeo A., Mellesi L., Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculo-skeletal diseases // Arch. Med. Internal. 1992, 44: 213–221.
23. Fuseetti G., Magni E., Armandola M.C. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data // Drugs. 1993, 46 (Suppl. 1): 277–280.
24. Conforti A., Leone L., Vidal X. et al. Adverse drug reactions related to use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from northern Italian area // Drug Saf. 2001, 24: 1091–1090.
25. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // Drug Saf. 2004, 27: 411–420.
26. Leone R., Conforti A., Chiotto E. et al. Nimesulide and renal impairment // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999, 55: 151–154.
27. Boelsterli A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity // Drug Saf. 2002, 25, 633–648.
28. Kulkarni S. Safety of nimesulide // Curr. Sci. 2002, 83, 1442–1443.
29. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. 2003, 327, 18–22.
30. Rainsford K.D. Nimesulide actions and uses. BIRKHAUSER, 2005.
31. Карамеев А. Е., Барскова В. Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка // Consilium Med. 2007, № 9: 60–64.
32. Mastberger S.C., Lafeber F.P., Bijlsma J.W. Selective COX-2 inhibition prevents proinflammatory cytokine-induced cartilage damage // Rheumat. 2002, 41: 801–808.
33. Hajjal H.E. L., Marcellis A., Devogelaer J.-P., Manicourt D.-H. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage // J. Rheum. 2003, 30: 2444–2451.
34. Ruoff G. Management of pain in patients with multiple health problems: a guide for the practicing physician // Amer. J. Med. 1998; 105 (1B): 53 S–60 S.
35. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis // Ann. Int. Med. 1994, 121: 289–300.
36. Мареев В. Ю. Опубликовано ООО ОССН по материалам симпозиума конгресса «Человек и лекарство», 2005 год. Адаптировано из: Graham et al. // Lancet. 2005; 365: 475–481.
37. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния найза (нимесулида) и Диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией (В. И. Мазуров, О. В. Побегай, И. В. Мартынов).
38. Чичасова Н. В., Имамединова Г. Р., Насонова Е. Л. Возможности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных с заболеваниями суставов и гипертензией // Научно-практ. ревм. 2004, № 2: 37–40.
39. Карамеев А. Е., Алексеева Л. И., Братыгина Е. А., Аширова Т. Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике // РМЖ. 2009, № 17 (21): 1466–1472.
40. Di Batista J.A., Fahmi H., He Y. et al. Differential regulation of interleukin-1-induced cyclooxygenase-2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblasts // Clin. and Exp. Rheum. 2001, v. 19, № 1 (Suppl. 22), S3–S5.
41. Mikherjee P., Rachita C., Aisen P.S., Pasinetti G.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death // Clin. and Exp. Rheum. 2001, v. 19, № 1 (Suppl. 22): S7–S11.
42. Benett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Exp. Opinion Pharmacother. 2000, 1: 277–286.
43. Карамеев А. Е., Насонова В. А. Развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска // Тер. архив. 2008, № 5: 62–66.



Найз®



Нестероидный
противовоспалительный
препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)




упаковок препарата



Доверие, основанное на опыте



★ Продажи бренда Найз за период
I квартал 2002 – IV квартал 2012.
Количество указано в упаковках.
Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг
розничных продаж ЛС в России.

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru

Реклама. Информация для медицинских и фармацевтических работников



Значение висмута трикалия дицитрата в лечении эрозий верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных на этапе подготовки к операции в условиях искусственного кровообращения

Е. А. Сорокина*, кандидат медицинских наук
Н. А. Морова**, доктор медицинских наук, профессор
А. А. Фокин***, доктор медицинских наук, профессор
В. В. Сафечук*
В. А. Ахмедов**, доктор медицинских наук, профессор
М. В. Мильченко*, кандидат медицинских наук
А. В. Малков*, кандидат медицинских наук

* БУЗ ОО ОКБ, ** ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск
*** ГБОУ ВПО ЧелГМА МЗ РФ, Челябинск

Ключевые слова: гастродуоденальные эрозии, заживление эрозивных изменений, операция на сердце, предоперационная подготовка, препараты висмута, эзофагогастродуоденоскопия.

В соответствии с рекомендациями стран Европейского союза (I–IV Маастрихтские соглашения, 1996–2010 гг.) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки независимо от фазы заболевания (обострение или ремиссия) является абсолютным показанием

для проведения эрадикационной терапии (ЭТ) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1]. В основе лечения используются схемы, способные в контролируемых исследованиях уничтожить бактерию *H. pylori*, как минимум, в 80% случаев [2]. В соответствии с вышеназванными международными рекомендациями, пациентам назначаются семидневные или четырнадцатидневные схемы лечения, предусматривающие применение ингибитора протонной помпы, амоксицил-

лина и кларитромицина, в качестве терапии 1-й линии [3]. В качестве терапии 2-й линии традиционно используются схемы, включающие применение, кроме ингибитора протонной помпы, соли висмута, тетрациклина, фуразолидона (в ряде стран с низкой резистентностью к бензимидазолам — метронидазола) [4].

Российские стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* забо-

Таблица 1

Патологические изменения слизистой верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, отмечаемые при эндоскопическом исследовании

Отделы желудочно-кишечного тракта	Характеристики	Кол-во пациентов, абс. (%)	
		1-я группа	2-я группа
Пищевод	Признаки воспаления слизистой пищевода (гиперемия, отек)	9 (29)	9 (45)
	Недостаточность кардии	8 (26)	11 (55)
	Эрозии	1 (3)	2 (10)
	Другие изменения	0 (0)	0 (0)
Желудок	Признаки воспаления слизистой желудка (гиперемия, отек, усиление сосудистого рисунка): преимущественно в антральном отделе в теле и антральном отделе	31 (100) 9 (29) 22 (71)	20 (100) 3 (15) 18 (90)
	Признаки дуоденогастрального рефлюкса, недостаточность привратника, наличие желчи в желудке	2 (6)	1 (5)
	Эндоскопические признаки атрофии (истончение, бледность слизистой, снижение складок по высоте)	2 (6)	4 (20)
	Очаговая гиперплазия слизистой	2 (6)	4 (20)
	Эрозии	29 (94)	16 (80)
	Другие изменения: рубцовая деформация полипы желудка	1 (3) 2 (6)	0 (0) 1 (5)
	Двенадцатиперстная кишка	Признаки воспаления слизистой двенадцатиперстной кишки	25 (81)
Эрозии		12 (39)	8 (40)
Другие патологические изменения: рубцовая деформация луковицы		6 (19)	4 (20)

Примечание: * различия между 1-й и 2-й группами статистически не значимы по критерию χ^2 .

Таблица 2

Характеристика эрозивного поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов 1-й и 2-й групп

Характеристики		Кол-во пациентов, абс. (%)	
		1-я группа	2-я группа
Количество эрозий	Единичные	12 (39)	5 (25)
	Множественные	19 (61)	15 (75)
Вариант поражения	Острые	20 (65)	13 (65)
	Хронические	11 (35)	7 (35)
Локализация	Только в желудке	19 (61)	12 (60)
	Только в двенадцатиперстной кишке	2 (6)	4 (20)
	В желудке и двенадцатиперстной кишке	10 (32)	4 (20)

Примечание: * различия между 1-й и 2-й группами статистически не значимы по критерию χ^2 .

Таблица 3

Частота эпителизации гастродуоденальных эрозий на 10-й и 14-й день от начала лечения в зависимости от наличия или отсутствия в схеме терапии препарата висмута

Группы	ИПП ± ЗТ, абс. (%)		ИПП + В ± ЗТ, абс. (%)	
	10-й день n = 31	14-й день n = 31	10-й день n = 20	14-й день n = 20
Значения	17 (55,0)*	19 (61,3)**	18 (90,0)*	19 (95,0)**

Примечание: * различия между группами «10-й день» значимы при $\chi = 5,443$, $p = 0,02$. ** различия между группами «14-й день» значимы при $\chi = 5,61$, $p = 0,018$.

леваний (рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, Четвертое московское соглашение) [5, 6] включают наряду с классическими несколько вариантов схем эрадикации 1-й линии (замена кларитромицина на джозамицин или нифурател;

добавление четвертым препаратом висмута трикалия дицитрата или замена на него ингибитора протонной помпы), а также схемы терапии 2-й линии (варианты замены тетрациклина и фуразолидона на амоксициллин или рифаксимин). Согласно национальным клиническим рекомендациям [6], добавление к стандартной

тройной терапии (ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки) висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день является мерой, позволяющей увеличить эффективность стандартной тройной терапии [6].

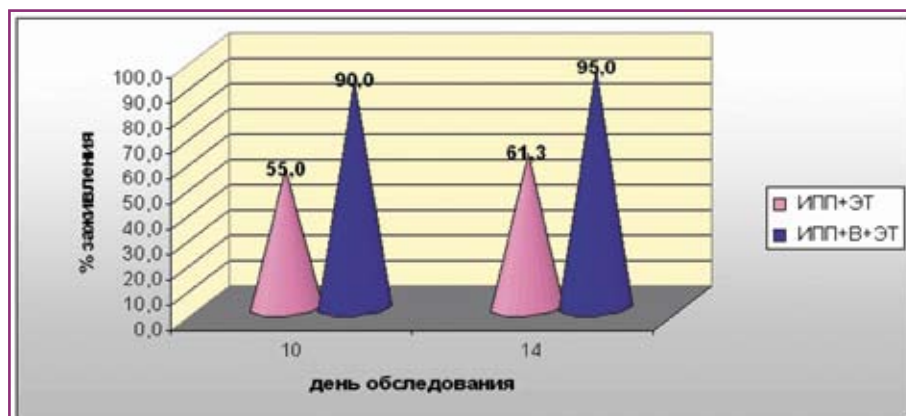


Рис. Частота эпителизации гастродуоденальных эрозий в зависимости от наличия или отсутствия в схеме терапии препарата висмута

Важным аспектом лечения кардиохирургических больных, имеющих эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны, является срок эпителизации эрозий и язв, поскольку длительная подготовка к операции на сердце, особенно в условиях стационара, является дорогостоящей. Кроме того, в некоторых случаях существует возможность прогрессирования коронарной недостаточности с развитием острых форм ишемической болезни сердца, развитие которых негативно влияет на прогноз для жизни.

В связи с изложенным мы изучили возможность применения препаратов висмута, обладающих антихеликобактерным и цитопротективным действием для сокращения времени эпителизации гастродуоденальных эрозий (пациенты с наличием язв не включались в этот этап исследования ввиду большой вариабельности размеров и глубины деструкции слизистой оболочки).

Целью настоящего исследования было оценить возможность влияния препаратов висмута на сроки эпителизации гастродуоденальных эрозий у кардиохирургических больных, получающих ИПП и ЭТ 1-й линии, а также фармакоэкономическую эффективность предложенной схемы лечения у исследуемой категории пациентов.

Материалы исследования

В исследование включен 51 пациент (37 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 39 до 71 лет (средний возраст $54,6 \pm 9,3$ года ($M \pm \sigma$)) с эрозиями желудка или двенадцатиперстной кишки, которые находились в стационаре ввиду предстоящего кардиохирургического вмешательства с использованием искусственного кровообращения.

Больные были разделены на две группы.

Пациенты первой группы (31 человек) получали ИПП омепразол (Омез) в дозе 20 мг 2 раза в сутки) и, при наличии показаний, семидневную тройную ЭТ первой линии (ИПП ± ЭТ). Эрадикация *H. pylori* была назначена 17 пациентам, у которых данная бактерия была выявлена с помощью быстрого уреазного теста и морфологического исследования с окраской по Романовскому–Гимзе.

Пациенты второй группы (20 человек) получали ИПП (Омез в дозе 20 мг 2 раза в сутки), висмута трикалия дицитрат (В) (Де-Нол в дозе 120 мг 4 раза в сутки) и, при наличии показаний, семидневную ЭТ первой линии (ИПП + В ± ЭТ). Антихеликобактерная терапия была проведена 11 пациентам с верифицированной инфекцией *H. pylori*.

В схеме эрадикации пациентам обеих групп назначались амоксициллин (Флемоксин Солютаб по 500 мг 4 раза в сутки) и кларитромицин (Фромилид 500 мг 2 раза в сутки).

На 10-й и 14-й день от начала терапии проводилась эзофагогастродуоденоскопия, и в двух выделенных группах сравнивалась частота эпителизации эрозий.

Данные, характеризующие особенности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, полученные при эзофагогастродуоденоскопии, представлены в табл. 1 и 2. При этом достоверных различий между группами отмечено не было.

Результаты исследования

Динамическое обследование пациентов на фоне лечения позволило установить, что во 2-й группе при контрольной эзофагогастродуоденоскопии эпи-

телизация эрозий происходила в более ранние сроки и в большем числе клинических наблюдений. Полученные данные представлены в табл. 3, проиллюстрированы диаграммой на рис.

Таким образом, представленные результаты демонстрируют клиническую эффективность использования висмута трикалия дицитрата у кардиохирургических пациентов, выражающуюся в более высокой частоте эпителизации эрозий при применении данного препарата, через 10 дней на 35% и через 14 дней на 33,7%. Это позволяет сократить сроки проведения контрольной эзофагогастродуоденоскопии на 4 дня у 90% больных. Добавление препарата висмута к ЭТ первой линии, включающей ИПП, кларитромицин и амоксициллин, согласуется с Российскими стандартами диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний [5, 6].

Экономическая эффективность применения висмута трикалия дицитрата определялась как отношение затрат на лечение за период времени до проведения контрольной эзофагогастродуоденоскопии к эффективности терапии в расчете на одного пациента [7].

$$K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff},$$

где K_{eff} — коэффициент затратной эффективности, Cost — затраты, Eff — эффективность проводимых профилактических мероприятий.

Затраты для каждой группы включали сумму стоимости лекарственных препаратов и проведения первого контрольного эндоскопического исследования, т. е. непосредственно прямые затраты. Стоимость препаратов, которая учитывалась в затратах, была получена из источника сети Internet <http://www.med.sgg.ru>, где изложены данные об оптовых ценах (со склада в г. Москве) на все фармацевтические препараты, разрешенные к применению на территории Российской Федерации (данные от 10.06.2012 г.):

- Омез («Д-р Реддис Лабораториз») — 30 капсул по 20 мг — 161,68 руб. (стоимость лечения в день одного пациента при двукратном приеме по 20 мг 10,76 руб.);
- Де-Нол («Астеллас») — 112 таблеток (120 мг) — 975,0 руб. (стоимость лечения в день одного пациента при четырехкратном приеме по 120 мг 45,58 руб.).

При этом затраты на ЭТ не учитывались в исследовании, поскольку были сопоставимы во всех группах.

Де-Нол®

висмута трикалия дицитрат

На правах рекламы

RUS/DEN/10.2012/Pre100/062



НА ЗАЩИТЕ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- Компонент эрадикационной терапии *H. pylori* первой линии^{1,2}
- Патогенетическое лечение гастритов и пептических язв^{3,4}
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи⁵

(1) Коллектив авторов. Эксперимент и клин гастроэнтерол 2010;5:113–118.

(2) Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Gut 2012;61(5):646–664.

(3) Аруин Л.И. Эксперимент и клин гастроэнтерол 2006;5:40–49.

(4) Маев И.В., Голубев Н.Н. РМЖ, Болезни органов пищеварения 2010;18(28):1702–1706.

(5) Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. РМЖ, Болезни органов пищеварения 2006;8(2):78–81.

Стоимость диагностической эзофагогастродуоденоскопии по калькуляции Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» (2012 г.) составляла 800 руб.

Вычисление коэффициентов затратной эффективности в группах позволило получить следующие данные:

- ИПП ± ЭТ (10 дней): $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff} = (\text{стоимость Омеза } 40 \text{ мг в сутки} \times 10 \text{ дней} + \text{стоимость ФГДС})/0,55 = (10,76 \times 10 + 800)/0,55 = 1650.$
- ИПП ± ЭТ (14 дней): $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff} = (\text{стоимость Омеза } 40 \text{ мг в сутки} \times 14 \text{ дней} + \text{стоимость ФГДС})/0,613 = (10,76 \times 14 + 800)/0,613 = 1631.$
- ИПП + В ± ЭТ (10 дней): $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff} = (\text{стоимость Омеза } 40 \text{ мг в сутки и Де-Нола } 480 \text{ мг в сутки} \times 10 \text{ дней} + \text{стоимость проведения фиброгастродуоденоскопии})/0,90 = ((10,76+45,58) \times 10 + 800)/0,90 = 1395.$
- ИПП + В ± ЭТ (14 дней): $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff} = (\text{стоимость Омеза } 40 \text{ мг в сутки и Де-Нола } 480 \text{ мг в сутки} \times 14 \text{ дней} + \text{стоимость ФГДС})/0,95 = ((10,76+45,58) \times 14 + 800)/0,95 = 1514.$

Представленные данные показывают, что наименьшая затратная эффективность получена при проведении контрольного эндоскопического исследования на 10-й день лечения у больных, получающих в составе комплексной терапии препарат висмута. При этом у пациентов, получающих лечение без препарата висмута, экономически более выгодным было проведение эзофагогастродуоденоскопии на 14-й день лечения.

В своих предыдущих исследованиях мы рассматривали целесообразность применения висмута трикалия дицитрата в послеоперационном периоде [8]. Особенностью назначения препарата является появление темного стула на фоне лечения, в связи с чем это может вызвать трудности в диагностике желудочно-кишечных кровотечений в послеоперационном периоде, когда имеется послеоперационная анемия, изменения гемодинамики после кардиохирургического вмешательства, назначены анальгетики для борьбы с послеоперационной болью, удален назогастральный зонд. Тем не менее, существует целесообразность назначения этого препарата при возобновлении энтерального питания у больных в случае назначения в послеоперационном периоде кардиотонических средств (адрено-

миметиков), поскольку эта группа пациентов имеет повышенный риск формирования гастродуоденальных эрозий даже при эффективном использовании антисекреторных препаратов с достижением целевых значений pH желудочного содержимого 4,0 [8].

Таким образом, в нашей работе проиллюстрирована целесообразность добавления висмута трикалия дицитрата в схемы лечения пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны. Применение Де-Нола позволяет сократить сроки заживления эрозивных изменений слизистой оболочки, время предоперационной подготовки больных и является экономически обоснованным. Полученные результаты, вероятно, определяются противовоспалительным, вяжущим, обволакивающим эффектами препарата, а также его бактерицидным действием в отношении *H. pylori*. Цитопротективные и пленкообразующие свойства препарата реализуются особенно эффективно у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку в генезе формирования эрозий гастродуоденальной зоны у них, наряду с влиянием инфекционного фактора, приема нестероидных противовоспалительных препаратов, имеет значение гипоксия, обусловленная сердечной недостаточностью, атеросклеротическим поражением сосудов, кровоснабжающих верхний отдел желудочно-кишечного тракта. Сокращение сроков эпителизации гастродуоденальных эрозий особенно значимо в отношении пациентов с высоким функциональным классом стенокардии, тяжелой сердечной недостаточностью, когда выполнение операции на сердце в более отдаленные сроки может отрицательно повлиять на прогноз для жизни пациента, амбулаторное лечение эрозий на этапе предоперационной подготовки увеличивает сердечно-сосудистый риск для больного. Сокращение сроков пребывания в стационаре также является значимым фактором, увеличивающим доступность кардиохирургической помощи и ее фармакоэкономическую эффективность.

Выводы

Использование висмута трикалия дицитрата для лечения эрозий гастродуоденальной зоны у кардиохирургических пациентов клинически эффек-

тивно, что выражается в увеличении частоты их заживления, сокращении сроков проведения контрольной эзофагогастродуоденоскопии с 14-го до 10-го дня у 90% больных, уменьшении сроков подготовки к операции на сердце. Фармакоэкономически обосновано использование ИПП, ЭТ первой линии и висмута трикалия дицитрата у данной категории больных с проведением контрольного эндоскопического исследования на 10-й день от начала терапии. ■

Литература

1. Ивашкин В. Т., Исаков В. А. Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеланий, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001. Т. 11. № 3. С. 77–84.
2. Соколова Г. Н., Потапова В. Б., Комаров Б. Д. Прогнозирование заживления язв желудка // Эксп. и клин. гастроэнтерол. 2003. № 5. С. 173.
3. Yang K. C., Wang G. M., Chen J. H., Lee S. C. Comparison of rabeprazole — based four- and seven — day triple therapy and omeprazole — based seven — day triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer // J. Formos. Med. Assoc. 2003. Vol. 102. № 12. P. 857–862.
4. Исаков В. А. Фармакоэкономика и антихеликобактерная терапия // Эксп. и клин. гастроэнтерол. 2004. № 1 А. С. 61–68.
5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение): Методические рекомендации № 37 Департамента здравоохранения города Москвы. М.: ЦНИИГ, 2010. 12 с.
6. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шентулин А. А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. № 1. С. 87–89.
7. Авксентьева М. В. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2008. 778 с.
8. Сорокина Е. А., Фокин А. А., Ахмедов В. А. и соавт. Значение pH и тканевой гипоксии в формировании изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при проведении оперативных вмешательств в условиях искусственного кровообращения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 5. С. 14–21.

Фармакоэкономическое обоснование применения теллапревира в комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом и компенсированным циррозом печени в условиях Российской Федерации

Н. А. Якушечкина*

Н. Д. Юшук**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

О. О. Знойко**, доктор медицинских наук, профессор

К. Р. Дудина**, доктор медицинских наук

Н. Х. Сафиуллина**, кандидат медицинских наук

П. А. Белый**, кандидат медицинских наук

Е. А. Луговских**

*ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ,

**ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: вирусный гепатит С, хронический гепатит С, ингибиторы протеазы, пегилированные интерфероны, рибавирин, устойчивый вирусологический ответ, одноступенчатая схема терапии, двухступенчатая схема терапии, затраты, эффективность.

Гепатит С (ГС) — вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбудителя, вируса гепатита С (ВГС), характеризующийся высокой (50–80% случаев) частотой формирования хронических форм болезни и риском последующего развития у части больных фибротических изменений печеночной ткани вплоть до цирроза печени (ЦП), а также гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 30]. Через 10 лет от момента инфицирования ЦП формируется у 5–10% больных хроническим гепатитом С (ХГС), а через 20–30 лет — уже у 20–25% пациентов. Риск развития ГЦК у пациентов с ВГС-инфекцией в 17 раз выше, чем в общей популяции, и через 20 лет с момента инфицирования ГЦК регистрируется у 4% больных ХГС [2–4].

ГС представляет собой значимую медико-социальную проблему во многих странах мира, в том числе и в нашей стране, где за весь период официальной регистрации больных ГС в РФ выявлено суммарно более 500 тыс. больных ХГС и 1,8 млн носителей ВГС [28]. Увеличивающиеся темпы распространения инфекции среди населения, преимуще-

ственно молодого возраста (до 30 лет) [29], накопление в популяции числа больных с длительным сроком инфицирования (более 10–20 лет) и растущие риски развития у них неблагоприятных исходов, ограниченный доступ к противовирусной терапии (ПВТ) и ее недостаточная эффективность, особенно при первом генотипе ГС, приводят к росту инвалидизации больных в трудоспособном возрасте вследствие неблагоприятных исходов ХГС — ЦП и ГЦК. Это сопряжено с высокими медицинскими и социальными затратами и наносит значительный ущерб экономике страны.

Так, данные исследования экономического бремени ГС в РФ показывают, что его величина в 2010 г. по минимальным оценкам составила более 48 млрд руб. Только на лечение заболеваний в исходе ХГС и связанные с ними выплаты по инвалидности государство затратило более 22 млрд руб. [5]. Ежегодные прямые медицинские затраты в расчете на больного существенно возрастают по мере прогрессирования заболевания — от 27 263 руб. на пациента с фиброзом 2–3 степени по классификации METAVIR до 210 292 руб. на пациента с декомпенсированным ЦП. Помимо медицинских затрат, государство несет значительные потери по причине инвалидизации больных ЦП и ГЦК в исходе ХГС (выплаты социальных пособий по инвалидности) и недо-

Контактная информация об авторах для переписки:
mrsyana80@gmail.com

Таблица 1

Распределение пациентов исследования ILLUMINATE по подгруппам

Характеристика группы	Число пациентов в группе	Доля от общего числа пациентов/от числа пациентов в группе, %
Общее число больных F-F4	149	100
Общее число больных F3	88	59,06/0
Общее число больных с F4	61	40,94/0
Число больных с F3 п-БВО	41	27,52/46,60
Число больных с F4 п-БВО	30	20,13/49,20
Число больных с F3 без п-БВО	47	31,54/53,40
Число больных с F4 без п-БВО	31	20,81/50,80
Общее число больных УВО с F3	64	42,95/72,73
Общее число больных УВО с F4	30	20,13/49,18
Число больных УВО с F3 п-БВО	37	24,83/90,24
Число больных УВО с F3 без п-БВО	27	18,12/57,45
Число больных УВО с F4 п-БВО	23	15,44/76,67
Число больных УВО с F4 без п-БВО	7	4,70/22,58

полученного валового внутреннего продукта (ВВП), которые в 2010 г. составили в этой группе больных более 480 тыс. руб. на 1 человека. При сохранении темпов роста заболеваемости ХГС затраты государства, связанные с неблагоприятными исходами, будут только увеличиваться.

В условиях отсутствия вакцины против ГС особую важность приобретает повышение охвата больных ХГС существующими методами ПВТ в рамках программ государственного лекарственного обеспечения и внедрение в клиническую практику высокоэффективных препаратов новых классов, таких как ингибиторы протеазы. Своевременно начатое успешное лечение ХГС является одним из главных путей сокращения масштабов проблемы ГС и его последствий в РФ, так как позволяет остановить дальнейшее прогрессирование заболевания в ЦП и ГЦК и предотвратить дальнейшее распространение вируса.

Цель современной терапии ГС — эрадикация ВГС из организма человека. Принятым критерием эффективности лечения ГС является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), то есть отсутствия определяемой современными средствами РНК ВГС в сыворотке крови пациента в течение 6 месяцев после полного окончания курса ПВТ [6]. У пациентов с формированием УВО фиброз печени не прогрессирует, при наличии у них ЦП не развивается хроническая печеночная недостаточность, значительно снижается риск развития ГЦК [7–15].

С учетом результатов исследования бремени ГС в РФ и данных о возможности изменения естественного течения ГС путем прерывания патологической цепи перехода от гепатита к тяжелому фиброзу, а затем с более высокой скоростью к ЦП [16–19], больные с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) и компенсированным ЦП (класс А по классификации Чайлда–Пью) являются целевыми группами для применения современной тройной схемы ПВТ. Их излечение предупредит дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие смертельных осложнений. Это в краткосрочной перспективе позволит предотвратить значительные ежегодные затраты системы здравоохранения на пациентов с компенсированным ЦП, декомпенсированным ЦП и ГЦК.

До недавнего времени возможности успешного лечения этой группы больных стандартной двойной схемой терапии

ХГС с применением пегилированных интерферонов (Пег-ИФН) и рибавирина были ограничены ее малой эффективностью, так как стадия фиброза является независимым предиктором уменьшения частоты достижения УВО. По данным одного из самых крупных исследований применения пегилированных интерферонов IDEAL эффективность этиотропной терапии у больных с выраженным фиброзом печени и компенсированным ЦП, инфицированных генотипом 1 ВГС, составляет всего 20,7% для комбинации Пег-ИФН- α -2b с рибавирином и 23,6% для комбинации Пег-ИФН- α -2a с рибавирином в стандартных дозах [20]. Общая эффективность ПВТ у всех групп больных ХГС составила около 40%. Необходимо учитывать, что доминирующим в РФ является именно 1-й генотип ВГС, который особенно трудно поддается противовирусной терапии [28].

С появлением в 2012 г. на российском фармацевтическом рынке препарата теллапревир новой фармакологической группы (ингибиторы протеазы ВГС) возможности терапии для больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, существенно расширились. По данным регистрационных исследований эффективность лечения теллапревиром в сочетании с пегилированными интерферонами и рибавирином у больных ХГС 1-го генотипа возрастает до 62–95% [21–22].

В развитых странах мира комбинация пегилированного интерферона и рибавирина с ингибиторами протеазы ВГС является стандартом лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с выраженным фиброзом печени и ЦП в стадии компенсации [23–25]. В России, учитывая ограниченность выделяемых на здравоохранение ресурсов, для ранее нелеченных пациентов этой группы можно рассматривать, по меньшей мере, два альтернативных пути терапии: пациенты получают тройную терапию (теллапревир в комбинации с пегилированными интерферонами и рибавирином) — одноступенчатая схема, либо они сначала получают двойную терапию пегилированными интерферонами и рибавирином, а затем пациенты с неудачей лечения (больные с рецидивом или полным или частичным отсутствием ответа на лечение) получают тройную терапию — двухступенчатая схема.

Целью настоящего исследования была фармакоэкономическая оценка применения теллапревира в различных схемах терапии больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) или циррозом печени в стадии компенсации (класс А по Чайлду–Пью), ранее не получавших ПВТ.

Материалы и методы исследования

Одноступенчатая схема терапии

Данная стратегия подразумевает, что все больные выбранной целевой группы получают теллапревир в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином в стандартных дозах в первой линии терапии. Для оценки затрат использовались показатели эффективности данной схемы по результатам исследования ILLUMINATE [22]. Выбор исследования определяется участием в нем большого количества пациентов целевой группы и возможностью точно описать эффективность и продолжительность терапии для различных ее подгрупп. В исследование было включено 149 больных — 88 пациентов с фиброзом печени третьей стадии (F3 по METAVIR) и 61 с ЦП класса А по Чайлду–Пью. При описании параметров эффективности учитывались все пациенты, получившие хотя бы одну дозу лекарственных препаратов в исследовании, что объ-

активно приближает эффективность препаратов к реальной практике. Все пациенты вначале получали тройную терапию указанными препаратами в стандартных дозах в течение 12 недель. На 20-й неделе пациенты с продолженным быстрым вирусологическим ответом (п-БВО), что означало отсутствие определяемой РНК ВГС на 4-й и 12-й неделях терапии, были рандомизированы на две группы: с продолжительностью дальнейшей терапии пегилированными интерферонами и рибавирином в течение 4 или 28 недель. Пациенты, не достигшие п-БВО, получали двойную терапию еще 28 недель. Таким образом, общая длительность терапии составляла 24 недели у достигших п-БВО пациентов или 48 недель — у не достигших п-БВО. Из 149 человек 36 завершили исследование ранее 20 недель, но при оценке эффективности эти больные отнесены к группе не достигших п-БВО, то есть были включены в оценку общей эффективности. Распределение пациентов в исследовании по подгруппам отражено в табл. 1.

В исследовании было показано, что эффективность терапии больных с выраженным фиброзом (F3) с п-БВО не имела статистически значимых отличий в группах с общей продолжительностью лечения 24 недели или 48 недель и составила 95% и 86% соответственно. Как видно из табл. 1, доля пациентов с F3, достигших п-БВО, составила 27,5% от общего числа пациентов. В соответствии с выводами исследования эта доля может получать терапию продолжительностью 24 недели без ущерба для ее эффективности — 12 недель тройную и далее 12 недель — двойную терапию. Для расчетов использовалась эффективность терапии у данной группы 95%, что соответствует значению эффективности в исследовании ILLUMINATE при продолжительности терапии 24 недели.

В то же время в исследовании было показано, что больные с ЦП класса А вне зависимости от достижения п-БВО должны получать терапию суммарной продолжительностью 48 недель, так как в исследовании эти больные при продолжительности лечения 24 недели достигли УВО в 67% случаев, а при продолжительности лечения 48 недель — в 92%. Далее при расчетах для этой группы использовалось значение эффективности — 92%.

Из табл. 1 видно, что среди больных, не достигших п-БВО, эффективность по критерию достижения УВО составила 57,45% для пациентов с F3 и 22,58% — для пациентов с ЦП класса А. Общая продолжительность лечения у этих двух подгрупп больных составляла 48 недель.

Общая эффективность по критерию достижения УВО для всех пациентов для одноступенчатой схемы рассчитывается по формуле:

$$\begin{aligned} & ((\text{эффективность для пациентов F3 с п-БВО} \times \text{число пациентов F3 с п-БВО}) + \\ & (\text{эффективность для пациентов F3 без п-БВО} \times \text{число пациентов F3 без п-БВО}) + \\ & (\text{эффективность для пациентов ЦП класса А с п-БВО} \times \text{число пациентов ЦП класса А с п-БВО}) + \\ & (\text{эффективность для пациентов ЦП класса А без п-БВО} \times \text{число пациентов ЦП класса А без п-БВО})) / \text{общее число} \\ & \text{пациентов в исследовании} = \\ & (0,95 \times 41 + 0,5745 \times 47 + 0,92 \times 30 + 0,2258 \times 31) / 149 = 0,672 \end{aligned}$$

Таким образом, для дальнейших расчетов эффективность одноступенчатой схемы терапии принималась равной 67,2%, доля больных с суммарной продолжительностью терапии 24 недели — 27,5% (пациенты с F3 и п-БВО), 48 недель — 72,5%.

Двухступенчатая схема терапии

Данная стратегия подразумевает, что больные сначала получают терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, а затем все пациенты с неудачной терапией (больные с рецидивом, а также различные группы пациентов, не достигших УВО) получают тройную терапию. Параметры эффективности первой линии терапии основаны на данных исследования IDEAL, а второй линии — на данных исследования REALIZE [20, 26].

Целью исследования IDEAL было оценить эффективность двух пегилированных интерферонов Пег-ИФН- α -2b и Пег-ИФН- α -2a в стандартных дозах и низких дозах Пег-ИФН- α -2b в комбинации с рибавирином у ранее нелеченных пациентов с ВГС 1-го генотипа. В данной работе использованы выборочные результаты исследования для группы пациентов с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду–Пью ($n = 221$), получавших указанные комбинации препаратов в стандартных дозах. Длительность терапии составляла 48 недель. Эффективность по критерию достижения УВО составила 20,7% для комбинации Пег-ИФН- α -2b с рибавирином и 23,6% для комбинации Пег-ИФН- α -2a с рибавирином в стандартных дозах. В группах Пег-ИФН- α -2b и Пег-ИФН- α -2a было 111 и 110 пациентов соответственно, и средняя эффективность для всех больных составила 22,17%. В исследовании нет данных о частоте рецидивов в группе больных с фиброзом печени F3 и ЦП, поэтому в дальнейшем она будет приниматься равной общей частоте рецидивов в исследовании для групп со стандартными дозами — 27,84%.

Таким образом, по причине неэффективности первой линии терапии на вторую линию перейдет 77,83% пациентов, а доля больных с рецидивом среди них составит 35,8%.

Целью исследования REALIZE была оценка эффективности применения тройной терапии теллапревира с пегилированными интерферонами и рибавирином у различных групп больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с предшествующим неудачным лечением двойной терапией. В данной работе использованы выборочные результаты исследования для группы пациентов с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду–Пью. При этом также, как и для исследования IDEAL, используются данные эффективности по объединенной группе. Для больных с предыдущим рецидивом она составила по критерию достижения УВО 84,4%, для всех остальных больных — 35,3%. Продолжительность курса терапии для всех больных составляла 48 недель. Общая эффективность выбранной группы пациентов с учетом их распределения по исследованию IDEAL и эффективностью у данных групп по исследованию REALIZE рассчитывалась следующим образом:

(доля больных с рецидивом в IDEAL/общая доля не ответивших в IDEAL) \times эффективность для больных с рецидивом в REALIZE +

$$\begin{aligned} & (1 - (\text{доля больных с рецидивом в IDEAL/общая доля} \\ & \text{не ответивших в IDEAL})) \times \text{эффективность для больных} \\ & \text{с нулевым и частичным ответом в REALIZE} = \\ & (0,278/0,7783) \times 84,4\% + (1 - (0,278/0,7783)) \times 35,3\% = 52,9\% \end{aligned}$$

Таким образом, эффективность тройной терапии выбранной группы пациентов с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду–Пью, неудачно лечившихся в исследовании IDEAL, для целей настоящего исследования принималась равной 52,9%.

Таблица 2

Сводные параметры одно- и двухступенчатой схем терапии			
Схемы терапии	Доля пациентов с продолжительностью лечения 24 нед, %	Доля пациентов с рецидивом (для второй линии — на начало терапии), %	Эффективность, %
Одноступенчатая схема	27,5	—	67,2
Двухступенчатая схема:			
общие показатели	—	—	63,3
первая линия	—	27,8	22,17
вторая линия	—	35,8	52,9

Таблица 3

Цены на лекарственные препараты			
Препарат	Производитель	Цена по Реестру, предельная без НДС, руб.	Предельная цена оптового звена с НДС (Москва), руб.
Пегасис 180 Ед № 1	«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария	8 733,32	10 567,32
ПегИнtron 120 Ед № 1	«Шеринг-Плау Лтд», Сингапур Бранч	9 795,14	11 852,12
Рибавирин, 200 мг (1 таб.)	«Шеринг-Плау Продактс», Пуэрто-Рико	32,15	38,90
Телапревир 375 мг (1 таб.)	«Янссен-Силаг С.п.А.», Италия	—	2 852,14

Таблица 4

Стоимость курсов терапии		
Схема терапии	Продолжительность курса терапии, нед	Стоимость курса терапии, руб.
Пегасис 180 Ед/нед + рибавирин 1200 мг/сут	24	292 827
Пегасис 180 Ед/нед + рибавирин 1200 мг/сут	48	585 654
ПегИнtron 120 Ед/нед + рибавирин 1000 мг/сут	24	317 127
ПегИнtron 120 Ед/нед + рибавирин 1000 мг/сут	48	634 254
Пегилированный интерферон + рибавирин	24	304 977
Пегилированный интерферон + рибавирин	48	609 954
Телапревир 2250 мг/сут	12	1 437 480
Телапревир + пегилированный интерферон + рибавирин	24	1 742 457
Телапревир + пегилированный интерферон + рибавирин	48	2 047 434

В табл. 2 суммированы параметры одно- и двухступенчатой схем терапии, которые использовались при проведении фармакоэкономического анализа.

При проведении фармакоэкономического анализа использован метод «затраты/эффективность» [27]. При расчете затрат учитывались только прямые медицинские затраты на ПВТ. В качестве параметра эффективности использовалось количество пациентов, достигших УВО. Рассчитаны значения затрат на достижение УВО в расчете на 1 пациента, а также коэффициент приращения затрат по формуле:

$$(\text{затраты } 1 - \text{затраты } 2) /$$

$$(\text{эффективность } 1 - \text{эффективность } 2),$$

где затраты 1, 2 — затраты на каждую стратегию терапии, эффективность 1, 2 — эффективности каждой стратегии терапии.

Все расчеты выполнены в ценах 2013 г., для наглядности представления результатов анализ проводился в расчете на 100 человек в каждой из сравниваемых групп.

При расчетах использованы цены препаратов по данным Государственного реестра предельных отпускных цен по состоянию на 27.03.2013 с учетом НДС (10%) и предельной оптовой надбавки по г. Москва (10%). Цена препарата теллапревир рассчитана на основании прайс-листа компании-производителя и предельной оптовой надбавки по г. Москва с учетом НДС. При определении суточных и недельных доз пегилированных интерферонов и рибавирина расчеты велись из среднего веса пациента 80 кг и учитывали российские рекомендации — доза ПегИнтрона определяется из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела/нед. Доза рибавирина также зависит от массы тела: менее 65 кг —

800 мг/сут, 65–85 кг — 1000 мг/сут, 86–105 кг — 1200 мг/сут, более 105 кг — 1400 мг/сут. Доза Пегасиса является фиксированной — 180 мкг/нед. При этом доза рибавирина составляет 1000 мг/сут для пациентов с массой тела до 75 кг и 1200 мг/сут при ее величине более 75 кг [30].

В табл. 3 представлены цены на лекарственные препараты. Для пегилированных интерферонов выбраны формы выпуска в соответствии с дозами по российским рекомендациям выбранному весу больных. Пегилированные интерфероны представлены на российском рынке только оригинальными препаратами, что определило однозначность представленных производителей. Препараты рибавирина в Государственном реестре цен представлены четырьмя фирмами-производителями во множестве форм выпуска. Цены в расчете на таблетку 200 мг варьируются в широком диапазоне от 9,9 руб. до 82 руб. без НДС. В исследовании используется цена препарата Ребетол («Шеринг-Плау Продактс», Пуэрто-Рико).

В табл. 4 представлены данные о стоимости курсов изучаемых препаратов в зависимости от продолжительности и схемы лечения.

В табл. 4 приведены стоимости курсов терапии. При расчетах делалось допущение, что доли схем с Пегасисом и ПегИнтроном на рынке одинаковы и использовалась средняя стоимость двух схем.

Результаты исследования

В табл. 5 представлены результаты фармакоэкономической оценки одно- и двухступенчатой схем терапии больных ГС с выраженным фиброзом печени и компенсированным

Для пациентов с хроническим гепатитом С,
вызванным вирусом генотипа 1

ИНСИВО: СИЛА СВОБОДЫ

- Тройная терапия с ИНСИВО приводит к быстрому и выраженному снижению вирусной нагрузки¹
- Тройная терапия с ИНСИВО обеспечивает более высокую частоту излечения, чем двойная терапия с ПЕГ-ИФН/РБВ у всех категорий пациентов, вне зависимости от предшествующего ответа на терапию: до 79% ранее не леченных пациентов и до 84% пациентов, прежде не ответивших на терапию³⁻⁴
- ИНСИВО в составе тройной терапии назначается фиксированно 12 недель у всех категорий пациентов²
- Тройная схема терапии с ИНСИВО позволяет сократить общую продолжительность лечения до 24 недель у большинства пациентов²⁻³
- Тройная схема терапии с включением ИНСИВО высокоэффективна даже у пациентов со значимыми стадиями фиброза, включая компенсированный цирроз: до 71% пациентов с циррозом достигают УВО
- ИНСИВО имеет хорошо изученный профиль безопасности⁵⁻⁶



Перед назначением внимательно прочитайте инструкцию по применению препарата ИНСИВО

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614 Москва, ул. Крылатская, д. 17, к. 2

тел.: 8(495)755-83-57, факс: 8(495)755-83-58

Бесплатный номер для России 8-800-700-88-10

www.janssencilag.ru

1. INCIVO® EU SPC

2. Инструкция по медицинскому применению препарата ИНСИВО.

3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. ADVANCE Study Team. N Engl J Med 2011; 364(25): 2405–2416.

4. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. REALIZE Study Team. N Engl J Med 2011; 364(25): 2417–2428.

5. Sulkowski MS, et al. J Hepatol 2011; 54 (Suppl. 1): S195.

6. Roberts S, et al. Poster 1368 presented at the 62nd Annual Meeting for the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, CA, USA, November 4–8 2011

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

Номер рег. удост.: ЛП–001931
PHRU/INC/0113/0032

Результаты фармакоэкономической оценки одно- и двухступенчатой схем в расчете на 100 пролеченных пациентов

Таблица 5

Схема терапии	Число пролеченных пациентов, чел.	Число пациентов с продолжительностью лечения 24 нед, чел.	Стоимость лечения, млн руб.	Число пациентов с УВО, чел.	Стоимость достижения одного случая УВО, млн руб.
Одноступенчатая схема	100	28	196,2	67	2,9
Двухступенчатая схема:					
общие показатели	100	–	220,7	63	3,5
первая линия	100	–	61	22	–
вторая линия	78	–	159,7	41	–

ЦП, исходя из расчета, что в каждой из сравниваемых групп начинается лечение 100 пациентов.

Результаты фармакоэкономического анализа убедительно свидетельствуют, что у ранее не получавших ПВТ больных ХГС генотипа 1 с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду–Пью применение одноступенчатой схемы терапии в виде комбинации теллапревира, пегилированных интерферонов и рибавирина в стандартных дозировках экономически более выгодно по сравнению с применением двухступенчатого подхода, в котором пациенты сначала получают комбинированную терапию пегилированными интерферонами и рибавирином, а затем, в случае недостижения УВО, получают тройную терапию с добавлением к указанной комбинации теллапревира. Важно отметить, что преимущества одноступенчатого подхода выражаются не только в меньшей стоимости достижения одного случая УВО — 2,9 млн руб. против 3,5 млн, но и в меньшей суммарной стоимости терапии в расчете на выбранную популяцию пациентов — 196,2 млн руб. против 220,7 млн, что особенно актуально в условиях ограниченности ресурсов системы здравоохранения.

При более высокой эффективности одноступенчатой схемы терапии данный факт подчеркивается отрицательным значением коэффициента приращения стоимости эффекта (–6,13 млн руб./дополнительный случай УВО).

При этом необходимо отметить, что одноступенчатая схема терапии позволит сократить продолжительность лечения до 24 недель почти у трети пациентов, тогда как двухступенчатый подход потребует терапии общей длительностью почти 2 года для более чем 2/3 пациентов, что не только увеличивает затраты на саму терапию, но и на амбулаторные визиты, мониторинг эффективности терапии и, что особенно важно, негативно влияет на приверженность больных к получаемой терапии. Значительная длительность терапии и связанное с этим увеличение вероятности развития побочных эффектов лечения может снижать и без того невысокую эффективность двухступенчатого подхода.

Заключение

У больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, ранее не получавших ПВТ, с выраженным фиброзом печени и компенсированным ЦП применение одноступенчатой схемы терапии в виде комбинации теллапревира, пегилированных интерферонов и рибавирина в стандартных дозировках является клинически и экономически более выгодной стратегией по сравнению с двухступенчатым подходом, при котором терапия начинается с применения комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина, а при ее неэффективности продолжается с применением тройной терапии уже в рамках повторного курса лечения. Одноступенчатая схема позволяет вылечить дополнительно 4-х человек и сберечь почти 25 млн руб. при расчете на курс лечения для 100 пациентов и должна рассматри-

ваться как терапия выбора у указанной категории больных. Более того, у вылеченных пациентов удастся остановить прогрессирование патологического процесса в печени, что в краткосрочной перспективе позволит предотвратить ежегодные затраты системы здравоохранения на пациентов с декомпенсированным ЦП и ГЦК в размере до 210 тыс. руб. на пациента, а также ежегодные потери ВВП за счет снижения инвалидности и преждевременной смертности на сумму до 400 тыс. руб. на пациента [5].

Часть данного исследования выполнена в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 г. (приложение № 2.2 к Федеральной целевой программе «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., утвержденной Постановлением Правительства Российской Федерации от 28 июля 2008 г. № 568), соглашение № 8288 от 10.08.2012 гг. ■

Литература

1. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2010. № 6. С. 4–60.
2. Donato F., Boffetta P., Puoti M. (1998) A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. // Int J Cancer. 1998, 75 (3): 347–354.
3. Coverdale S.A., Khan M.H., Byth K., Lin R., Weltman M. et al. (2004) Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. // Am J Gastroenterol. 2004, 99 (4): 636–644.
4. Zein N.N. (2003) The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. // Cleve Clin J Med. 2003, 70, Suppl 4, S2-S6.
5. Юцук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Шутько С.А., Козина А.Н., Сафуллина Н.Х., Федосеева Н.В., Белый П.А., Луговских Е.А., Огарев В.В., Рахманова А.Г., Хубутия М.Ш., Якушечкина Н.А., Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Чесноков Е.В. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации // «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика». 2012. № 2 (69). С. 18–33.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. // J Hepatol. 2011; 55: 245–264.
7. Bruno S., Battezzati P.M., Bellati G. et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. // J Hepatol. 2001; 34: 748–755.
8. Duchatelle V., Marcellin P., Giostra E. et al. Changes in liver fibrosis at the end of alpha interferon therapy and 6 to 18 months later in patients with chronic hepatitis C: quantitative assessment by a morphometric method. // J Hepatol. 1998; 29: 20–28.
9. Veldt B.J., Saracco G., Boyer N. et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. // Gut. 2004; 53: 1504–1508.
10. Buti M., Esteban R. Long-term outcome after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. // Ann Hepatol. 2007; 6: 267–269.
11. Reddy K.R., Govindarajan S., Marcellin P. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to

- therapy with peginterferon alpha-2 a plus ribavirin. // *J Viral Hepat.* 2008. 15: 129–136.
12. *Yasushi Shiratori et al.* 2000, Histologic Improvement of Fibrosis in Patients with Hepatitis C Who Have Sustained Response to Interferon Therapy // *Annals of Internal Medicine.* 2000. V. 132 (7), 517–524.
13. *Pradat P., Voirin N., Tillmann H. L. et al.* Progression to cirrhosis in hepatitis C persons: an age-dependent process. // *Liver Int.* 2007; 27: 335–339.
14. *Pradat P., Tillmann H. L., Sauleda S., Braconier J. H., Saracco G. et al.* Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. // *J Viral Hepat.* 2007, 14 (8): 556–563.
15. *Bruno S., Stroffolini T., Colombo M., Bollani S., Benvegna L. et al.* Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. // *Hepatology.* 2007, 45 (3): 579–587.
16. *Grishchenko M., Grieve R. D., Sweeting M. J. et al.* Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. // *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2009; 25: 171–180.
17. *Shepherd J.* Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: A systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment.* 2007. 11 (11): iii-106.
18. *Wright M., Grieve R., Roberts J. et al.* Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. // *Health Technol. Assess.* 2006; 10: 1–113, iii.
19. *Bennett W.G., Inoue Y., Beck J.R. et al.* Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2 b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. // *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 855–865.
20. *McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., Muir A.J., Galler G. W. et al.* (2009 b) Peginterferon alfa-2 b or alfa-2 a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. // *N Engl J Med.* 2009, 361 (6): 580–593.
21. *Jacobson I. M., McHutchinson J., Dusheiko G., Di Bisceglie A. M., Reddy K. R. et al.* (2011) Telaprevir for previously untreated chronic Hepatitis C Virus Infection. // *N Engl J Med.* 2011. 364; 25, 2405–2416.
22. *Kenneth E. Sherman, Steven L. Flamm, Nezam H. Afdhal, David R. Nelson, Mark S. Sulkowski, Gregory T. Everson, Michael W. Fried, Michael Adler, Hendrik W. Reesink, Marie Martin, Abdul J. Sankoh, Nathalie Adda, Robert S. Kauffman, Shelley George, Christopher I. Wright, and Fred Poordad* for the ILLUMINATE Study Team Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection // *N Engl J Med.* 2011; 365: 1014–1024.
23. FDA. Antiviral Drugs Advisory Committee. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committees/meeting%20materials/drugs/antiviraldrugadvisorycommittee/UCM252562.pdf>. accessed December 6, 2011.
24. Boceprevir (Victrelis). European Medicines Agency. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 11, 2011.
25. Telaprevir (Incivo). European Medicines Agency. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 11, 2011.
26. *Zeuzem S., Andreone P., Pol S., Lawitz E., Diago M. et al.* (2011) Telaprevir for retreatment of HCV infection. // *N Engl J Med.* 2011. 364; 25, 2417–2428.
27. Приложение к приказу МЗ РФ № 163 от 27.05.2002 «Отраслевой стандарт. Система стандартизации в здравоохранении РФ. Клинико-экономические исследования. Общие положения».
28. *Пименов Н. Н., Чуланов В. П., Комарова С. В. и др.* Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012. № 3. С. 4–10.
29. Вирусные гепатиты в РФ 2010. Справочник. Под ред. Г. Г. Онищенко, А. Б. Жебруна. Спб.: НИИЭМ им. Пастера. 2010.
30. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2013. Т. 23. № 2. С. 41–70.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка

на журнал «Лечащий Врач»

Книга издательства

«Практическая медицина» на выбор*

Электронная библиотека

«Лечащий Врач» за 15 лет на диске

Купон на скидку 20%

на медицинскую одежду MedicalService

Стоимость пакета **1210 руб.**



*Перечень книг, соответствующих теме номера:

Дерматоскопия

Демидов Л.В. (перевод с англ. под ред.)

Дерматология в клинической практике

Потекаев Н.Н. (перевод с англ. под ред.)

Детская дерматология. Справочник

Короткий Н.Г. (перевод с англ. под ред.)

Справочник дерматолога (2-е издание, дополненное),

Кусов В.В., Флакс Г.А., Скрипкин Ю.К. (под ред.)

Анатомия головного мозга. Фотографический атлас

Быков М.П.

Расстройства аффективного спектра

Краснов В. Н.

С полным перечнем книг, участвующих в программе,
Вы можете ознакомиться на сайте:

www.lvrach.ru/special/book

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 30 июня 2013 г.



Ремедио

Роль образовательных программ в изменении знаний пациентов об остеопорозе и образа жизни (кальциевой диеты и физической активности)

Л. П. Евстигнеева*, кандидат медицинских наук

О. М. Лесняк**, доктор медицинских наук, профессор

Н. М. Кузнецова*

Ю. А. Сафонова***, кандидат медицинских наук

С. В. Булгакова****, кандидат медицинских наук

М. Н. Кирпикова*****, кандидат медицинских наук

М. В. Струнина*****

М. В. Телющенко*****

М. Р. Некрасова*****, доктор медицинских наук

О. Б. Несмеянова*****, кандидат медицинских наук

А. А. Воробьева*

* ГБУЗ СО СОКБ № 1, Екатеринбург

** ГБОУ ВПО УГМА МЗ РФ, Екатеринбург

*** ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**** Клиники ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, Самара

***** ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново

***** Камская больница филиал № 15 ФГУ ПОМЦ ФМБА России, Пермь

***** ГЛПУ ТО ОКБ, Тюмень

***** ГБУЗ ТО ОКБ, Челябинск

Ключевые слова: остеопороз, обучение пациентов, образовательные программы, кальциевая диета, физическая активность.

Остеопороз (ОП), как многие другие распространенные хронические заболевания, требует ежедневного контроля и лечения со стороны пациента. Система здравоохранения любой страны, в том числе и России, предполагает повышение роли и ответственности пациента за свое здоровье. При ОП контроль заболевания включает устранение факторов риска, достаточное поступление в организм пациента

кальция и витамина D₃, адекватную физическую активность больного, выполнение физических упражнений, профилактику падений, прием препаратов патогенетического действия. Ближайшие результаты эффективного самоконтроля — изменение факторов образа жизни и лечение, отдаленные — улучшение состояния здоровья и повышение качества жизни. Вместе с тем полноценный самоконтроль со стороны пациента невозможен без поддержки извне. С одной стороны, необходимо повышение информированности пациента и мотивация, направленная на осознанное выполнение рекомен-

даций, с другой — создание социальных условий и поддержки со стороны общества [1].

В этой связи большое значение имеют образовательные программы, которые способствуют выполнению рекомендаций врача, мотивируют больных к лечению и обучают методам самоконтроля. При создании преемственности между врачами разных звеньев оказания помощи, а также при поддержке пациента как со стороны врача, так и со стороны общества эффективность образовательных программ возрастает. К настоящему времени проведено достаточно большое количество иссле-

Таблица 1

Характеристика изучаемой выборки пациентов до начала исследования			
Показатель	Основная группа, 241 чел.	Контрольная группа, 238 чел.	p
Пол:			
Женщины	238 (98,8%)	232 (97,5%)	0,30
Мужчины	3 (1,2%)	6 (2,5%)	
Возраст, годы	66,8 ± 7,6	65,5 ± 8,0	0,07
Социальный статус:			
Пенсионеры	212 (88,0%)	203 (85,3%)	0,39
Группа инвалидности	119 (49,4 %)	110 (46,2%)	0,49
Работающие	37 (15,4%)	46 (19,3%)	0,25
Образование:			
Начальное	12 (5,0%)	16 (6,7%)	0,33
Среднее	118 (49,0%)	123 (51,7%)	
Высшее	111 (46,1%)	99 (41,6%)	
Курение	5 (2,1%)	8 (3,4%)	0,39
Число пациентов с переломами после 50 лет при низкой травме	115 (47,7%)	121 (50,8%)	0,49
Число курящих	5 (2,1%)	8 (3,4%)	0,39
Количество принимаемых препаратов при включении в исследование, Me (25–75 процентиля)	4,0 (2,0–5,0)	3,0 (2,0–5,0)	0,66
Уровень знаний, % правильных ответов	50,0%	46,9%	0,10
Физическая активность, баллы	7,5 ± 2,6	7,8 ± 2,6	0,24
Число пациентов, выполняющих упражнения	143 (59,3%)	155 (65,1%)	0,19
Занятия физическими упражнениями, минуты в неделю, Me (25–75 процентиля)	45,0 (0 – 120,0)	60,0 (0–125,0)	0,09
Прием кальция с молочными продуктами, мг в день, Me (25–75 процентиля)	462,9 (240,0–782,1)	570,0 (300,0–906,4)	0,006
Число пациентов с заболеваниями:			
Сердечно-сосудистой системы	185 (76,8%)	167 (70,1%)	0,10
Органов дыхания	7 (2,9%)	8 (3,4%)	0,77
Органов пищеварения	78 (32,4%)	81 (34,0%)	0,70
Опорно-двигательного аппарата (кроме остеопороза)	142 (58,9%)	151 (63,4%)	0,31
Мочевыделительной системы	16 (6,6%)	20 (8,4%)	0,46

дований, доказавших эффективность образовательных программ в увеличении частоты инициации лечения и приверженности ему. Исследований, оценивающих влияние образовательных программ на факторы образа жизни, проведено меньше, результаты их не так однозначны. Выбор наиболее эффективной образовательной программы, повышающей как приверженность пациентов лечению, так и влияющей на модификацию факторов образа жизни, важен для достижения лучших результатов лечения.

Целью данной работы являлась оптимизация образовательной деятельности в ОП, направленной на модификацию факторов образа жизни.

Материалы и методы исследования

Данное исследование являлось многоцентровым рандомизированным

клиническим испытанием. В исследовании участвовали 7 центров разных городов России (Екатеринбург, Иваново, Пермь, Самара, Санкт-Петербург, Тюмень, Челябинск). В исследование включались пациенты с первичным ОП, обратившиеся на специализированный прием в указанных центрах. Диагноз ОП устанавливался на основании показателей денситометрии, согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения, и клинически на основании переломов периферических костей при низком уровне травмы у женщин после 70 лет или на основании наличия ОП переломов позвонков у лиц обоего пола [2]. Критерии исключения были следующие: тяжелые сопутствующие заболевания, вторичный ОП, деменция и другие психические или психологические проблемы, ограничивающие способность пациен-

тов заниматься в группах и отвечать на вопросы опросников. В исследование также не включались пациенты, когда-либо уже обучавшиеся в школе ОП. Все пациенты подписали информированное согласие и заведомо были проинформированы, что включаются в образовательную программу по ОП и что им равновероятно может достаться брошюра или они должны будут посетить курс занятий в школе здоровья.

Пациенты основной группы обучались в школе здоровья, проводимой с включением интерактивных методов обучения [3]. Курс обучения включал 4 занятия по 90 минут каждое, проводимые через 1 или 2 дня. Каждый пациент обучался в школе однократно. Количество пациентов в каждой школе составляло 5–8 человек. Обучающая программа была комплексной и включала в себя следующие модули: общее

Динамика показателей у пациентов основной и контрольной групп						
Показатель		Группы	Второй визит через 3 мес	Третий визит через 6 мес	Четвертый визит через 12 мес	p при сравнении между группами
Знания об остеопорозе (суммарная доля правильных ответов, %)		Основная	71,3%	67,1%	65,9%	0,00000 на 2-м, 3-м и 4-м визитах
		Контрольная	59,7%	54,3%	53,2%	
Кальциевая диета	Увеличили прием кальция с молочными продуктами по сравнению с первым визитом, число пациентов (%)	Основная	152 (74,5%)	148 (74,4%)	126 (58,6%)	0,0029 на 2-м визите 0,0012 на 3-м визите 0,0058 на 4-м визите
		Контрольная	113 (60,4%)	107 (58,8%)	94 (45,2%)	
Кальциевая диета	Изменение поступления кальция с продуктами питания по сравнению с исходным визитом, мг (медиана, 25–75 процентиля)	Основная	+207,9 (+0 +409,3)	+229,3 (+0 +428,6)	+72,9 (-130,7 +223,3)	0,00018 на 2-м визите 0,000002 на 3-м визите 0,0001 на 4-м визите
		Контрольная	+66,4 (-38,6 +257,1)	+47,1 (-87,9 +230,6)	-9,4 (-301,6 +132,3)	
Физическая активность	Увеличили физическую активность, число пациентов (%)	Основная	128 (63,4%)	116 (58,0%)	119 (55,3%)	0,0000 на 2-м визите 0,0027 на 3-м визите 0,009 на 4-м визите
		Контрольная	66 (35,5%)	79 (42,7%)	88 (42,7%)	
	Увеличили время занятия физическими упражнениями, число пациентов (%)	Основная	120 (58,0%)	118 (59,3%)	119 (55,6%)	0,0000 на 2-м визите 0,0000 на 3-м визите 0,0000 на 4-м визите
		Контрольная	67 (33,5%)	60 (32,4%)	65 (31,4%)	
	Изменение времени занятия физическими упражнениями по сравнению с исходным визитом, мин (медиана, 25–75 процентиля)	Основная	+30,0 (0 + 100,0)	+35,0 (0 + 100,0)	+20,0 (0 + 65,0)	0,000015 на 2 визите 0,000000 на 3 визите 0,000006 на 4 визите
		Контрольная	0 (0 + 30,0)	0 (-20,0 + 30,0)	0 (-37,5 + 35,0)	

представление об ОП, вопросы диагностики, факторы риска, питание при ОП, физическая активность и лечебная физкультура (ЛФК), профилактика падений, выработка стереотипа движений, медикаментозное лечение. В структуре каждого модуля были как информационная, так и активная части, где участники школы анализировали полученную информацию применительно к себе, отрабатывали навыки, принимали решения, строили планы. После каждого занятия давалось домашнее задание, ориентированное или на подготовку к следующему занятию, или на закрепление полученных навыков.

Пациенты контрольной группы получали информацию об ОП в виде брошюры. Брошюра содержала основную информацию об ОП, включая таблицы с содержанием кальция в продуктах питания, правила выполнения физических упражнений и комплекс упражнений. Все пациенты до начала исследования были консультированы врачом и получали рекомендации. Сбор информации проводился через 3, 6 и 12 месяцев после включения пациентов в исследование посредством заполненных пациентами опросников знаний

и опросников, содержащих вопросы о факторах риска ОП, соблюдении кальциевой диеты и приеме кальций-содержащих препаратов, физической активности, наличии переломов при низком уровне травмы, падениях и проводимом лечении.

Опросник знаний содержал спектр вопросов об ОП (общее представление о заболевании, факторы риска, кальциевая диета, физическая активность, лечение, профилактика переломов) и был построен таким образом, что пациенты должны были согласиться или не согласиться с предлагаемыми утверждениями. В случае сомнений при ответе на вопрос пациент мог отметить «не знаю». Опросник знаний на первом визите включал 24 вопроса, на последующих визитах — 17 вопросов. Из них 2 вопроса касались кальциевой диеты и 3 вопроса — физической активности и правил выполнения упражнений. Вопросы по кальциевой диете были сформулированы следующим образом: «Наибольшее количество кальция содержится в молочных продуктах», «Нормальное потребление кальция в сутки составляет 500 мг». Формулировка вопросов по физической активности была следующая: «Низкая физическая активность явля-

ется фактором риска развития остеопороза»; «При остеопорозе следует меньше двигаться, занятия физкультурой большим противопоказаны»; «При остеопорозе полезно выполнять упражнения со сгибанием в позвоночнике».

Кальциевая диета подразумевала учет молочных продуктов (молоко, молочнокислые продукты, творог, сыр) с дальнейшим пересчетом на содержание кальция в день. Анализ физической активности включал ходьбу, движения на работе или дома и занятия физическими упражнениями, которые оценивались в баллах. По каждому пункту определялось количество баллов от 0 до 4 в зависимости от затрачиваемого времени. Максимально возможное количество баллов — 12.

В исследование скринировано 492 человека (247 в основную и 245 в контрольную группы), 13 человек были исключены из-за несоответствия критериям включения и исключения, рандомизировано 479 человек. Рандомизация проводилась методом конвертов отдельно в каждом центре по мере набора пациентов в исследование после оценки критериев включения/исключения и подписания

информированного согласия. По ходу исследования выбыло 44 человека, что составило 9,2% от числа включенных пациентов.

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических (тест Стьюдента для несвязанных и связанных выборок) и непараметрических (тесты Вилкоксона, Манна–Уитни, точный критерий Фишера, χ^2) критериев. При нормальном распределении данные представлены через среднее (M) и стандартное отклонение (CO). Данные, не имеющие нормального распределения, выражены через медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля. Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$. В случаях пропущенных визитов или отсутствия ответов на все вопросы опросников при статистических расчетах знаменатель мог меняться.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике научных исследований Свердловской областной клинической больницы № 1.

Результаты исследования

На первом этапе проведена исходная оценка выборки, включенной в исследование (табл. 1). Как видно из таблицы, группы пациентов были сопоставимы по социально-демографическим показателям, по ряду изучаемых параметров и по показателям, влияющим на соблюдение рекомендаций (возраст, образовательный ценз, наличие группы инвалидности, клинические проявления ОП и факторы риска его развития, количество принимаемых препаратов, сопутствующие заболевания). Различия касались только такого изучаемого показателя, как соблюдение кальциевой диеты до начала исследования, причем данный показатель был хуже у пациентов основной группы. При этом различия касались количества принимаемых кальцийсодержащих продуктов, число пациентов, совсем не принимающих молочные продукты, было мало и не отличалось между группами (7,1% в контрольной и 7,5% в основной группе, $p > 0,05$).

Дальнейший анализ включал изменение уровня знаний, приема кальцийсодержащих продуктов и физической активности после той или иной образовательной программы (табл. 2). Оценка уровня знаний показала увеличение уровня знаний как в целом, так и по отдельным вопросам в основ-

ной группе с достоверным преобладанием над контролем на всех визитах. На вопрос о норме потребления кальция в сутки правильно ответили 61,3% пациентов основной группы на втором и 56,7% на четвертом визитах, что было больше, чем в контроле (43,9% и 38,3% соответственно), $p < 0,05$. В разделе физической активности на вопрос о том, полезно ли при ОП выполнять упражнения со сгибанием в позвоночнике, правильных ответов в основной группе было 71,6% на втором, 63,5% на третьем и 58,5% на четвертом визитах, что больше, чем в контрольной группе (54,0%, 43,1% и 43,1% соответственно), $p < 0,05$. По вопросу, является ли низкая физическая активность фактором риска развития ОП, в основной группе получено 64,8% правильных ответов на третьем и 70,5% на четвертом визитах, тогда как в контрольной группе — соответственно 48,4% и 49,3%, $p < 0,05$. На вопрос, верно ли утверждение, что при ОП следует меньше двигаться, а занятия физкультурой больным противопоказаны, в основной группе получено 76,2% верных ответов на третьем и 79,0% на четвертом визитах, что было больше, чем в контрольной группе (62,6% и 65,1% соответственно), $p < 0,05$.

Анализ изменений факторов образа жизни, а именно кальциевой диеты, показал, что потребление кальция с пищей возросло у пациентов обеих групп ко второму и третьему визитам по сравнению с исходными показателями, но к концу исследования стало снижаться. На всех визитах прирост количества употребляемого кальция был выше у пациентов основной группы. В основной группе выше была и доля лиц, увеличивших прием кальцийсодержащих молочных продуктов.

Физическая активность и время выполнения физических упражнений увеличились в основной группе на всех визитах и были достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в основной группе было выше число лиц, впервые начавших заниматься физическими упражнениями после образовательной программы, из числа тех, кто не занимался ими ранее (67,1% в основной и 39,7% в контрольной группах, $p = 0,001$).

Как видно из представленных результатов, консультация врача и обе образовательные программы в той или

иной степени повлияли на уровень знаний об ОП и изменение факторов образа жизни, но изменения среди пациентов, прошедших обучение в «активной школе», были выражены в большей степени. Следует отметить, что со временем как знания, так и доля пациентов, ведущих здоровый образ жизни, уменьшались.

Обсуждение

Как показало исследование, оба варианта информирования пациентов оказали положительное влияние: увеличились доли больных, правильно отвечающих на вопросы, число пациентов, увеличивших прием молочных продуктов и повысивших физическую активность. В обеих группах появились больные, начавшие впервые выполнять физические упражнения. Вместе с тем следует отметить, что различные формы обучения дали разные результаты. Более эффективной, как и ожидалось, оказалась четырехдневная программа обучения в небольших группах с использованием интерактивных методов. Это связано с тем, что данная программа создавалась с учетом особенностей обучения взрослых: обучение в процессе выполнения реального задания, использование накопленных знаний и опыта, использование практических показов и отработка навыков в группе, акцент не на запоминание, а на понимание, наличие обратной связи [4]. Более простые образовательные программы с «пассивной» методикой преподнесения информации могут несколько повысить информированность пациентов по вопросам ОП, но часто недостаточны для изменения факторов образа жизни. В систематическом обзоре [5] десяти исследований с обучением пациентов в девяти из них показано улучшение знаний и только в четырех — изменение пациентами факторов образа жизни. При этом три из этих исследований — это исследования с интерактивной формой обучения. Однако даже интерактивные школы, повышая уровень знаний пациентов и их приверженность лечению, не всегда влияют на соблюдение кальциевой диеты и физическую активность [6].

Увеличение приема кальцийсодержащих продуктов в нашем исследовании отмечено в обеих группах, но более существенные изменения наблюдались после интерактивной

школы. Увеличение приема молочных продуктов в этой группе на 200 мг в день можно считать неплохим результатом, так как изменить уже сформированные привычки питания в старшем возрасте может быть достаточно трудно. Следует отметить, что на эти изменения не повлияло исходно более низкое потребление кальция в основной группе. Наши данные согласуются с результатами других исследований, где показано увеличение приема кальцийсодержащих продуктов как после интерактивной методики, так и после узкоспециализированных программ, а также после более простых программ, но в группах высокого риска [7–9]. В ряде случаев простое информирование пациентов о результатах денситометрии и совет врача может приводить к увеличению потребления кальция [8], но этот эффект непостоянен [10].

Результаты исследований, оценивающих влияние образовательных программ на физическую активность, не так оптимистичны [6, 11]. В нашем исследовании пациенты основной группы в большей степени увеличили физическую активность и время выполнения упражнений по сравнению с контролем. Увеличение времени выполнения упражнений по меньшей мере на 30–35 минут можно рассматривать как хороший результат, причем нами было отмечено как увеличение времени выполнения упражнений среди пациентов, выполнявших их ранее, так и рост доли пациентов, начавших ЛФК впервые. По данным других авторов «пассивные» формы преподнесения материала повышают знания пациентов, но не формируют навыки и, как правило, не приводят к увеличению физической активности. Интерактивные школы, направленные на мотивацию, но не включающие занятия ЛФК, улучшают знания и ряд других показателей, в том числе приверженность лечению, но не всегда приводят к увеличению времени выполнения упражнений [5, 6]. При включении в образовательный процесс практической части, где пациенты обучаются технике выполнения упражнений, достигаются лучшие результаты: повышается физическая активность и время выполнения физических упражнений [12]. Важно отметить, что наши пациенты выполняли упражнения во время проведения образовательной программы под руководством инструктора.

Изменение физической активности под влиянием образовательной программы можно рассматривать как модель для совершенствования образовательной деятельности в ОП. Основной целью образовательной программы должно быть осознанное и планомерное выполнение лечебно-профилактических рекомендаций, включающих изменение факторов образа жизни и лечение. В конечном счете, это должно привести к улучшению здоровья и качества жизни пациента. Данная цель должна стоять и перед самим пациентом. Одной лишь информированности для достижения этой цели недостаточно, необходим постоянный самоконтроль, который обеспечивается благодаря полученным знаниям, мотивации и формированию навыков и умений. Полученные навыки подкрепляют знания, что в нашем исследовании подтверждается тем, что пациенты основной группы были лучше информированы по всем вопросам, касающимся физической активности и лечебной физкультуры, хотя вся та же информация, включая комплекс упражнений, была изложена и в брошюре для контрольной группы. Эти факты следует также учитывать и в работе врача: рекомендовать занятия ЛФК мало, надо мотивировать пациента и научить технике выполнения упражнений.

Следует отметить, что увеличение кальциевой диеты и физической активности наблюдалось в основном в первые 6 месяцев, к концу исследования эти показатели снизились, что свидетельствует о необходимости повторения образовательных программ в той или иной форме. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Ограничением настоящего исследования являлось то, что информация собиралась в виде опросников со сбором информации за определенный период времени до опроса, что не исключает ошибку памяти. Другим ограничением являлось то, что до конца исследования не дошло 9,2% больных и не на всех пациентов имелась информация по кальциевой диете и физической активности на промежуточных визитах.

Заключение

Информационная программа для пациентов, которая проводится в виде интерактивной школы, повышает знания пациентов об ОП, ведет к модифи-

кации образа жизни, а именно к увеличению приема кальцийсодержащих продуктов и повышению физической активности. ■

Литература

1. Ryan P. Integrated Theory of Health Behavior Change: background and intervention development // *Clin Nurse Spec.* 2009, May-Jun; 23 (3): 161–170.
2. Остеопороз / Под ред. О. М. Лесняк и Л. И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с. (Серия «Клинические рекомендации»).
3. Школа здоровья. Остеопороз. Руководство для врачей / Под ред. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 64 с.
4. Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ 1998 г. М.: Митра-Пресс, 2001.
5. Werner P. Knowledge about osteoporosis: assessment, correlates and outcomes // *Osteoporos Int.* 2005; 16 (2): 115–127.
6. Francis K. L., Matthews B. L., Van Mechelen W. et al. Effectiveness of a community-based osteoporosis education and self-management course: a wait list controlled trial // *Osteoporos Int.* 2009, Sep; 20 (9): 1563–1570.
7. Lv N., Brown J. L. Impact of a nutrition education program to increase intake of calcium-rich foods by Chinese-American women // *J Am Diet Assoc.* 2011 Jan; 111 (1): 143–149.
8. Manios Y., Moschonis G., Katsaroli I. et al. Changes in diet quality score, macro- and micronutrients intake following a nutrition education intervention in postmenopausal women // *J Hum Nutr Diet.* 2007, Apr; 20 (2): 126–131.
9. Pro-Risquez A., Harris S. S., Song L. et al. Calcium supplement and osteoporosis medication use in women and men with recent fractures // *Osteoporos Int.* 2004, Sep; 15 (9): 689–694.
10. Guilera M., Fuentes M., Grifols M. et al. Does an educational leaflet improve self-reported adherence to therapy in osteoporosis? The OPTIMA study // *Osteoporos Int.* 2006; 17 (5): 664–671.
11. Estok P. J., Sedlak C. A., Doheny M. O., Hall R. Structural model for osteoporosis preventing behavior in postmenopausal women // *Nurs Res.* 2007, May-Jun; 56 (3): 148–158.
12. Shirazi K. K., Wallace L. M., Niknami S. et al. A home-based, transtheoretical change model designed strength training intervention to increase exercise to prevent osteoporosis in Iranian women aged 40–65 years: a randomized controlled trial // *Health Educ Res.* 2007, Jun; 22 (3): 305–317.

Выбор фиксированных комбинаций (ингаляционных кортикостероидов и бета-агонистов длительного действия) при хронической обструктивной болезни легких

С. Н. Авдеев, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированные препараты, будесонид, формотерол, флутиказон, салметерол, долгосрочная терапия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [2].

Характерной чертой течения ХОБЛ является развитие острых событий, характеризующихся ухудшением респираторных симптомов, которые выходят за рамки их ежедневных обычных колебаний, такие события называются обострениями [1]. Обострение ХОБЛ является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [1, 3]. Обострения встречаются на любой стадии ХОБЛ, но по мере прогрессирования заболевания постепенно становятся все более частыми и тяжелыми [4, 5].

Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до несколько недель) показателей функции дыхания и газообмена [6], более быстрому прогрессированию заболевания [7], к значимому снижению качества жизни больных [8] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [3, 9]. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [10, 11]. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [12, 13].

К лекарственным препаратам, уменьшающим число обострений у пациентов с ХОБЛ, относятся длительно действующие бета₂-агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/ДДБА), мукоактивные препараты и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 [1].

ИГКС являются наиболее часто используемыми противовоспалительными препаратами для терапии ХОБЛ [14]. Длительная терапия ИГКС рекомендуется пациентам

с ХОБЛ с высоким риском обострений, не контролируемых применением длительно действующих бронходилататоров [1]. В то же время при ХОБЛ не рекомендуется длительная монотерапия ИГКС, поскольку она менее эффективна, чем комбинация ИГКС и ДДБА [1]. Таким образом, с точки зрения современных рекомендаций комбинированная терапия ИГКС/ДДБА в настоящее время рекомендована как основная противовоспалительная терапия ХОБЛ [15–22]. Научное обоснование комбинации ИГКС и ДДБА вытекает из комплиментарных эффектов препаратов: ИГКС повышают экспрессию гена бета₂-рецептора и уменьшают потенциал для развития десенситизации бета₂-рецептора, в то время как бета₂-агонисты активируют неактивные ГКС-рецепторы, делая их более чувствительными для стероид-зависимой активации [23].

В настоящее время во многих странах мира доступны два препарата, являющихся комбинацией ИГКС и ДДБА, — будесонид/формотерол и флутиказон/салметерол. Оба препарата снижают частоту обострений ХОБЛ и являются более эффективными в отношении данного показателя, чем каждый из соответствующих активных компонентов при приеме в виде монотерапии [15–18].

В исследовании TORCH комбинация салметерол/флутиказон снизила частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 25%, по сравнению с плацебо, и это снижение было более значимым, чем при монотерапии теми же препаратами (различие на 15% — при терапии салметеролом и на 18% — при терапии флутиказоном) [18].

Аналогичные данные были получены в исследованиях, посвященных изучению у пациентов ХОБЛ эффективности терапии будесонидом/формотеролом [15, 16]. Длительная терапия данной комбинацией позволила уменьшить число обострений ХОБЛ, в среднем, на 24% [15, 16], а число больных, которых было необходимо пролечить комбинированным препаратом для предупреждения одного обострения (англ. number needed to treat — NNT), по сравнению с плацебо, составила 2,2–2,4 пациента [24].

Эффективность и безопасность данных фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА не сравнивалась в долгосрочных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ). В популяционном, ретроспективном исследовании продолжительностью 1 год, проведенном

Ежегодная частота событий среди сопоставленных пациентов ХОБЛ, получающих будесонид/формотерол и салметерол/флутиказон

Переменная (события, на одного пациента в год)	Салметерол/флутиказон (n = 2734)	Будесонид/формотерол (n = 2734)	Различие между вариантами терапии*	Р-значение
	Среднее значение (95% ДИ)	Среднее значение (95% ДИ)	Отношение рисков (95% ДИ)	
Все обострения	1,09 (1,05–1,14)	0,80 (0,77–0,84)	0,74 (0,69–0,79)	< 0,0001
Госпитализации в связи с ХОБЛ	0,21 (0,20–0,23)	0,15 (0,142–0,163)	0,71 (0,65–0,78)	< 0,0001
Продолжительность госпитализации в связи с ХОБЛ, дни	0,95 (0,88–1,02)	0,63 (0,58–0,67)	0,73 (0,69–0,78)	< 0,0001
Поступления в отделение неотложной терапии	0,034 (0,031–0,037)	0,027 (0,025–0,030)	0,79 (0,71–0,89)	0,0003
Использование оральных кортикостероидов	0,85 (0,81–0,90)	0,63 (0,60–0,67)	0,74 (0,68–0,81)	< 0,0001
Использование антибиотиков	0,54 (0,52–0,57)	0,38 (0,37–0,40)	0,70 (0,66–0,75)	< 0,0001

Примечание. * Относительно комбинации флутиказон/салметерол; n — число пациентов.

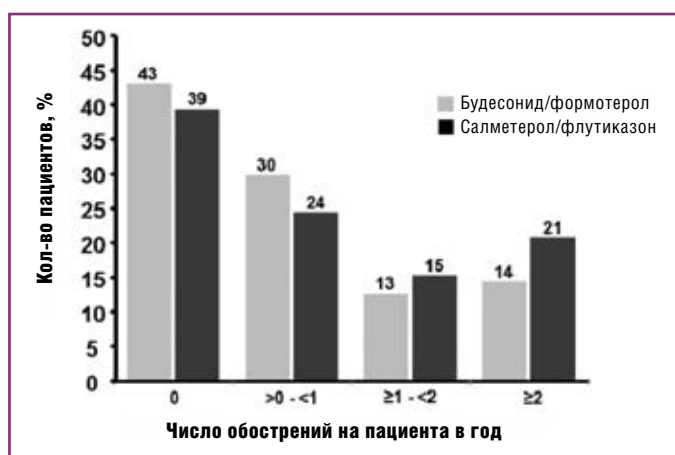


Рис. Число обострений на одного пациента в год для групп больных, получавших будесонид/формотерол или салметерол/флутиказон, за время исследования

в Канаде, было отмечено на 15% меньше обострений ХОБЛ, требующих приема оральных ГКС, в случае использования будесонида/формотерола, по сравнению с сочетанием салметерол/флутиказон [25].

Совсем недавно были опубликованы результаты ретроспективного, наблюдательного, популяционного исследования PATHOS, в котором проводилось сравнение влияния фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА — будесонида/формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) и салметерола/флутиказона (Серетид® Мультидиск®) — на число обострений у пациентов с ХОБЛ [26].

Дизайн и результаты исследования PATHOS

В исследование PATHOS были включены 76 центров Швеции (что составляло около 8% всех центров оказания первичной медицинской помощи Швеции) [26]. Данные о пациентах с ХОБЛ были получены ретроспективно из медицинских карт больных и обязательных национальных регистров Швеции. Важно отметить, что не было исходно установленных критериев исключения. Пациенты, подходящие в соответствии с критериями для сопоставления, получали терапию фиксированной комбинацией ИГКС/ДДБА (будесонид/формотерол или салметерол/флутиказон). Пациенты наблюдались с 1999 г. до 2009 г., или до завершения терапии фиксированной комбинацией ИГКС/ДДБА, эмиграции или летального исхода. К обострениям ХОБЛ относились связанные с ХОБЛ случаи госпитализации, обращение в отде-

ление неотложной терапии и назначение оральных ГКС или антибиотиков.

За время исследования был выявлен 21 361 пациент, который соответствовал критериям включения (диагноз ХОБЛ), из них у 9893 в медицинской карте имелись записи о назначении терапии ИГКС/ДДБА, и они подходили для парного сопоставления (7155 пациентов получали будесонид/формотерол и 2738 пациентов — салметерол/флутиказон) [26]. По результатам парного сопоставления (1:1) были получены две когорты по 2734 пациента со схожими характеристиками в каждой. После сопоставления не наблюдалось существенных различий между группами пациентов по демографическим характеристикам, спектру сопутствующих заболеваний и другим показателям. Средняя назначенная доза будесонида за период исследования составляла 568 ± 235 мкг/сутки, флутиказона — 783 ± 338 мкг/сутки. Исследование охватывало 19 170 пациенто-лет. Период последующего наблюдения составлял 3,5 ± 2,4 года.

После сопоставления показатели частоты обострений ХОБЛ в группах приема будесонида/формотерола и салметерола/флутиказона составляли 0,80 и 1,09 на одного пациента в год соответственно (то есть на 26,6% меньше обострений (отношение рисков (ОР) 0,74, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,79; $p < 0,0001$) в группе пациентов, получавших будесонид/формотерол) [26]. Таким образом, для предотвращения одного обострения на одного пациента в год при использовании комбинации будесонид/формотерол NNT составило 3,4 пациента, по сравнению с терапией салметеролом/флутиказоном. Пациенты, у которых наблюдалось менее одного обострения в год, чаще использовали будесонид/формотерол, чем салметерол/флутиказон, в то время как пациенты, у которых наблюдалось одно или более обострений в год, чаще использовали комбинацию салметерол/флутиказон (рис.). Анализы чувствительности продемонстрировали различие в общей частоте обострений между двумя группами от 25% до 31%.

Ежегодная частота госпитализаций, связанных с ХОБЛ, составляла 0,15 и 0,21 в группах будесонида/формотерола и салметерола/флутиказона, что соответствовало различию 29,1% между двумя группами (ОР 0,71, 95% ДИ 0,65–0,78; $p < 0,0001$). Для предотвращения одной госпитализации на одного пациента в год при использовании комбинации будесонид/формотерол NNT составило 16 пациентов, по сравнению с терапией салметеролом/флутиказоном.

В группе будесонида/формотерола больные провели в лечебном учреждении в связи с обострениями ХОБЛ на 33,7%

меньше дней (0,63 дня/год), чем пациенты, получавшие салметерол/флутиказон (0,95 дня/год; ОР 0,73, 95% ДИ 0,69–0,78; $p < 0,0001$) (табл.). Кроме того, в группе будесонида/формотерола наблюдалось на 21,0% меньше обращений в отделение неотложной терапии (0,027 события на одного пациента в год) по сравнению с пациентами, получавшими салметерол/флутиказон (0,034 на одного пациента в год; ОР 0,79, 95% ДИ 0,71–0,89; $p = 0,0003$) (табл.).

Пациенты, получавшие будесонид/формотерол, принимали на 26,0% меньше курсов оральных ГКС (0,63 в сравнении с 0,85 события/год; ОР 0,74, 95% ДИ 0,68–0,81; $p < 0,0001$) и на 29,0% меньше курсов антибиотиков (0,38 в сравнении с 0,54 события/год; ОР 0,70, 95% ДИ 0,66–0,75; $p < 0,0001$) по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию салметерол/флутиказон (табл.).

Среди пациентов, получавших салметерол/флутиказон на момент начала исследования, за период наблюдения 13,8% перешли на терапию будесонидом/формотеролом; из тех, кто получал комбинацию будесонидом/формотеролом, 2,8% перешли на терапию салметеролом/флутиказоном.

Число пациентов, которым потребовалось использование тиотропия бромида, помимо комбинации ИГКС/ДДБА, было на 16,0% ниже в группе будесонида/формотерола (ОР 0,84, 95% ДИ 0,79–0,89; $p < 0,0001$, по сравнению с группой салметерола/флутиказона).

Обсуждение

В настоящем наблюдательном исследовании с периодом наблюдения продолжительностью до 11 лет, в сумме составляющим более 19000 пациенто-лет, было продемонстрировано, что вероятность обострения ХОБЛ при приеме будесонида/формотерола была существенно ниже, чем для пациентов, получавших салметерол/флутиказон [26]. Такие показатели, как на 16–22% более редкое использование дополнительных лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ в группе пациентов, получающих комбинацию будесонид/формотерол, а также более низкая частота смены терапии с использованием сочетания будесонид/формотерол на комбинацию салметерол/флутиказон, чем в обратном направлении, указывают на то, что пациенты и лечащие врачи в целом расценивают контроль ХОБЛ как более эффективный в случае терапии с использованием комбинации будесонид/формотерол [26].

Для комбинации будесонид/формотерол характерно более быстрое наступление эффекта, чем для комбинации флутиказон/салметерол [27], что подразумевает более быстрое облегчение симптомов ХОБЛ [28, 29]. Представляется неясным, оказывал ли этот факт влияние на приверженность пациентов к тому или иному режиму терапии в долгосрочной перспективе. Возможно, что полученное различие в исследовании RATHOS по эффективности между комбинациями будесонид/формотерол и салметерол/флутиказон объясняется фармакологическими свойствами комбинаций, а не различиями по показателю приверженности пациентов терапии.

На эффективность использования комбинированных препаратов в условиях реальной клинической практики могут оказывать влияние такие факторы, как различия между ИГКС в отношении фармакокинетических и фармакодинамических показателей, таких как биодоступность при пероральном приеме препаратов, клиренс, объем распределения и др. [30–33].

ОДИН ИНГАЛЯТОР ДЛЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

СИМБИКОРТ
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР
Порошок для ингаляций
дозированный
160/4,5 мкг/доза

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ООО "АстраЗенка Фармасьютикалз" по адресу: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр.1, тел:+7 (495) 799 56 99. Факс:+7 (495) 799 56 98

реклама

SYM-033-03-13

В отличие от стерильных дыхательных путей легких здорового человека, у значительной доли больных ХОБЛ наблюдается бактериальная колонизация нижних дыхательных путей широким спектром патогенных микроорганизмов [34, 35]. Данная колонизация может выступать в качестве важного фактора воспаления дыхательных путей, оказывающего влияние на частоту обострений. Флутиказон является более активным средством, подавляющим иммунитет [36], а также более липофильным веществом из группы ИГКС, чем будесонид, что означает, что он с более высокой степенью вероятности задерживается в слизистой и жидкости эпителиальной выстилки на более продолжительное время, чем будесонид [37]. Было высказано предположение, что данные факторы оказывают влияние на более длительное подавление местного иммунитета и, таким образом, опосредуют различие показатели частоты обострений [22]. В пользу данной гипотезы можно представить информацию о том, что в когорте пациентов, получавших комбинацию будесонид/формотерол, наблюдалось на 29% меньше случаев обострений ХОБЛ, требующих терапии антибиотиками, чем в группе пациентов, получающих комбинацию салметерол/флутиказон.

Как и в случае прочих ретроспективных наблюдательных исследований регистров, у данного исследования могут быть свои ограничения. Получение данных пациентов ограничено теми параметрами, которые записаны в базах данных. И хотя включенные пациенты были попарно сопоставлены относительно некоторого числа переменных, все равно могут присутствовать неизвестные факторы, потенциально искажающие результаты. Не во всех случаях была возможность проверить валидность и полноту данных в отношении диагнозов ХОБЛ (например, показателей функции внешнего дыхания и анамнез заболевания); также точность и степень тяжести диагноза ХОБЛ, поставленного врачом, не всегда могла быть проверена в соответствии с результатами спирометрии. Тем не менее, поскольку в исследовании включена большая выборка (почти 5500 человек), представляется маловероятным, что факторы, потенциально искажающие результаты, будут различаться между когортами.

С другой стороны, несмотря на то, что сегодня РКИ являются признанным инструментом доказательной медицины, их интерпретация не лишена недостатков. Так, дизайн РКИ предполагает использование строгих критериев исключения, которые могут ограничивать применимость полученных данных к условиям реальной клинической практики, в частности, в случае пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и др.). Кроме того, РКИ подразумевают проведение большего числа методов обследования и процедур оценки, чем предполагается в условиях обычной клинической практики, что обуславливает преимущественное включение в исследование пациентов с большей приверженностью терапии (комплаентных больных). Кроме того, недостатками РКИ являются ограниченное по продолжительности время исследования [38, 39] и достаточно высокий показатель досрочного прекращения участия пациентов в исследовании, который часто превышает 30% в течение 1-го года исследования [15–18]. Наблюдательные исследования позволяют снизить уровень вероятности систематических ошибок при отсутствии возможности проведения рандомизации и более точно отражают реальную клиническую практику. Полученные в исследовании PATHOS данные в отношении терапии ХОБЛ более применимы к условиям

реальной клинической практики, чем результаты контролируемых исследований.

Таким образом, можно сделать вывод, что долгосрочная терапия комбинацией будесонид/формотерол связана с меньшим числом умеренных и тяжелых обострений, чем долгосрочное лечение с использованием комбинации салметерол/флутиказон. ■

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2013. www.goldcopd.org/.
2. Buist A. S., McBurnie M. A., Vollmer W. M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // *Lancet*. 2007; 370: 741–750.
3. Stanford R. H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals // *Treat Respir Med*. 2006; 5: 343–349.
4. Hurst J. R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128–1138.
5. Jenkins C. R., Celli B., Anderson J. A. et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study // *Eur Respir J*. 2012; 39: 38–45.
6. O'Donnell D. E., Parker C. M. COPD exacerbations: Pathophysiology // *Thorax*. 2006; 61: 354–361.
7. Donaldson G. C., Seemungal T. A. R., Bhowmik A., Wedzicha J. A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
8. Seemungal T. A. R., Donaldson G. C., Paul E. A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 151: 1418–1422.
9. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD // *Chest*. 2002; 121: 1449–1455.
10. Celli B. R., Barnes P. J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J*. 2007; 29: 1224–1238.
11. Smeeth L., Thomas S. L., Hall A. J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination // *N Engl J Med*. 2004; 351: 2611–2618.
12. Seneff M. G., Wagner D. P., Wagner R. P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA*. 1995; 274: 1852–1857.
13. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997; 52: 43–47.
14. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD // *Prim Care Respir J*. 2013; 22: 92–100.
15. Calverley P. M., Boonsawat W., Cseke Z., Zhong N., Peterson S., Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J*. 2003; 22: 912–919.
16. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J*. 2003; 21: 74–81.
17. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2003; 361: 449–456.
18. Calverley P. M., Anderson J. A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2007; 356: 775–789.
19. Wedzicha J. A., Calverley P. M., Seemungal T. A., Hagan G., Ansari Z., Stockley R. A. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 19–26.
20. Cazzola M., Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids in stable COPD // *Chest*. 2004; 126: 220–237.

21. *Hanania N. A.* The impact of inhaled corticosteroid and long-acting b-agonist combination therapy on outcomes in COPD // *Pulmon Pharmacol Ther.* 2008; 21: 540–550.
22. *Welte T.* Optimising treatment for COPD — new strategies for combination therapy // *Int J Clin Pract.* 2009; 63: 1136–1149.
23. *Barnes P. J.* Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids // *Eur Respir J.* 2002; 19: 182–191.
24. *Halpin D. M. G.* Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis // *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 1187–1194.
25. *Blais L., Forget A., Ramachandran S.* Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence // *Clin Ther.* 2010; 32: 1320–1328.
26. *Larsson K., Janson C., Lisspers K.* et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The PATHOS study // *J Intern Med.* 2013, Mar 15. doi: 10.1111/joim.12067.
27. *Palmqvist M., Arvidsson P., Beckman O., Peterson S., Lotvall J.* Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers // *Pulm Pharmacol Ther.* 2001; 14: 29–34.
28. *Lindberg A., Szalai Z., Pullerits T., Radeckzy E.* Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction // *Respirology.* 2007; 12: 732–739.
29. *Partridge M. R., Schuermann W., Beckman O., Persson T., Polanowski T.* Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD // *Ther Adv Respir Dis.* 2009; 3: 1–11.
30. *Brattsand R., Miller-Larsson A.* The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity // *Clin Ther.* 2003; 25 Suppl C: C28–41.
31. *Dalby C., Polanowski T., Larsson T., Borgstrom L., Edsbacker S., Harrison T. W.* The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial // *Respir Res.* 2009; 10: 104.
32. *Thorsson L., Edsbacker S., Kallen A., Lofdahl C. G.* Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler // *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 529–538.
33. *Volovitz B.* Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: a review of the evidence // *Respir Med.* 2007; 101: 685–695.
34. *Cabello H., Torres A., Celis R.* et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study // *Eur Respir J.* 1997; 10: 1137–1144.
35. *Monso E., Rosell A., Bonet G., Manterola J., Cardona P. J., Ruiz J., Morera J.* Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis // *Eur Respir J.* 1999; 13: 338–342.
36. *Ek A., Larsson K., Siljerud S., Palmberg L.* Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages // *Allergy.* 1999; 54: 691–699.
37. *Esmailpour N., Hogger P., Rohdewald P.* Binding of glucocorticoids to human nasal tissue in vitro // *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 122: 151–154.
38. *Calverley P. M., Spencer S., Willits L., Burge P. S., Jones P. W.* Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD // *Chest.* 2003; 124: 1350–1356.
39. *Vestbo J., Anderson J. A., Calverley P. M.* et al. Bias due to withdrawal in long-term randomized trials in COPD: evidence from the TORCH study // *Clin Respir J.* 2011; 5: 44–49.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАЙ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЛАБОРАТОРНЫЙ АНАЛИЗ

VI Научно-практическая конференция
23–24 мая, г. Москва, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

СЕНТЯБРЬ МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ – 2013

XXIV межрегиональная специализированная выставка
11–13 сентября, Волгоград, Дворец спорта профсоюзов
ВЦ «Царицынская ярмарка»
Тел.: (8442) 26-50-34, 23-44-88
E-mail: zarexpo@avtlg.ru
www.zarexpo.ru

ДЕВЯТНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

30 сентября–2 октября, Москва
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА)
Тел.: +7 926 213-25-52
E-mail: fin.fin@ru.net
www.gastro.ru, www.liver.ru

ОКТАБРЬ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

III Московский Форум
16–18 октября, г. Москва, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

III СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

17–19 октября, Ростов-на-Дону
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

II СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

24–25 октября, Нижний Новгород
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

НОЯБРЬ VIII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

20–22 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

Омепразол как средство безрецептурного отпуска для лечения изжоги

М. В. Пчелинцев, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, НИИ фармакологии им. А. В. Вальдмана
СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: изжога, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, безрецептурные лекарственные средства, ингибиторы протонной помпы, омепразол, прием «по требованию».

Изжога определяется как «чувство жжения и боль за грудиной и/или в эпигастральной области, распространяющееся снизу вверх, нередко связанное с ощущением переполнения в эпигастрии, возникающее в различных положениях тела, натощак или после приема продуктов, напитков, курения».

Изжога может быть проявлением большого числа патологических состояний. Наиболее распространенные среди них гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь, неязвенная (функциональная) диспепсия, гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Изжога часто встречается в популяции как в России, так и в других странах мира. По данным статистики, у 10–20% населения ряда стран Европы изжога возникает от одного до нескольких раз в день [1, 2]. В США изжогу отмечают 28% жителей. Известно, что частота возникновения изжоги во многом зависит от характера питания. В США, по сравнению с Европой, достаточно большой объем в структуре питания населения занимает так называемый «фаст фуд». В ресторанах и кафе быстрого питания обычно предлагаются блюда с усиленными вкусами, большим количеством тугоплавких жиров и других компонентов, не отвечающих требованиям здорового, диетического питания [3]. Эпидемиологические исследования частоты возникновения изжоги проводились и в Российской Федерации.

Так, на основании опроса 20 тысяч больных, обратившихся в поликлинику по самым различным поводам, было установлено, что у лиц младше 60 лет изжога является частой причиной снижения качества жизни (отказа от любимых напитков, ограничения физической активности и даже нарушений сна). У лиц старше 60 лет возникновение изжоги отмечали 62% участников исследования [4]. Анализ распространенности изжоги в национальном эпидемиологическом исследовании взрослого населения АРИАДНА (Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения), проведенном в 11 городах России, выявил, что частую изжогу (более 2–3 раз в неделю) имеют 22,7% опрошенных [5]. По данным исследования МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России») изжога эпизодически возникала у 47,5% взрослых [6]. Отмечено, что у молодых людей, призванных на службу в армию, при резкой смене характера пищи, увеличении нагрузок, стрессовых ситуациях риск возникновения изжоги составляет 24,8%. При этом почти в 60% случаев признаков эзофагита при фиброгастроуденоскопии не отмечается [7].

В большинстве случаев изжога возникает вследствие заброса кислого содержимого желудка в пищевод. В основе нормального и патологического рефлюкса лежит транзитное расслабление нижнего сфинктера пищевода. У здоровых индивидуумов гравитация и перистальтика быстро удаляют рефлюксный субстрат, а проглоченная слюна нейтрализует остатки адгезированной пищеводом кислоты.

Изжога возникает при нарушении этих механизмов и/или эндогенных механизмов защиты слизистой оболочки. Так, частые неадекватные транзиторные расслабления нижнего сфинктера пищевода увеличивают время контакта слизистой оболочки с соляной кислотой. При этом показано, что от 53% до 71% страдающих изжогой имеют эндоскопически нормальную слизистую оболочку пищевода.

Большое внимание в последнее время стали уделять функциональной изжоге, диагностическими критериями которой являются за грудиной дискомфорт или возникновение боли как минимум 1 день в неделю. У пациентов с этим типом изжоги по результатам 24-часовой рН-метрии не наблюдается классических признаков ГЭРБ. Несомненно, что частая изжога может сигнализировать о наличии серьезного патологического процесса, быть проявлением различных (в том числе эрозивной) форм ГЭРБ, язвенной болезни и ряда других заболеваний и являться поводом обращения к врачу. С помощью различных диагностических мероприятий врач должен определить, является ли изжога следствием функциональных расстройств или же это симптом органического поражения верхних отделов органов пищеварения.

Симптомами, которые, помимо изжоги, должны насторожить больного и заставить его обратиться к врачу, являются:

- боль в грудной клетке, преобладающая над ощущением кислоты в глотке;
- боли в эпигастрии, ощущаемые в большей степени, чем изжога;
- потеря массы тела;
- упорная дисфагия;

• рвота, выраженная сухость во рту, упорный кашель.

Желательно получить совет врача и в тех случаях, когда изжога впервые стала появляться в возрасте старше 45 лет, больным с семейным анамнезом органических заболеваний пищевода или желудка, а также пациентам, получающим бисфосфонаты или нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе низкие дозы ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта при сердечно-сосудистых заболеваниях).

В связи с широкой распространенностью изжоги ее самолечение наблюдается повсеместно. Для купирования изжоги пациентам предлагаются безрецептурные лекарственные средства различных фармакологических групп. Все они отвечают требованиям, предъявляемым к безрецептурным препаратам: хорошо переносятся и не наносят ущерба здоровью больного, не находящегося под врачебным наблюдением. К этим препаратам относятся антациды, альгинаты, H_2 -гистаминоблокаторы, ингибиторы протонной помпы (ИПП). Без назначения врача и врачебного контроля эти лекарства применяются небольшими по продолжительности курсами или ситуационно, «по требованию».

Самым известным и наиболее старым способом подавления изжоги является применение антацидных средств, содержащих магний, алюминий и кальций. В основе их действия лежит механизм химической нейтрализации хлороводородной кислоты в просвете желудка. Преимущество антацидов только одно — быстрое устранение/уменьшение изжоги.

К недостаткам антацидов следует отнести краткосрочность их эффекта (1–1,5 ч), что делает необходимым частое их применение при рецидивирующей изжоге. Достаточная длительность эффекта не обеспечивается даже высокотехнологичными формами антацидов. Кратковременность эффекта препаратов отрицательно сказывается на их эффективности и на приверженности к их приему [8].

Содержание в препаратах ионов кальция, алюминия, магния приводит к нарушениям стула (диарея или запор в зависимости от состава препарата). Антациды агрессивно вступают в лекарственные взаимодействия и нарушают всасывание одновременно принимаемых лекарственных препаратов. Несмотря на то, что большин-

ство современных антацидов имеют низкую энтеральную биодоступность, все же они могут вызывать ряд побочных эффектов, связанных с всасыванием входящих в их состав ионов. Так, еще в 1977 г. W. Kaehny и соавт. обнаружили повышение уровня алюминия в плазме крови и моче после приема алюминийсодержащих антацидов у людей с нормальной функцией почек, тогда как ранее считалось, что они не всасываются при приеме внутрь. По данным G. Berthon (2002 г.), при взаимодействии алюминия гидроокиси, входящей в состав антацидов, с кислотой в желудке может всасываться 17–30% образующегося алюминия хлорида [9, 10]. В целом антациды имеют невысокую эффективность при изжоге, особенно в тех случаях, когда она является проявлением ГЭРБ [11].

Достаточно давно для лечения изжоги применяются препараты, содержащие альгинаты, формирующие механический барьер, предупреждающий заброс содержимого желудка в пищевод. В отличие от антацидов, они не обладают нейтрализующим действием.

Несмотря на ряд достоинств антацидов и альгинатов, именно средства, подавляющие секрецию соляной кислоты, несомненно, наиболее эффективны при лечении изжоги и кислотозависимых заболеваний. Прогресс в лечении кислотозависимых заболеваний в начале 1970-х гг. первыми внесли H_2 -гистаминоблокаторы. Однако с внедрением в клиническую практику ИПП, H_2 -гистаминоблокаторы теперь намного реже используются в лечении. Представители этой группы лекарств применяются в настоящее время именно в безрецептурных формах, что стало возможным после установления факта достаточно хорошей их переносимости в два раза меньших дозах, чем те, которые использовались для лечения язвенной болезни [12].

В сравнении с антацидами и альгинатами, эффект H_2 -гистаминоблокаторов наступает значительно позже, что связано с необходимостью поступления препаратов в системный кровоток. Эффективное подавление секреции соляной кислоты возможно в течение 8–12 ч, поэтому при повторяющейся, упорной изжоге их требуется принимать 2–3 раза в сутки. Даже при использовании H_2 -гистаминоблокаторов в полной суточной дозе подавление желудочной секреции осуществляется не более чем на 70% в течение 24 часов, а в дозе для безрецептурного отпуска

этот показатель существенно меньше. В проспективном исследовании [13] приняли участие 1289 больных с хроническими симптомами диспепсии, включая изжогу, в котором больным «по требованию» предлагалось принимать низкие дозы ранитидина (75 мг на прием), циметидина (200 мг) или плацебо, было показано, что в начале приема 75% больных отметили полное исчезновение изжоги, однако в течение последующих 15 дней количество таких пациентов заметно уменьшилось. В группе ранитидина повторяющиеся симптомы изжоги полностью исчезали только у 41% пациентов, у получавших циметидин — в 38% случаев и в 28% — у принимавших плацебо.

В другом исследовании [14] при анализе наблюдений за 1600 амбулаторными больными с хронической изжогой (самооценка и врачебная оценка) в динамике (4 года) выяснилось, что самостоятельное применение H_2 -гистаминоблокаторов в низких дозах полностью устраняло диспепсию только в 16% случаев. В 23,5% случаев частота проявлений диспепсии резко снижалась, а в остальных случаях препараты не оказывали стойкого эффекта. Эти данные свидетельствуют о том, что для купирования изжоги, обусловленной рецидивирующим гастроэзофагеальным рефлюксом, эффективность H_2 -гистаминоблокаторов в дозах для безрецептурного приема не всегда достаточна. Наблюдения свидетельствуют о формировании феномена «ускользания эффекта» H_2 -гистаминоблокаторов, применяемых в малых дозах, что, по-видимому, связано с развитием толерантности к ним [15, 16].

H_2 -гистаминоблокаторы, особенно ранних поколений, выражено угнетают систему микросомального окисления печени. По этой причине они могут вступать в фармакокинетические лекарственные взаимодействия. Концентрации совместных назначаемых с ними лекарственных препаратов, метаболизирующихся на окислительных системах печени, могут повышаться. Препараты данной группы могут усиливать действия алкоголя, в частности, в том случае, если они принимаются для уменьшения изжоги, вызванной употреблением спиртных напитков [17].

В последнее время на первый план в терапии изжоги выходят препараты ИПП, в первую очередь, омепразол, в малых дозах (10 мг) эффектив-



Рис. Алгоритм устранения симптомов изжоги при самолечении по Haag S. с соавт. с дополнениями [26]

но устраняющий симптомы изжоги, а также применяющийся в схемах консолидации ремиссии при ГЭРБ (то есть при осуществлении снижения первоначально высоких его лечебных доз). Безусловно, омепразол может использоваться без рецепта в малых дозах только при таких показаниях, которые могут быть легко и безошибочно распознаны пациентами. Частые изжоги, которые определяются как «если у вас имеется изжога в течение 2 или более дней в неделю», являются хорошо опознаваемым состоянием и не могут быть перепутаны с другими потенциально опасными состояниями, требующими немедленного медицинского вмешательства. Омепразол в малых дозах (10 мг/сут) впервые получил безрецептурный статус в 1999 г. в Швеции. Препарат использовался для краткосрочного контроля симптомов гастроэзофагеального рефлюкса. В США препарат в безрецептурной форме рекомендован с 2003 г. для лечения частой изжоги [18], а в Великобритании — в 2004 г. [19]. Данные Национальной службы здоровья Великобритании (National Health Service, NHS), посвященные изучению тенденций назначения ИПП в популяции, свидетельствуют о том, что 20% больных, которым назначен

постоянный прием ИПП, предпочитают уменьшить частоту их приема без консультации с врачом [20]. Среди факторов, которые влияют на выполнение предписаний врача по постоянному приему омепразола, ведущим является отсутствие симптомов рефлюкса, поэтому больные не видят необходимости в регулярном его приеме [21].

Применение омепразола «по требованию» в малых дозах при неэрозивном рефлюкс-эзофагите ведет к стойкому отсутствию симптомов диспепсии в течение по меньшей мере 6 месяцев более чем у 50% больных [22]. Прием препарата «по требованию» позволяет также снизить расходы пациента на приобретения препарата.

Важно подчеркнуть, что полный эффект омепразола достигается в течение приема до 4 дней, хотя у некоторых пациентов полное облегчение и исчезновение симптомов наступает в течение 24 ч. Самостоятельно пациентам омепразол следует принимать один раз в день в течение 14 дней.

Эффективность омепразола при частой изжоге была подтверждена в ходе двух масштабных двойных слепых исследований, в которых омепразол в ежедневном режиме в течение 14 дней существенно превосходил плацебо [23].

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании более чем 2000 больных с частыми изжогами получали омепразол или плацебо в режиме один раз в день в течение двух недель. На 14-й день терапии изжога отсутствовала у 70% пациентов, получавших омепразол, в сравнении с 43% пациентами в контрольной группе. В 2004 г. было проведено 3-месячное наблюдательное исследование омепразола при частой изжоге в течение 14 последовательных дней при однократном ежедневном дозировании [24]. Более 90% участников исследования испытывали изжогу 2 или более дней в неделю. Анализ дневников, который вели пациенты в рамках исследования, показал высокий уровень эффективности препарата. Только 3% пациентов приняли более 14 доз омепразола, остальным было достаточно меньшего количества лекарства. При этом через 3 месяца наблюдения у 43% пациентов не возникало рецидивов изжоги. Проводилась оценка безопасности и эффективности омепразола в дозах 10 и 20 мг, у 3162 пациентов с частой изжогой (изжога два раза или чаще в неделю) [25]. Участники исследования принимали омепразол или плацебо в течение 14 дней подряд. Через 24 часа после первой дозы 49,7% пациентов, получавших омепразол 20 мг, и 41,5% пациентов, получавших его в дозе 10 мг, сообщили об отсутствии изжоги. Обе дозы были значительно более эффективны, чем плацебо. Омепразол в дозе 20 мг был значительно более эффективным, чем плацебо, в предотвращении ночной изжоги. Все эти исследования показали эффективность короткого, 14-дневного, режима применения небольших суточных доз омепразола для предотвращения изжоги в течение 24 часов. Таким образом, при появлении изжоги пациенты могут эффективно и безопасно самостоятельно применять небольшие дозы омепразола (10–20 мг) один раз в день, срок до 14 дней. Самостоятельный прием пациентом омепразола длительностью более 14 дней не рекомендуется без консультации с лечащим врачом.

В настоящее время к безрецептурному отпуску в России разрешен Ортанол® (омепразол) в дозе 10 мг в одной капсуле. Ортанол® производится в соответствии с требованиями стандартов GMP. Ортанол® в суточных дозах до 20 мг полностью соответствует требованиям, предъявляемым к безрецептурным препаратам. Он

УКРОЩАЕТ ИЗЖОГУ НАДОЛГО*

- После однократного приема Ортанол® помогает избавиться от изжоги на 24 часа
- Помогает устранить причину возникновения изжоги (блокирует секрецию соляной кислоты)
- Имеет двойную защиту действующего вещества, которая предотвращает его разрушение от соляной кислоты



Рег. номер: ЛСР-007825/08

ОРТАНОЛ® (Омепразол). Капсулы 10 мг для приема внутрь. Показания к применению. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, такие как изжога, кислая отрыжка. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омепразолу или другим компонентам препарата. Возраст до 18 лет. Одновременное применение с препаратом нелфинавир. Редкие наследственные формы непереносимости галактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы (т.к. в составе содержится лактоза). Перед применением препарата в период беременности рекомендуется проконсультироваться с врачом. Омепразол проникает в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

* Препарат действует в течение 24 часов (инструкция по медицинскому применению).

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

© Novartis company

RU1304091150

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: [495] 660-75-09 • www.sandoz.ru

реклама

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

хорошо переносится и имеет низкий риск серьезных нежелательных явлений в популяции, принимающих его пациенты. Единичные нежелательные явления, случающиеся в период лечения омепразолом в низких дозах, являются умеренными по степени выраженности. Применение препарата Ортанол® не вызывает нежелательных эффектов, возможность развития которых описана при длительном применении ИПП в высоких суточных дозах, например, при лечении эрозивной ГЭРБ. Форма выпуска препарата Ортанол® предусматривает различное количество капсул по 10 мг в упаковке. Это сделано для возможности максимальной индивидуализации лечения изжоги в зависимости от степени ее проявлений у конкретного пациента. Людям с выраженной изжогой, которым может потребоваться начальная доза в 20 мг в сутки, соответственно нужно большее количество капсул в упаковке. Когда симптомы начнут исчезать, используемая для лечения доза может быть уменьшена до 10 мг в сутки, что требует меньшего количества капсул.

Следует еще раз отметить, что пациенту самостоятельно не следует принимать Ортанол® в течение более 14 дней и что новый 14-дневный курс лечения можно проводить не ранее, чем через 4 месяца. В случае, если изжога сохраняется в течение 14 дней использования препарата Ортанол® или возобновляется через несколько дней после прекращения его приема, пациент должен обратиться к врачу за консультацией о дальнейшем лечении и необходимости обследования (рис.), чтобы не пропустить органической патологии.

Средства безрецептурного отпуска несомненно приносят облегчение пациентам и могут ими использоваться для лечения периодической изжоги.

Самостоятельное медикаментозное лечение изжоги пациентами не отменяет необходимости врачебного консультирования, в случаях наличия или появления других симптомов (болей за грудиной, в эпигастрии, похудания, дисфагии), а также в случае частых рецидивов изжоги, несмотря на проведение лечения безрецептурными лекарственными средствами, в том числе ИПП.

Самолечение изжоги с использованием безрецептурного ИПП — препарата Ортанол® (омепразола), содержащего 10 мг в одной капсуле, является наиболее эффективным способом устране-

ния изжоги, в том числе возникающей в ночное время.

Ортанол® (омепразол) в низких дозах удобен и эффективен для применения и по рекомендации врача на этапе консолидации ремиссии эрозивной ГЭРБ, после предварительного проведения лечения более высокими суточными дозами. В этом случае дозы 10–20 мг в сутки могут применяться в течение 24–52 недель (6 мес — 1 год) с последующим переходом на режим приема «по требованию». ■

Литература

1. *Louis E., DeLooze D., Deprez P.* et al. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 279–284.
2. *Bretagne J.F., Richard-Molard B., Honnorat C.* et al. Gastroesophageal reflux in the French general population: national survey of 8000 adults // *Presse Med.* 2006; 35: 23–31.
3. *Dent J., El Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S.* Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* 2005; 54: 710–717.
4. *Ставрики Е.С., Морозов С.В., Исаков В.А.* Распространенность изжоги в России у пожилых и ее влияние на качество жизни: предварительные результаты анализа национального популяционного исследования. VIII. Междунар. Славяно-Балтийский науч. форум «Санкт-Петербург — Гастро-2006» <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2684>, дата обращения 15 января 2013.
5. *Исаков В.А.* Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // *Журнал экспериментальной и клинической гастроэнтерологии.* 2008; 1: 20–30.
6. *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.
7. *Януль А.Н., Князев И.Н., Клименков Д.Ю.* с соавт. Оценка частотных характеристике изжоги и эзофагита у военнослужащих по призыву // *Военная медицина. БГМУ.* 2012; 2: 38–40.
8. *Fransen G.A., Mesters I., Muris J.W.* et al. Patient adherence to prescribed medication instructions for dyspepsia: the DIAMOND-study // *Eur J Gen Pract.* 2012; 18 (2): 79–85.
9. *Kaehny W., Hegg A., Alfrey A.* Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids // *N Engl J Med.* 1977; 296: 1389–1390.
10. *Berthon G.* Aluminum speciation in relation to aluminum bioavailability, metabolism and toxicity // *Coord Chem Rev.* 2002; 228: 319–341.
11. *Pettit M.* Treatment of gastroesophageal reflux disease // *Pram World Sci.* 2005; 27: 432–435.

12. *Newton G.D., Pray W.S., Popovich N.G.* New OTC drugs and devices: a selected review // *J Am Pharm Assoc (Wash).* 1996; 36 (2): 108–116.
13. *Galmiche J.P., Shi G., Simon B.* et al. On-demand treatment of gastro-oesophageal reflux symptoms: a comparison of ranitidine 75 mg with cimetidine 200 mg or placebo // *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12: 909–917.
14. *Shaw M.J., Fendrick A.M., Kane R.L.* et al. Self-reported effectiveness and physician consultation rate in users of over-the-counter histamine-2 receptor antagonists // *Am J Gastroenterol.* 2001; 96 (3): 673–676.
15. *Komazawa Y., Adachi K., Mihara T.* et al. Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subjects without *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18 (6): 678–682.
16. *Osawa H., Kita H., Ohnishi H.* et al. Histamine-2 receptor expression in gastric mucosa before and after *Helicobacter pylori* cure // *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21 (Suppl 2): 92–98.
17. *Monroe M.L., Doering P.L.* Effect of common over-the-counter medications on blood alcohol levels // *Ann Pharmacother.* 2001; 35 (7–8): 918–924.
18. *Cohen J.* Switching omeprazole in Sweden and the United States // *Am J Ther.* 2003; 10 (5): 370–376.
19. *Stewart D., John D., Cunningham S.* et al. A comparison of community pharmacists' views of over-the-counter omeprazole and simvastatin // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16 (12): 1290–1297.
20. *Boath E.H., Blenkinsopp A.* The rise and rise of proton pump inhibitor drugs: patients' perspectives // *Soc Sci Med.* 1997; 45: 1571–1579.
21. *Hungin A.P., Rubin G.P., O'Flanagan H.* Long-term prescribing of proton pump inhibitors in general practice // *Br J Gen Pract.* 1999; 49: 451–453.
22. *Galmiche J.P.* Non-erosive reflux disease and atypical gastro-oesophageal reflux disease manifestations: treatment results // *Drugs.* 2006; 66 Suppl. 1: 7–13.
23. *Over-the-counter omeprazole (prilosec OTC)* // *Med Lett Drugs Ther.* 2003; 45 (1162): 61–62.
24. *Fendrick A.M., Shaw M., Schachtel B.* et al. Self-selection and use patterns of over-the-counter omeprazole for frequent heartburn // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2 (1): 17–21.
25. *Allgood L.D., Grender J.M., Shaw M.J., Peura D.A.* Comparison of Prilosec OTC (omeprazole magnesium 20.6 mg) to placebo for 14 days in the treatment of frequent heartburn // *J Clin Pharm Ther.* 2005; 30 (2): 105–112.
26. *Haag S., Andrews J.M., Katelaris P.H.* et al. Management of reflux symptoms with over-the-counter proton pump inhibitors: issues and proposed guidelines // *Digestion.* 2009; 80 (4): 226–234.



Мерцательная аритмия и сахарный диабет: терапия предупреждения

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

М. Н. Ядрихинская*, кандидат медицинских наук

Е. Н. Абдалкина**, кандидат медицинских наук

С. С. Кухаренко*, кандидат медицинских наук

О. А. Шацкая*, кандидат медицинских наук

* *ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва*

** *НОУ ВПО СМИ РЕАВИЗ, Самара*

Ключевые слова: мерцательная аритмия, неклапанные формы, сахарный диабет, кардиомиоцит, сарколемальная мембрана, фосфоинозитоловый механизм, внутриклеточный обмен кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы АТ1-рецепторов.

По мнению выдающегося современного кардиолога Е. Braunwald'a (1997 г.), судьбу человечества в XXI веке определяют три важнейших сердечно-сосудистых эпидемии: застойная сердечная недостаточность, мерцательная аритмия (МА) и сахарный диабет (СД).

Работы, посвященные изучению мерцательной аритмии, начинают расценивать эту патологию как новую сердечно-сосудистую эпидемию примерно с 2001–2004 гг. [1–3]. МА, впервые описанная в 1909 г., в настоящее время является наиболее часто встречаемым нарушением сердечного ритма. МА характеризуется потерей способности предсердий миокарда к координированному сокращению.

За последние 50 лет частота распространения МА возросла примерно в 2,5 раза. В настоящее время МА страдает более 3 млн человек в США

Контактная информация об авторах для переписки: endocar@mail.ru



Рис. 1. Прогнозируемое количество больных с «неклапанной» МА в США с 2004 по 2050 гг.

и 4,5 млн человек в Европе (около 1% всего населения).

Частота развития МА увеличивается с возрастом, и среди лиц старше 80 лет МА страдает не менее 9% населения.

Основываясь на данных переписи США, прогноз роста количества боль-

ных, страдающих так называемыми «неклапанными» формами МА, представляется следующим: в 2004 г. с подобным диагнозом было зафиксировано 2,3 млн человек, в 2020 г. прогнозируется рост до 3,3 млн человек и к 2050-м гг. — 5,6 млн человек (рис. 1) [1].

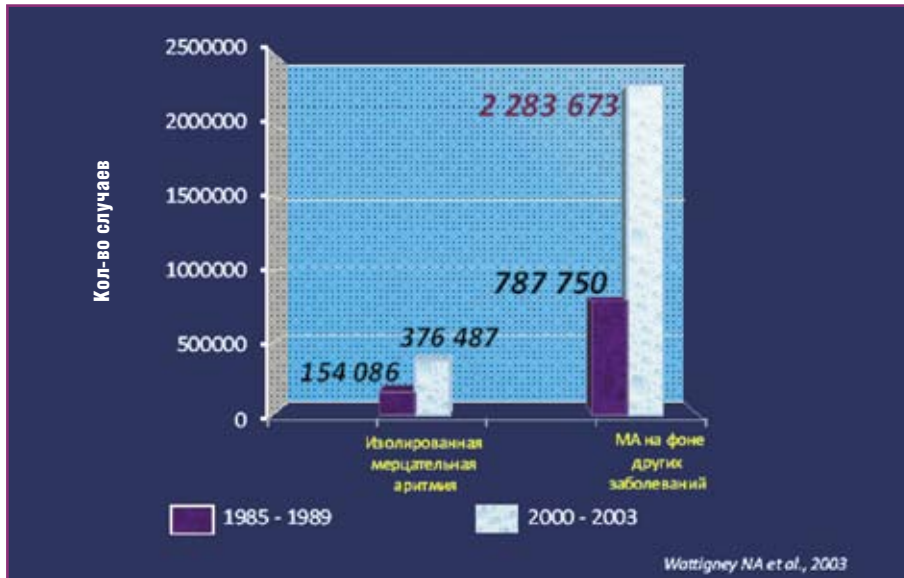


Рис. 2. Частота госпитализаций в США по поводу МА в период с 1985–1989 гг. по 2000–2003 гг.



Рис. 3. Частота встречаемости различных форм МА



Рис. 4. Распространенность МА в различных возрастных группах

Исследователи из клиники Мэйо (США) считают, правда, что этот прогноз существенно недооценивает интенсивность реального роста этого заболевания. По данным этой знаменитой клиники, расположенной в г. Рочестер штата Миннесота, реальная заболеваемость «неклапанными» формами МА в этой местности за последние 30 лет возросла в три раза, если учитывать ее уровень в конкретных возрастных категориях.

При этом отмечается непрерывное нарастание клинической тяжести этого заболевания. За последние 15 лет частота госпитализаций по поводу МА возросла примерно в 2–3 раза. Так, по поводу собственно МА число госпитализаций возросло с 154086 до 376487 случаев (изолированная МА) и с 787750 случаев до 2283673 случаев (МА на фоне других заболеваний) (рис. 2) [4].

Анализируя проблему роста заболеваемости МА, А. S. Go и соавт. [5] указали на причины, по которым величина роста данной патологии может недооцениваться.

Хорошо известно, что идентификация МА наиболее часто происходит при наличии ее устойчивых клинически явных форм, а транзиторные и асимптоматические случаи часто не диагностируются из-за отсутствия ясных клинических симптомов. Так, у 30% больных в исследовании Cardiovascular Health Study и у 45% больных в исследовании Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trials диагноз МА был поставлен при случайном снятии электрокардиограммы. По другим данным, соотношение асимптоматических пароксизмов к пароксизмам, сопровождающимся клинической симптоматикой у больных с пароксизмальной МА, доходит до 12:1.

В большом популяционном исследовании типа случай-контроль, основанном на анализе впервые зафиксированной МА у 1410 больных и 2203 лиц контрольной группы, обследованных Seattle за период с октября 2001 года по декабрь 2004 года в интегрированной системе здравоохранения Group Health (США), было обнаружено, что соотношение различных форм МА, выявленных у этих больных, выглядит следующим образом: у 39% больных МА имела транзиторный характер, у 45% — персистирующий/интермиттирующий характер, носила устойчивой характер — у 15% лиц и ее характер не мог быть точно установлен у 1,7% больных (рис. 3) [6].

Использованная классификация МА основывалась на материалах Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC), Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА), Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) (2006 г.).

Транзиторная МА определялась как эпизод, длительностью до 7 дней и отсутствием повторного приступа в последующие 6 месяцев. Персистирующая/интермиттирующая форма заболевания диагностировалась при длительности приступа более 7 дней или если приступ имел повторный характер, но в дальнейшем в течение 6 месяцев сохранялся синусовый ритм. Об устойчивой МА говорили в тех случаях, когда аритмия сохранялась не менее 6 месяцев без признаков появления синусового ритма (аналогична термину ACC/АНА/ESC — перманентная).

Совершенно очевидно, что имеющиеся у исследователей возможности фиксации различных форм МА предопределяют результаты оценки распространенности данной патологии в конкретной популяции и позволяют оценить факторы риска, влияющие на возникновение МА.

Одной из основных общепризнанных причин нарастания частоты встречаемости МА является хорошо известный факт старения населения индустриально развитых стран мира. Показано, что частота развития МА увеличивается с возрастом населения. Приблизительно 1/3 всех больных с МА находится в возрастной группе 80 лет и старше. В то же время восьмидесятилетние лица являются наиболее быстро растущей группой населения в индустриально развитых странах. Существующие прогнозы на 2050-е гг. подчеркивают тот факт, что к этому времени большинство больных с МА будут иметь возраст 80 лет и старше (рис. 4)

Если взаимосвязь между увеличением заболеваемости СД 2-го типа и ростом застойной сердечной недостаточности хорошо известна, то специфическая взаимосвязь между СД и МА стала привлекать к себе особо пристальное внимание именно в последние годы.

Взаимосвязь СД и МА описывалась уже в течение нескольких десятилетий.

Еще в 1990-х гг. Фремингемское исследование обнаружило, что СД, как

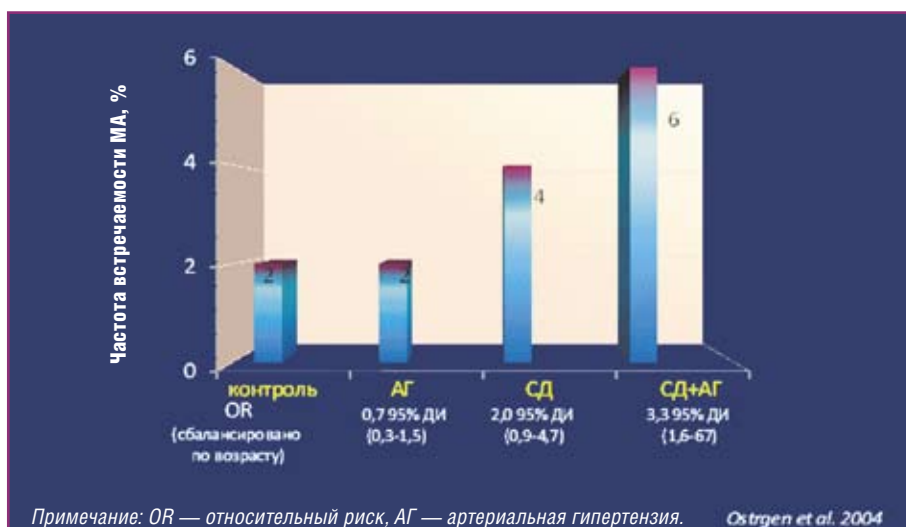


Рис. 5. Частота встречаемости МА у больных с различным состоянием факторов риска ее развития

Таблица

Исследования, оценивающие взаимосвязь сахарного диабета и мерцательной аритмии

СД — фактор риска развития МА	СД — не связан с развитием МА
R. J. Aviles и соавт., 2003	A. D. Krahn и соавт., 1995
B. M. Psatty и соавт., 1997	L. Frost и соавт., 2005
T. A. Aksnes и соавт., 2008	C. J. Ostrgren и соавт., 2004
G. A. Nichols и соавт., 2009	A. Rul Gomez и соавт., 2002
E. J. Benjamin и соавт., 1994	A. Rul Gomez и соавт., 2005
O. E. Johansen и соавт., 2008	L. Wilhelmsen и соавт., 2001
M. R. Movahed и соавт., 2005	J. H. Jeong, 2005
S. Stewart и соавт., 2001	J. G. Smith и соавт., 2010
H. Watanabe и соавт., 2008	Z. Zhou, D. Hu, 2008
Y. Iguchi и соавт., 2008	

и артериальная гипертензия, является независимым фактором риска развития МА с относительным риском (ОР) для мужчин 1,4, а для женщин — 1,6. Эта закономерность сохранялась и после учета влияния возраста и других сопутствующих факторов риска развития МА.

МА встречается у больных СД по крайней мере вдвое чаще, чем у людей без СД [7], и в три раза чаще, если больной СД страдает к тому же артериальной гипертензией (рис. 5) [8].

МА встречается примерно у 4% больных СД, наблюдаемых в поликлинических условиях, и у 15% госпитализированных больных [7, 8].

Однако не все эпидемиологические исследования, оценивая взаимосвязь МА и СД, дали однозначный положительный ответ на вопрос о независимом причинно-следственном характере данной взаимосвязи: 10 исследований подтвердили подобную взаимосвязь, в то время как

9 исследований — не обнаружили таковой (табл.).

В первую очередь подобной независимой взаимосвязи не обнаружили те исследователи, которые изначально специально не планировали в своих работах анализировать наличие этой взаимосвязи. По этой причине в дизайне их работ зачастую не учитывались такие показатели, как различный характер приступов МА, длительность существования СД и степень его гликемического контроля.

В 2005 г. были опубликованы данные крупномасштабного исследования, проходившего в Калифорнии США на базе Административного госпиталя ветеранов, специально поставившего перед собой цель оценить значимость СД как фактора риска развития МА [7]. Исследование включало в себя данные 293 124 больных СД 2-го типа, выписанных из этого госпиталя с 1990 по 2000 гг. В качестве контрольной группы были

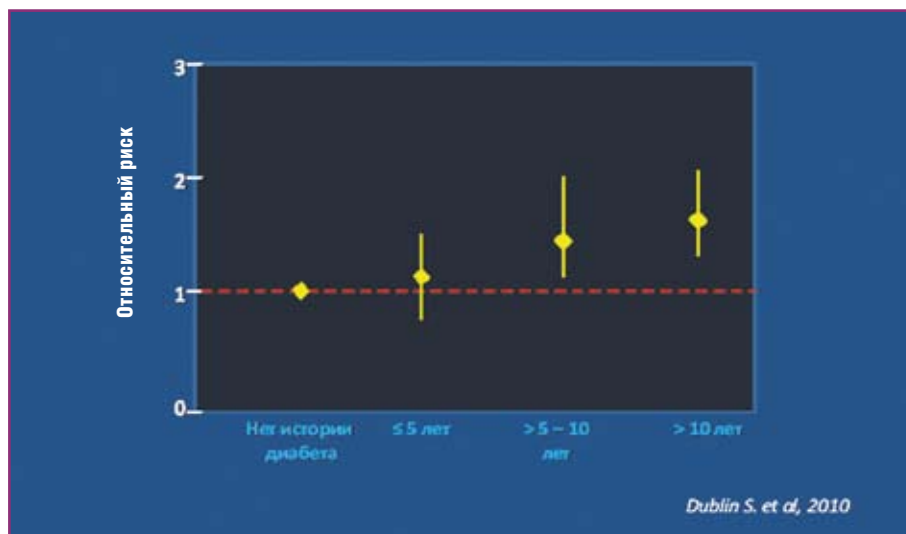


Рис. 6. МА в зависимости от длительности леченного СД [6]

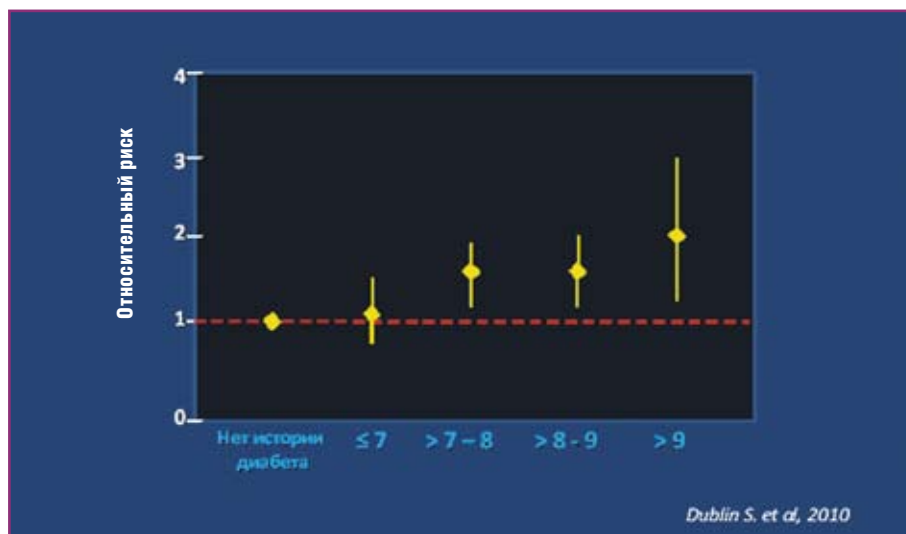


Рис. 7. Риск развития вновь возникшей МА в зависимости от среднего уровня HbA_{1c} (%) [6]

использованы данные 552 624 больных с артериальной гипертензией, не страдающих СД и отобранных на основании данных таких же историй болезни, как и больные основной группы. Исследователи учитывали наличие у больных МА, трепетания предсердий, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, гипертрофии миокарда левого желудочка сердца.

При проведении многомерного анализа было обнаружено, что СД является независимым фактором риска развития МА с ОР, равным 2,13 (95% ДИ: 2,10–2,16; $p < 0,0001$), а также трепетания предсердий (ОР = 2,20, ДИ: 2,15–2,26, $p < 0,0001$).

В результате этого специализированного крупномасштабного исследования было однозначно доказано, что СД

сам по себе является мощным и независимым фактором риска развития МА и трепетания предсердий.

Дополнительные сведения о взаимосвязи СД и МА были получены в уже упоминавшемся ранее исследовании в Seattle [6].

Авторы этого исследования исключили из анализа всех больных СД, не получавших фармакологического лечения. Это было сделано по той причине, что подобных больных было очень немного, и потому, что ранее какой-либо взаимосвязи между «нелеченным» СД и приступами МА ими обнаружено не было [6]. По данным этих исследователей ОР развития МА у лиц с фармакологически нелеченным СД не отличался достоверно от ОР лиц без нарушений углеводного обмена и составлял всего 1,04 (95% ДИ

0,75–1,45). Возможно, это связано с тем, что фармакологически нелеченный СД имел более мягкое течение и длительность нарушений углеводного обмена у подобных больных была довольно короткой.

Оценивая взаимосвязь «фармакологически леченного» СД с приступами МА, исследователи обнаружили следующее. Среди 1410 лиц с МА 252 (17,9%) имели фармакологически леченный СД, в то время как среди 2203 лиц контрольной группы без МА подобных больных было только 311 (14,1%).

ОР развития МА у больных с «фармакологически леченным» СД составлял 1,40 (95% ДИ 1,15–1,71) по сравнению с лицами без диабета. Кроме того, среди лиц с «фармакологически леченным» СД риск развития МА повышался на 3% с каждым годом увеличения продолжительности существования СД (95% ДИ 1–6%) (рис. 6) [6].

Относительный риск развития МА у лиц с «фармакологически леченным» СД возрастал по мере увеличения декомпенсации показателей их углеводного обмена.

Так, у больных со средним уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) ≤ 7 ОР = 1,06 (95% ДИ 0,74–1,51); при $HbA_{1c} > 7$, но ≤ 8 ОР = 1,48 (1,09–2,01); $HbA_{1c} > 8$, но ≤ 9 ОР = 1,46 (1,02–2,08) и при $HbA_{1c} > 9$ ОР = 1,96 (1,22–3,14) (рис. 7) [8].

Было отмечено, что взаимосвязь между «фармакологически леченным» СД и МА была достоверно сильнее выражена ($p = 0,02$) у лиц с ожирением (ОР = 1,64, 95% ДИ 1,27–2,12), чем у лиц без повышенного веса (ОР = 1,10, 95% ДИ 0,80–1,52). При этом не было отмечено существенного влияния пола, возраста, наличия артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ишемической болезни сердца или застойной сердечной недостаточности (все $p > 0,10$).

Относительный риск возникновения транзиторной МА у больных «фармакологически леченным» СД составлял 1,35 (95% ДИ 1,03–1,78); для персистирующей/интермиттирующей формы — 1,36 (1,06–1,76); для устойчивой формы — 1,71 (1,17–2,49). Достоверных различий при этом обнаружено не было ($p = 0,5$).

В результате исследование подтвердило, что «фармакологически леченный» СД ассоциируется с 40-процентным повышением риска развития МА и этот риск тем выше, чем более длительно протекает СД и чем хуже осу-

ществляется контроль гликемических показателей.

По мнению профессора Anushk Patel, директора отдела сердечно-сосудистых заболеваний Георгиевского института международного здоровья (Университет Сиднея, Австралия), при нарастании количества больных СД к 2025 г. до 380 млн человек, количество больных МА возрастет среди них до 40 млн человек. Пожалуй, именно это в ближайшем будущем и определит ведущую роль СД в формировании контингента, страдающего МА во всем мире.

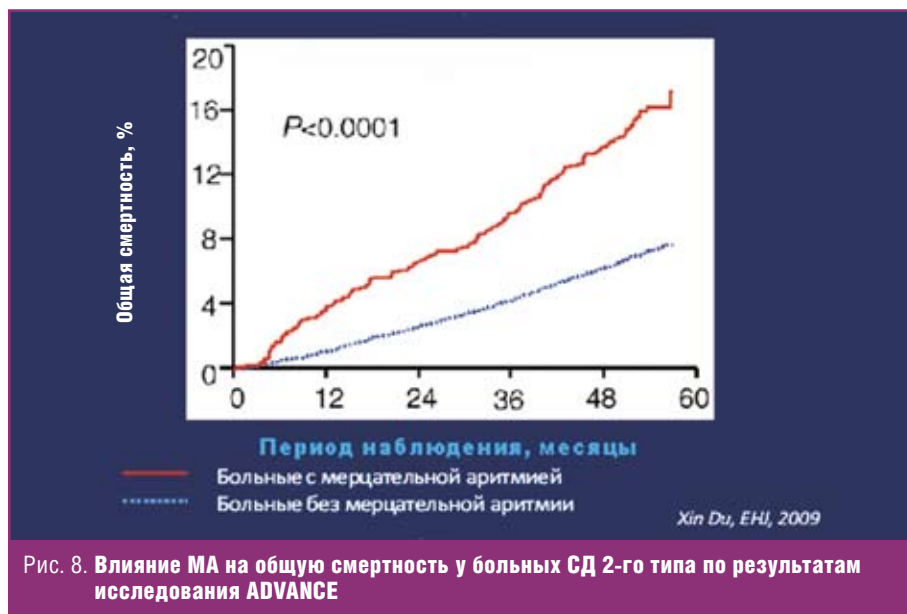
Значимость МА, как проблемы общественного здравоохранения, определяется ее тесной взаимосвязью с увеличенным риском возникновения нарушений мозгового кровообращения и развитием тяжелой сердечной недостаточности — двух наиболее тяжелых и экономически-затратных сердечно-сосудистых осложнений, определяющих продолжительность жизни подобного рода лиц.

По данным Фремингемского исследования пациенты с МА имеют в 1,5–2 раза более высокий риск годовой смертности, по сравнению с общей популяцией. Ежегодно у 5% лиц с диагностированной МА «неклапанного происхождения» возникают нарушения мозгового кровообращения. Это в 2–7 раза чаще, чем у лиц без МА. В результате МА является причиной от 75 000 до 100 000 эмболических инсультов в год [9].

Первым современным исследованием, обратившим внимание на МА как на один из сердечно-сосудистых показателей, влияющих на результаты интенсивной терапии больных СД 2-го типа, стало исследование ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation).

В исследовании ADVANCE было проанализировано, насколько МА влияет на смертность и сердечно-сосудистый риск у больных с СД [10].

Напомним, что ADVANCE является рандомизированным факториальным исследованием, включающем в себя 11 140 больных СД 2-го типа в возрасте 55 лет и старше, имеющих, по крайней мере, 1 дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Больные основной группы получали фиксированную дозу периндоприла и индапамида, которая постепенно увеличивалась до максимальной дозы периндоприла в 8 мг/сутки.



Среди 11 140 больных, включенных в исследование, было выявлено 847 человек, страдавших МА.

При наблюдении за больными в течение 4,3 года умерло 879 человек и 15% из этих больных составили больные с МА.

При сравнении общей и сердечно-сосудистой смертности больных с и без МА было обнаружено, что МА ассоциируется с увеличением на 61% общей смертности и значительно более высоким риском сердечно-сосудистой смертности, инсульта и недостаточности кровообращения (рис. 8) [10].

После учета влияния сопутствующих факторов при многовариантном анализе группы достоверно различались по показателям общей смертности, сердечно-сосудистой смертности

и частоте хронической сердечной недостаточности (рис. 9) [10].

Различия в уровне коронарных осложнений и цереброваскулярных событий при многовариантном анализе не подтвердились.

Взаимосвязь между развитием общей смертности, коронарных осложнений и цереброваскулярных событий у женщин была выражена больше, чем у мужчин, но эти различия не достигли статистически значимого уровня.

В исследовании ADVANCE при активном лечении МА впервые возникла у 3,3% больных, а при приеме плацебо в 3,6% (ОР = 0,92; 95% ДИ 0,74–1,13; $p = 0,41$).

Активное лечение привело к одинаковому снижению относительного риска у больных с и без МА. Однако, учитывая больший исходный сердечно-





Рис. 10. Фосфолипидный механизм активации обмена глюкозы в клетках (фосфоинозитоловый механизм)

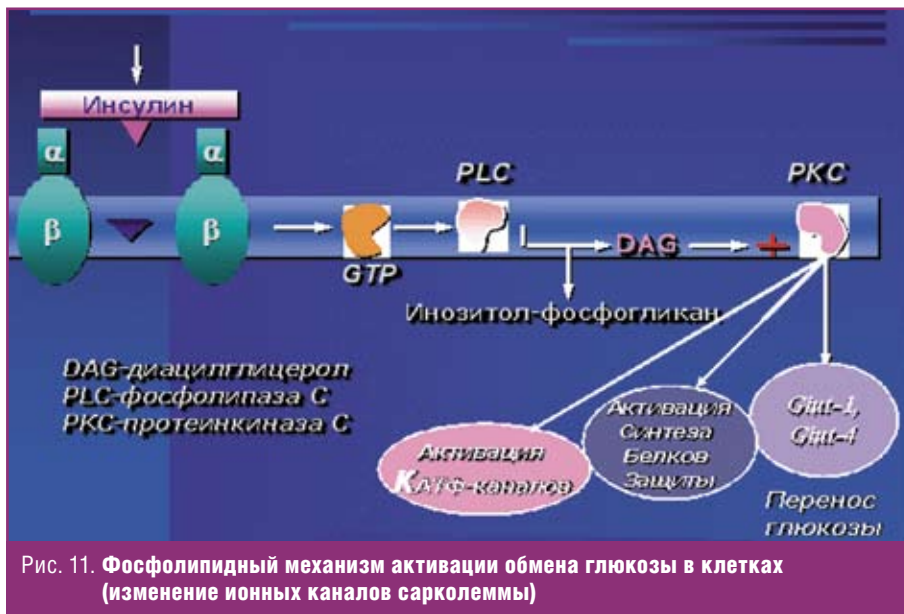


Рис. 11. Фосфолипидный механизм активации обмена глюкозы в клетках (изменение ионных каналов сарколеммы)

сосудистый риск у больных МА, абсолютная величина благоприятного влияния у больных с МА была значительно более выражена. Особенно отчетливо это видно из следующего.

Так, среди больных с МА 5-летнее активное лечение предотвращало одну смерть среди 39 больных, а среди больных без МА — 1 смерть у 89 больных. Еще больше это было выражено при оценке сердечно-сосудистой смертности. У больных с МА удавалось предотвратить 1 смерть среди 42 больных, в то время как у больных без МА — только среди 120 человек.

В заключение авторами исследования был сделан вывод о том, что:

- МА является сильным независимым маркером общей сердечно-сосудистой смертности, тяжелой

хронической сердечной недостаточности у больных СД;

- снижение артериального давления приводит к большему абсолютному благоприятному эффекту у больных СД с МА;
- выявление МА у больных СД является показателем к наиболее агрессивной коррекции у них сердечно-сосудистых факторов риска.

Ряд физиологических механизмов могут лежать в основе взаимосвязи СД и МА. Ряд из них откровенно бросается в глаза. Во-первых, это характерное для СД развитие диастолической дисфункции левого желудочка, сопровождающейся значительным увеличением размеров левого предсердия, со стимуляцией фиброза сердечной стенки и ранним появлением признаков застойной сердечной недо-

статочности [11]. Во-вторых, наличие у большинства больных СД 2-го типа артериальной гипертензии еще более провоцирует развитие диастолической дисфункции с соответствующими последствиями. В-третьих, ускоренное развитие коронарного атеросклероза с его мощным ишемизирующим воздействием на миокард с формированием очаговых зон фибросклероза как морфологической основы феномена «re-entry».

Кроме того, для больных СД характерен высокий уровень С-реактивного белка, маркера системного воспаления, который в свою очередь ускоряет развитие миокардиального фиброза и диастолической дисфункции. Хорошо известно также, что диабет вызывает перестройку (ремоделирование) иннервации предсердий, включая парасимпатическую и гетерогенную симпатическую деиннервацию. Более того, имея часто сопутствующее ожирение, лица с диабетом имеют высокую частоту развития обструктивного апноэ, которое в свою очередь способствует развитию МА.

И, тем не менее, все вышеописанные механизмы в том или ином сочетании могут присутствовать и у лиц без нарушения углеводного обмена.

В то же время оказалось, что именно механизмы, формирующие нарушения углеводного обмена, наиболее тесно связаны с механизмами формирования ритма сердца как в норме, так и при его патологии. Возможно, именно это и определяет особенности течения и прогноза МА при СД.

В последнее десятилетие XX века было обнаружено, что наружная сарколеммальная мембрана миокардиоцита включает в себе сложный комплекс медиаторов, одновременно участвующих как в регуляции поступления глюкозы в клетку, так и в формировании электролитных потоков, исходящих и проникающих внутрь кардиомиоцита и формирующих как потенциал действия миокардиальной клетки, так и периоды ее электрической рефрактерности. Этот сложный комплекс включает в себя ряд рецепторов, ионных каналов, а также внутримембранные структуры, важнейшим из которых является фосфоинозитоловый механизм.

Этот своеобразный глюкозотранспортный механизм может активироваться или при связи инсулина с клеточным рецептором, или при

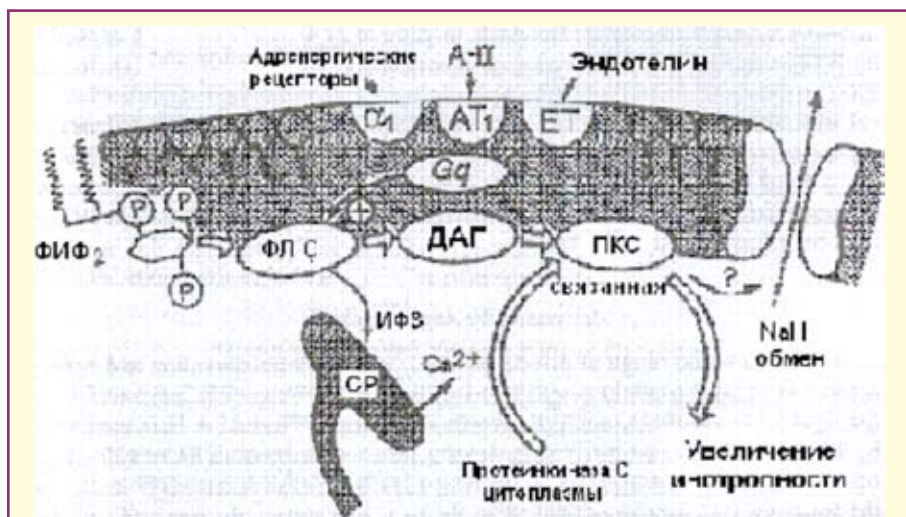
воздействии определенных препаратов сульфаниламочевина с клеточным компонентом фосфолипазы С (рис. 10). Возникающий при этом диацилглицерол, стимулируя пируваткиназу С, увеличивает в клетке доступность транспортных переносчиков глюкозы и таким образом способствует поступлению глюкозы внутрь кардиомиоцита.

Кроме того, активация этого медиаторного пути влечет за собой изменение состояния ряда ионных каналов сарколеммы. В первую очередь это K^+ -АТФ-зависимые каналы, играющие важнейшую роль в правильном формировании потенциала действия миокардиальной клетки (рис. 11). От состояния фосфоинозитолового обмена сарколеммальной мембраны зависит также состояние внутриклеточного Ca^{++} -баланса, Na^+/H^+ -обмена, определяющих способность миокарда к сокращению и расслаблению и таким образом его способность к переходу из состояния рефрактерности к состоянию возбуждения и проведению электрического импульса. Отсутствие инсулина или состояние инсулинорезистентности резко нарушает не только поступление глюкозы внутрь миоцита, но и дезинтегрирует электрофизиологическую деятельность его ионных каналов.

Это процесс получил название электрофизиологического ремоделирования ионных каналов.

Некоторые исследователи называют СД болезнью внутриклеточного обмена кальция. При СД отмечается нарушение мембранного транспорта Ca^{++} , изменение Ca^{++} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, снижение активности Na^+/K^+ -АТФ-азы сарколеммы, с дисбалансом между Na^+/K^+ -АТФ-азой, Na^+/Ca^{++} - и Na^+/H^+ -обменами и со сниженной способностью митохондрий больного СД накапливать ионы Ca^{++} .

Гиперинсулинемия, свойственная СД 2-го типа, воздействуя на механизмы регуляции внутриклеточного Ca^{++} , создает внутриклеточную кальциевую перегрузку в большинстве тканей больного, в том числе и в его сердечной мышце. Гипергликемия и дефицит инсулина усугубляют нарушения внутриклеточной регуляции ионов Na^+ и Ca^{++} . У больных с длительным и тяжелым течением СД на этапе абсолютного дефицита инсулина внутриклеточное содержание ионов Na^+ и Ca^{++} значительно повышено, что создает высокий риск развития элек-



Примечание: А-II — ангиотензин II; Gq — g-белок; СР — саркоплазматический ретикулум; ДАГ — 1,2-диацилглицерол; ФИФ₂ — фосфоинозитолфосфат 2; ФЛ С — фосфолипаза С; ИФ₃ — инозитол-1,4,5-трифосфат; PKC — протеинкиназа С.

Рис. 12. Рецепторная регуляция внутриклеточного фосфоинозитолового пути регуляции электролитного обмена (Ориэ, 1998 г.)

трофизиологических нарушений, в том числе и развитие МА. Неудивительно поэтому, что при СД антиаритмические свойства препаратов, регулирующие эти ионные потоки, значительно изменены. В первую очередь это относится к таким препаратам, как флекаинид и верапамил.

Активность фосфоинозитолового пути сарколеммы, контролирующая электрофизиологические свойства мембраны миокардиоцита, может быть модифицирована при воздействии на рецепторы сарколеммы, связанные с регуляцией фосфоинозитолового пути (рис. 12).

Особенно интересны с этой точки зрения ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-ингибиторы) и блокаторы АТ1-рецепторов, воздействующие на рецепторы к ангиотензину II. Так, блокада АТ1-рецепторов, воздействуя на фосфоинозитоловый механизм регуляции, вполне способна уменьшить нарушения функций ионных каналов сарколеммы, возникших вследствие фосфоинозитолового дисбаланса [12].

Метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований, анализирующих возможности АПФ-ингибиторов и АТ1-блокаторов предотвращать развитие МА, был опубликован в 2005 году [13]. Общее количество больных, включенных в анализ, составило 56 308 пациентов. В 4 исследованиях влияние вышеназванных групп препаратов оценивалось у больных с хронической сердечной недо-

статочностью, в 3 — у больных с артериальной гипертензией, в 2 — у лиц, перенесших кардиоверсию по поводу МА и еще в 2 — у больных с инфарктом миокарда.

Клинические исследования по влиянию АПФ-ингибиторов и АТ1-блокаторов по предотвращению развития новых случаев МА у больных с инфарктом миокарда, недостаточностью кровообращения и/или артериальной гипертензией были отражены в исследованиях по первичной профилактике МА, таких как TRACE, SOLVD, Val-HeFT, CHARM, STOP-2, HOPE, LIFE и VALUE [13]. Вторичная профилактика МА в виде предотвращения повторных приступов МА также была исследована в ряде клинических работ [14–20].

В целом АПФ-ингибиторы и АТ1-блокаторы снижали относительный риск МА на 28% (95% доверительный интервал [ДИ] от 15% до 40%, $p = 0,0002$). Снижение частоты МА было одинаковым при сравнении АПФ-ингибиторов и АТ1-блокаторов (АПФ-ингибиторы 28%, $p = 0,01$; АТ1-блокаторы 29%, $p = 0,00002$), и наибольшее снижение отмечалось у больных с признаками хронической сердечной недостаточности (относительный риск снижения (ОРС) = 44%, $p = 0,007$). При этом не отмечалось значительного снижения МА у больных с артериальной гипертензией (ОРС = 12%, $p = 0,4$), хотя в одном из исследований отмечалось снижение на 29% у лиц с гипертрофией левого желудочка. У пациен-

тов, подвергнутых кардиоверсии, ОРС составлял 48%, однако доверительный интервал был очень широким (95% ДИ от 21% до 65%).

В результате, по мнению ведущих экспертов рекомендаций «The 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology» и «The 2006 Guidelines for the Management of patients with AF from the American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Task Force on Practice Guidelines and European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society)» [21], результаты проведенных исследований и относительная безопасность применения АПФ-ингибиторов и АТ1-блокаторов по сравнению с антиаритмическими препаратами подчеркивают важную роль этих препаратов в предотвращении возникновения первичных и повторных эпизодов МА у больных с АГ, ИМ, ХСН и/или СД.

Подобный относительно новый фармакологический подход, направленный на предотвращение возникновения МА с помощью лекарственных средств, воздействующих на процессы, предшествующие формированию нарушенных электрофизиологических свойств миокарда и возникновению МА, получил в англоязычной литературе название «upstream»-терапии. В русском переводе некоторые авторы использовали прямой перевод — «терапии вверх по течению». Возможно, более удачно было бы говорить о «заградительной или препятствующей» терапии.

Широкий доверительный интервал эффективности данного вида терапии указывает на то, что механизмы формирования МА, чувствительные к ней, в неодинаковой мере выражены у всех групп больных. В первую очередь это, конечно, «неклапанные» формы МА, то есть не гемодинамически обусловленные. С другой стороны, это формы поражения миокарда, где развитие снижения сократительной способности левого желудочка и формирование каналцевых ионных нарушений тесно связаны между собой, и в данном случае трудно представить себе более понятную модель повреждения миокарда, чем функционирование миокарда у больного СД.

Именно у этих больных специфическое нарушение фосфоинозитоло-

вого механизма сарколемальной мембраны, клинически проявляющейся в формировании гипергликемии, ведет одновременно к «оглушению» миокарда и снижению его сократительных возможностей, а также к перестройке ионных каналов сарколеммы и изменению электрических свойств миокарда, предрасполагая последний к развитию МА.

Безусловно, для формирования специальных рекомендаций требуются дальнейшие исследования. Ясно, однако, что «преграждающая» терапия МА уже сейчас является состоявшейся клинической реальностью. ■

Литература

- Gersh B. J., Tsang T. S. M., Seward J. B. The changing epidemiology and natural history of non-valvular atrial fibrillation: clinical implication // *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2004; 115: 149–59; discussion 159–160.
- Tsang T. S., Gersh B. J. Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic // *Am J Med.* 2002, Oct 1; 113 (5): 432–435.
- Chugh S. S., Blackshear J. L., Shen W. K., Hammil S. C., Gersh B. J. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications // *J Am Coll Cardiol.* 2001, Feb; 37 (2): 371–378.
- Wattigney W. A., Mensah G. A., Croft J. B. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention // *Circulation.* 2003, Aug 12; 108 (6): 711–716. Epub 2003 Jul 28.
- Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A., Chang Y. C., Henault L. E., Selby J. V., Singer D. E. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk: Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA.* 2001, May 9; 285 (18): 2370–2375.
- Dublin S., Glazer N. L., Smith N. L., Psaty B. M., Lumley T., Wiggins K. L., Page R. L., Heckbert S. R. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation // *J Gen Intern Med.* 2010, Aug; 25 (8): 853–858. Epub 2010 Apr 20.
- Movahed M. R., Hashemzadeh M., Jamal M. M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease // *Int J Cardiol.* 2005, Dec 7; 105 (3): 315–318.
- Ostgren C. J., Merlo J., Rastam L., Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community // *Diabetes Obes Metab.* 2004, Sep; 6 (5): 367–374.
- Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study // *Stroke.* 1991, Aug; 22 (8): 983–988.
- Du X., Ninomiya T., de Galan B., Abadir E.,

- Chalmers J., Pillai A., Woodward M., Cooper M., Harrap S., Hamet P., Poulter N., Lip G. Y., Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study // *Eur Heart J.* 2009, May; 30 (9): 1128–1135. Epub 2009 Mar 11.
- Rutter M. K., Parise H., Benjamin E. J., Levy D., Larson M. G., Meigs J. B., Nesto R. W., Wilson P. W., Vasan R. S. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study // *Circulation.* 2003, Jan 28; 107 (3): 448–454.
- Ford W. R., Clanchan A. S., Lopaschuk G. D., Schulz R., Jugdutt B. L. Intrinsic ANG II type 1 receptor stimulation contributes to recovery of postischemic mechanical function // *Am J Physiol.* 1998; 274: H1524–H1531.
- Healey J. S., Baranchuk A., Crystal E., Morillo C. A., Garfinkle M., Yusuf S., Connolly S. J. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers // *A Meta-Analysis. JACC.* 2005; 45 (11): 1832–1839.
- Tsang T. S., Barnes M. E., Bailey K. R. et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women // *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 467–475.
- Benjamin E. J. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // *JAMA.* 1994; 271: 840–844.
- Vaziri S. M., Larson M. G., Benjamin E. J., Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation.* 1994; 89: 724–730.
- Kalifa J., Jalife J., Zaitsev A. V. et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation // *Circulation.* 2003; 108: 668–671.
- Li D., Fareh S., Leung T. K., Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort // *Circulation.* 1999; 100: 87–95.
- Fox K. M. For the European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study) // *Lancet.* 2003; 362: 782–788.
- Weber M. A., Julius S., Kjeldsen S. E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of anti-hypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial // *Lancet.* 2004; 363: 2049–2051.
- Dorian P., Singh B. N. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation // *Eur Heart J.* 2008; 10 (Supplement H): H11–H31.

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, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	21.05–18.06	1 мес
Акушерская и экстрагенитальная патология беременных	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи, терапевты	27.05–24.06	1 мес
Анестезиология и реаниматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	28.05–25.06	1 мес
Физиотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Физиотерапевты	22.05–19.06	1 мес
Актуальные вопросы дерматологии и дерматоонкологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	20.05–17.06	1 мес
Современная организация лекарственного обеспечения населения	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, Москва	Врачи-организаторы здравоохранения, врачи лечебных специальностей, провизоры	20.05–20.06	1 мес
Избранные вопросы пульмонологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.05–26.06	1 мес
Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.06–01.07	1 мес
Лечебная физкультура и спортивная медицина	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической реабилитологии и физиотерапии, Москва	Врачи по специальности «Лечебная физкультура и спортивная медицина»	31.05–28.06	1 мес
Физиотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической реабилитологии и физиотерапии, Москва	Физиотерапевты	06.05–03.06	1 мес
Тиреоидология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.06–24.06	1,5 мес
Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний (с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	03.06–17.06	0,5 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	07.06–05.07	1 мес
Апитерапия	МГМСУ, кафедра терапии, гериатрии и апитерапии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	11.06–25.06	0,5 мес
Основные аспекты диагностики и лечения кожных и венерических болезней	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи общей практики	01.06–29.06	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи, гинекологи	01.06–29.06	1 мес
Актуальные вопросы кардиологии в первичном звене здравоохранения	МГМСУ, кафедра клинической психологии, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	03.06–17.06	0,5 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи лечебных специальностей	02.05–30.05	1 мес
Диагностика смерти мозга	МГМСУ, кафедра нервных болезней л/ф, Москва	Неврологи, нейрохирурги, реаниматологи, врачи ФД	03.06–17.06	0,5 мес
Эффективная фармакотерапия ЛОР-заболеваний	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологи, стоматологи	06.06–20.06	0,5 мес
Актуальные вопросы организации здравоохранения и общественного здоровья	МГМСУ, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, Москва	Главный врач, зам. главного врача	27.05–24.06	1 мес
Актуальные вопросы интервенционной кардиологии	МГМСУ, кафедра сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии ФПДО, Москва	Кардиологи, терапевты, сердечно-сосудистые хирурги, врачи функциональной диагностики	03.06–01.07	1 мес
Клиническая ангиология	МГМСУ, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии с/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.06–01.07	1 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Инфекция мочевыводящих путей	МГМСУ, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, хирурги, терапевты	01.06–29.06	1 мес
Урогинекология	МГМСУ, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, акушеры-гинекологи	01.06–29.06	1 мес
Физиотерапия заболеваний челюстно-лицевой области	МГМСУ, кафедра физиотерапии с/ф, Москва	Стоматологи	20.05–17.06	1 мес
Избранные вопросы раннего выявления, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких	МГМСУ, кафедра фтизиопульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.05–11.06	0,5 мес
Неотложная хирургия органов брюшной полости	МГМСУ, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии с/ф, Москва	Хирурги	03.06–01.07	1 мес
Актуальные вопросы стоматологии	МГМСУ, кафедра стоматологии общей практики и подготовки зубных техников ФПДО, Москва	Стоматологи общей практики	24.05–05.07	1,5 мес.
Актуальные вопросы стоматологии	МГМСУ, кафедра общей и эстетической стоматологии ФПДО, Москва	Стоматологи общей практики	17.05–28.06	1,5 мес
Актуальные вопросы терапевтической стоматологии	МГМСУ, стоматологии общей практики и подготовки зубных техников ФПДО, Москва	Стоматологи-терапевты	24.05–05.07	1,5 мес
Актуальные вопросы терапевтической стоматологии	МГМСУ, кафедра стоматологии общей практики и анестезиологии ФПДО, Москва	Стоматологи-терапевты	03.06–01.07	1 мес
Анестезиология и реаниматология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	03.06–28.06	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФУВ, Москва	Кардиологи	20.05–28.06	1 мес
Лабораторные основы персонализированной медицины	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра клинической лабораторной диагностики ФУВ, Москва	Зав. КДЛ, врачи-лаборанты	20.05–31.05	1 мес
Актуальные проблемы дерматовенерологии и дерматоонкологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФУВ, Москва	Дерматовенерологи	27.05–07.06	0,5 мес
Интенсивная терапия при заболеваниях нервной системы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии ФУВ, Москва	Неврологи, реаниматологи	20.05–14.06	0,5 мес
Неонатология (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неонатологии ФУВ, Москва	Неонатологи	03.06–28.06	0,5 мес
Аудиологический скрининг новорожденных	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра оториноларингологии ФУВ, Москва	Оториноларингологи, сурдологи-оториноларингологи, педиатры, неонатологи ЛПУ	03.06–14.06	0,5 мес
Офтальмология (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	03.06–28.06	1 мес
Педиатрия (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины ФУВ, Москва	Педиатры	01.06–28.06	1 мес
Актуальные вопросы психосоматических и пограничных психических расстройств	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра психиатрии ФУВ, Москва	Психиатры, психиатры-наркологи, неврологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики лечебно-профилактических учреждений	20.05–14.06	1 мес
Хирургия с мануальными навыками эндохирургии (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра хирургии и эндоскопии ФУВ, Москва	Хирурги	20.05–28.06	1 мес
Акушерство и гинекология	РМАПО, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	20.05–17.06	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	22.05–19.06	1 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	31.05–28.06	1 мес
Трихология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи, дерматокосметологи	29.05–11.06	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	28.05–25.06	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	20.05–17.06	0,5 мес
Пульмонология	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	23.05–20.06	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии детского возраста, Москва	Неврологи, педиатры	04.06–02.07	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра детских инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты, педиатры, врачи общей практики, скорой медицинской помощи детских ЛПУ	10.06–08.07	1 мес

таблетки 25 мг + 10 мг №30 **Берлиприл®** **ПЛЮС**

Гидрохлоротиазид + Эналаприла малеат

таблетки 5 / 10 / 20 мг №30 **Берлиприл®**

Эналаприла малеат



Здоровое сердце – доступная роскошь!



ООО «Берлин-Хеми / А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. Подробная информация содержится в инструкции по применению (Берлиприл® 5 от 06.06.12, Берлиприл® 10, Берлиприл® 20 от 20.02.12, Берлиприл® плюс от 22.12.11)

Берлиприл_плюс_22.04.13 Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Реклама



Вырваться из боли и тревоги...

**Препарат выбора в лечении
нейропатической боли** ^{1,2}

**Новые возможности в терапии
генерализованного
тревожного расстройства
и фибромиалгии** ^{1,3,4}

**Контроль над
приступами эпилепсии** ^{1,5}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИРИКА® (ПРЕГАБАЛИН)

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство. Код АТХ: N03AX 16. Лирика (прегабалин) - аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов в ЦНС, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов. **Показания к применению:** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых. **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю - до максимальной дозы 600 мг/сут. Фибромиалгия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг/сут. Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели. **Побочное действие.** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Другие частые явления включали: повышение аппетита, эйфорию, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонницу, дезориентацию, атаксию, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение

памяти, тремор, дизартрию, парестезию, нарушение равновесия, амнезию, седацию, летаргию, нечеткость зрения, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, вздутие живота, утомляемость, периферические отеки, нарушение походки, увеличение массы тела. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Редкие наследственные заболевания, в т.ч. непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, и нарушение всасывания глюкозы/галактозы. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью.** В связи с зарегистрированными единичными случаями неконтрольного применения прегабалина, его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой.** Препарат Лирика может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лирика® от 20.07.2011. РУ № ЛС – 0011752 от 20.07.2011., с изм. от 20.08.2012 2. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли под ред. Академика РАМН Н.Н. Яхно. Изд. РАМН, Москва, 2008; с.16. 3. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9 (4):248-312. 4. Carville S.F. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008; 67:536-541. 5. Gil-Nagel A. et al. Seizure, 2009; 18:184-192.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00

