

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 2 2012

Симпозиум



КАРДИОЛОГИЯ

- Сердечно-сосудистый континуум
- Хроническая сердечная недостаточность
- Рациональная фармакотерапия бета-адреноблокаторами
- Головокружение при артериальной гипертензии
- Дефицит железа при антиагрегантной терапии
- Розувастин в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Коллоквиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Синдром раздраженного кишечника
- Функциональная недостаточность поджелудочной железы
- Неалкогольный стеатоз печени
- Гастрит, ассоциированный с рефлюксом желчи
- Желчнокаменная болезнь и хронический калькулезный холецистит
- Первичный склерозирующий холангит
- Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей

Страничка педиатра

- СПК: новые горизонты медикаментозной терапии
- Тромбоцитопения новорожденных

Актуальная тема

- Ботулинотерапия постинсультного спастического пареза
- Лекарственные поражения печени
- Пробиотические продукты питания
- Противоаллергические лекарственные средства

Клиническая фармакология

- Бисопролол в реальной кардиологии

Клинические исследования

- Оценка иммуномодулирующей активности комбинированных препаратов с содержанием цинка и эхинацеи
- Применение антиоксидантов
- Функциональная диспепсия
- Терапия ранних форм артериальной гипертензии

ISSN 1560-5175



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



Точность действия против спазма и боли

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

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

Дюспаталин® (мебеверин)

Регистрационное удостоверение П №011303/01 Капсулы пролонгированного действия, в 1 капсуле содержится 200 мг мебеверина гидрохлорида. Показания к применению: Симптоматическое лечение боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с синдромом раздраженного кишечника. Симптоматическое лечение спазмов органов желудочно-кишечного тракта (в т. ч. обусловленных органическими заболеваниями). Противопоказания: Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). Побочное действие: Со стороны иммунной системы: Реакции гиперчувствительности. Крапивница, ангионевротический отек, в том числе лица, экзантема. Данных недостаточно для оценки частоты случаев. Применение во время беременности и в период лактации: Клинические данные о лечении беременных женщин отсутствуют. Назначать препарат беременным женщинам следует с осторожностью, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Информации об экскреции мебеверина в материнское молоко недостаточно. Не следует принимать Дюспаталин® во время кормления грудью. Способ применения и дозы: Принимать внутрь, не разжевывая с достаточным количеством воды (не менее 100 мл). По одной капсуле (200 мг) 2 раза в сутки, одна - утром и одна - вечером, за 20 минут до еды. Информация для медицинских работников!

The Practitioner Лечащий Врач

№2/20.02.2012

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

Елена Шварц

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Дарья Давыдова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

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

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер., д. 8, строен. 3

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

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 96

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

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

Иллюстрации — Stock.XCHNG.

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Уважаемые читатели!

Как порой интересно и непредсказуемо развиваются события в нашей жизни, не правда ли? Посещая множество пресс-конференций на медицинские темы, волей-неволей отмечаешь, какие темы для журналистов ведущих изданий (и не только медицинских) являются наиболее актуальными и востребованными. Пока у меня сложилось впечатление, что это вопросы, связанные с неврологией. На недавно прошедшей 8-й конференции «Вейновские чтения» состоялась пресс-конференция на тему «Офисный синдром — миф или реальность?». Некоторые ученые не исключают, что про офисный синдром скоро будут писать и говорить так же много, как и про метаболический синдром. Понятие «офисный синдром» включает в себя ряд симптомов, таких как боли в спине, шее, головные боли напряжения, хронический стресс, психологический дискомфорт. После выступления спикеров оказалось, что почти все присутствующие в зале журналисты так или иначе считают, что у них есть признаки этого «офисного синдрома», притом в очень выраженном проявлении. Вопрос оказался настолько актуальным, что журналисты стали просить ученых выступить с инициативой обратиться в законодательные органы с просьбой ввести нормативы рабочего дня с учетом перерывов для отдыха. А между тем еще в Советском Союзе на каждом предприятии были введены 15-минутные паузы для разминки в конце каждого часа. Только эти паузы, похоже, больше раздражали трудящихся, и производственной гимнастикой никто не занимался. Прошло чуть более 20 лет, и в который раз оказалось, что нормативы вводились продуманно, обоснованно и отказ от них — большая ошибка. Сейчас, к сожалению, не часто встретишь в офисном здании спортзал и бассейн, в ЛПУ это вообще большая редкость, а жаль, потому как и для врачей вопрос о релаксации не менее актуален, чем у офисных работников.

Я желаю вам всем, уважаемые коллеги, здоровья! Ведь вопросы сохранения здоровья касаются каждого, будь он пациент или врач.



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

Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФПО 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 ФПО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- В. И. Маколкин**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФПОВ, 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 ФПО 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/
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 /Омск/
Т. В. Сологуб /С.-Петербург/
А. И. Синопальников /Москва/
В. В. Смирнов /Москва/
Г. Д. Тарасова /Москва/
Л. Г. Турбина /Москва/
Н. В. Торопцова /Москва/
Е. Г. Филатова /Москва/
Н. В. Чичасова /Москва/
М. Н. Шаров /Москва/
В. Ю. Шило /Москва/
А. М. Шилов /Москва/
Л. Д. Школьник /Москва/
П. Л. Щербаков /Москва/
Л. А. Щеплягина /Москва/
П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Февраль 2012, № 2

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Клиническая фармакология

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Остеопороз — компонент сердечно-сосудистого континуума/ А. Л. Верткин, А. В. Наумов, Е. И. Горулева, Е. В. Адонина, А. С. Скотников, С. Р. Шакирова, Д. М. Заиченко, Н. Н. Владимирова	6
Применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на биспролол/ В. И. Маколкин, Ф. Н. Зябров	12
Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких/ А. Ю. Гурова, А. В. Чаплыгин, А. В. Свет, Т. Е. Морозова, О. А. Цветкова	15
Клинические проявления артериальной гипертензии: фокус на головокружение/ О. Д. Остроумова	20
Необходимость коррекции дефицита железа у пациентов, длительное время получающих антиагрегантную терапию/ А. Л. Верткин, А. С. Скотников	23
Розувастатин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний/ Д. В. Дупляков, И. В. Попова	29
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	32
Синдром раздраженного кишечника — болезнь со многими неизвестными, некоторые терапевтические аспекты/ А. А. Самсонов, Е. Ю. Плотникова, Н. Г. Андреев, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова	34
Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите: ферментозаместительная терапия, лечебное питание/ Л. В. Винокурова, Е. А. Дубцова, Т. В. Попова	39
Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы/ О. Н. Минушкин	45
Подходы к диагностике и терапии гастрита, ассоциированного с рефлюксом желчи/ М. Ф. Осипенко, М. А. Ливзан	50
Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита/ А. С. Воротынецев	54
Внепеченочные проявления первичного склерозирующего холангита/ Е. А. Александрова, Э. З. Бурневич, Е. А. Арион	59
Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика/ О. Н. Минушкин	64
Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии/ С. В. Бельмер, А. А. Коваленко, Т. В. Гасилина, А. Н. Акопян, Н. М. Наринская	68
Теоретические и клинические аспекты тромбоцитопении новорожденных/ Н. М. Судакова, Н. И. Гревцева, О. М. Зубов, О. В. Лазарева	73
К вопросу о ботулинотерапии постинсультного спастического пареза: механизмы действия ботулотоксина, алгоритм восстановительного лечения/ А. А. Королёв	78
Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств/ Е. А. Ушкалова, Э. А. Коровякова	84
Клинические эффекты использования пробиотических продуктов питания/ С. В. Николаева	90
Влияние противоаллергических лекарственных средств интраназального применения на частоту колебаний ресничек мерцательного эпителия носовой полости человека in vitro/ Дж. Альберти, В. Стол	95
Биспролол в реальной кардиологии/ Т. В. Ткаченко, Н. И. Фисун, С. Ф. Понтер	101
Оценка иммуномодулирующей активности комбинированных препаратов с содержанием цинка и эхинацеи/ Х. Х. Шарафетдинов, Т. Б. Сенцова	104
Применение антиоксидантов в комплексной медицинской реабилитации больных инфарктом миокарда/ А. М. Щегольков, А. В. Шакула, В. В. Клишко, Л. И. Дергачева	108
Эффективность лечения пациентов с функциональной диспепсией фиксированной комбинацией омепразола и домперидона/ В. Д. Пасечников, Д. В. Пасечников	112
Комплексная терапия больных ранними формами артериальной гипертензии/ В. А. Карпин, О. И. Шувалова, А. В. Бурмасова	116
Последипломное образование	120

Новое законодательство в здравоохранении: возможности и сложности для рынка медицинских технологий

Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан» стал значимым шагом на пути к решению проблем в сфере правового регулирования медико-технологической отрасли России. Процесс реформирования начался, и 2012 год должен стать решающим для индустрии, — к такому выводу пришли ведущие эксперты и производители медицинской техники, собравшиеся 25 января в Москве на отраслевой конференции «Новое законодательство в здравоохранении. Возможности и сложности для рынка медицинских технологий». Мероприятие было организовано ассоциацией международных производителей медицинской техники и медицинских изделий IMEDA и консалтинговой компанией Baker & McKenzie.

Основным предметом встречи представителей индустрии стал анализ ситуации в области нормативно-правового регулирования рынка здравоохранения и медицинской техники, а также оценка ключевых факторов, влияющих на процесс законодательного реформирования отрасли. В частности, обсуждались вопросы вступления России во Всемирную торговую организацию и решение о расширении границ Таможенного союза. По мнению исполнительного директора ассоциации IMEDA Александры Третьяковой, «вопрос гармонизации законодательства РФ с международным является на сегодняшний день крайне актуальным, но проблема заключается в том, что пока России гармонизировать с другими странами нечего, так как в нашей стране еще не сформированы соответствующие нормы».

«За последние 7 лет в российском здравоохранении много что сделано, но в результате образовались нормативные «завалы». Ясной концепции построения отрасли нет, — признал С. В. Калашников, председатель Комитета Государственной Думы РФ по охране здоровья. — Нужен обобщенный закон, который определил бы общие принципы, и нужен канал взаимодействия со всеми субъектами системы здравоохранения».

Участники встречи констатировали, что за последнее время в стране разработан ряд законодательных актов, призванных урегулировать отношения всех участников отрасли медицинских изделий, но, тем не менее, правовое поле отрасли характеризуется большим количеством белых пятен, а степень допуска представителей индустрии к обсуждению ключевых нормативно-правовых документов остается низкой. «В нашей индустрии важно наличие системы, которая позволяет

максимально быстро обеспечивать доступ пациентов к новым технологиям, — заявил председатель совета директоров IMEDA Арман Воскерчян. — Сегодня это едва ли не единственная отрасль, где жизненный цикл продукта очень короток — 18–24 месяца. Следовательно, система должна эффективно обеспечивать доступ на рынок. Мы уверены в том, что обсуждение законодательства не может проходить без участия ключевых игроков индустрии — компаний, которые представляют эти продукты, которые знают, как выводить продукт на рынок. Должны быть учтены интересы всех сторон — и пациентов, и производителей, и государства».

Анализируя результаты 2011 года, эксперты сошлись во мнении, что самыми значимыми событиями стали принятие Закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и начало работы над законопроектом «Об обращении медицинских изделий» — важнейшего документа, призванного регламентировать работу непосредственно отрасли медицинских изделий.

По мнению участников конференции, следующим шагом на пути к реформированию законодательства должна стать разработка нового порядка регистрации медицинских изделий в РФ. Также в 2012 году планируется начать работу над формированием единого страхового тарифа на медицинские услуги, что серьезно отразится на функционировании всей системы здравоохранения страны.

Высокие технологии придут в медицину

Дальневосточный федеральный университет объявляет о запуске проекта «3D-моделирование в области медицины», предусматривающего широкое внедрение технологий прототипирования в одну из важнейших социальных сфер жизни — медицину.

Использование 3D-моделирования незаменимо в ортопедии, челюстно-лицевой, пластической хирургии и при производстве имплантатов. В основе данной технологии — использование возможностей 3D-принтера, позволяющего оперативно получать недорогие трехмерные модели для планирования хода операций, достигая высокой точности при разработке имплантатов и сократив время операций. При этом пациент несет меньшие расходы, а процесс выздоровления ускоряется за счет минимизации вмешательства хирурга.

В России технологии 3D-печати в области медицины пока недостаточно распространены. Таким образом, ДВФУ возлагает на себя особую миссию по тиражированию технологий прототипирования в одной из важнейших сфер жизнедеятельности — медицине. По

словам куратора проекта, директора департамента инновационной деятельности ДВФУ Игоря Фролова, скорость развития систем быстрого прототипирования и снижение их стоимости, а также развитие медицины в сторону персонализации предоставляемых медицинских услуг способствуют востребованности таких технологий на рынке.

Проект рассчитан на несколько лет, основная его цель — расширение возможностей современных методов лечения. Участники проектной команды ДВФУ, состав которой еще формируется, будут заниматься исследованием спроса и выводом услуги 3D-печати на медицинский рынок.

Программа «Забота о вас»

Российское представительство компании Pfizer объявляет о расширении географии программы «Забота о вас», направленной на повышение доступности современных инновационных препаратов компании для пациентов.

Программа стартовала в феврале 2010 года в двух регионах России: Москве и Московской области, а сегодня проект работает уже в 23 регионах, в т. ч. в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, Нижнем Новгороде, Самаре и Самарской области, Орле, Тюмени, Кемерово и Новокузнецке, Омске, Ульяновске, Пензе, Саратове, Казани и Республике Татарстан, Екатеринбурге, Новосибирске, Красноярске и Канске, Туле и Тульской области.

Любой пациент старше 18 лет имеет возможность присоединиться к программе «Забота о вас», обратившись к лечащему врачу, который при наличии соответствующих медицинских показаний может назначить пациенту препарат компании Pfizer. Вместе с рекомендацией врача пациент может получить электронную карту участника программы «Забота о вас», которая предоставляет скидку от 20 до 30 процентов на препараты Pfizer, включенные в программу: для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, глаукомы и эректильной дисфункции.

Данил Блинов, генеральный директор ООО «Пфайзер», отметил: «Программа «Забота о вас» позволяет увеличивать доступ пациентов к оригинальным, качественным препаратам и тем самым вносит вклад в улучшение здоровья, самочувствия и качества жизни россиян. Мы рады, что программа уже получила признание со стороны российских пациентов — с момента старта ее участниками стали более 24 тысяч человек».

«Для пациента появление такой программы означает возможность получать оригинальный препарат практически по цене дженерика. Эффективность терапии, которая напрямую зависит от двух ключевых факто-

ров: качества препарата и приверженности больного назначенной терапии, безусловно, возрастает. С появлением программы возможности помочь пациенту расширяются», — сказал Сергей Юрьевич Мухин, кардиолог городской поликлиники № 4 г. Тулы.

Социальный проект «ГистоЛогика»

В России онкологические заболевания стоят на втором месте среди причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), без надлежащих вмешательств за период с 2005 по 2015 годы от рака умрет 84 миллиона человек. Одним из самых серьезных видов онкологических заболеваний является рак легкого, ежегодная смертность от которого в России практически равна заболеваемости. Благодаря определенным особенностям, долгое время он протекает бессимптомно и в большинстве случаев диагностируется на поздних стадиях, когда проведение радикального лечения уже маловероятно.

Лечение рака легкого зачастую начинается «вслепую», без детальной диагностики, в то время как именно на ней строятся новые подходы в онкологии, позволяющие индивидуализировать терапию, увеличить выживаемость и улучшить качество жизни пациентов.

Еще в прошлом веке рак считался неизлечимой болезнью, сегодня медицина шагнула далеко вперед и в научном арсенале онкологов появились новые сведения о механизмах зарождения и развития опухоли. В связи с этим стало возможным принципиально изменить подход к диагностике и лечению больных с немелкоклеточным раком легкого. При выборе терапии у таких пациентов в настоящее время решающую роль играет гистологический подтип опухоли, то есть клеточное строение опухолевой ткани. Существует несколько основных типов рака легкого, каждый из которых содержит еще несколько подтипов. На практике же в большинстве случаев врачи ограничиваются диагнозом «рак легкого» или «немелкоклеточный рак легкого». С таким диагнозом пациент не может получить индивидуальное лечение, так как современные препараты работают в определенных гистологических подтипах опухоли. Очевидно, что проводить гистологическое и цитологическое исследование необходимо, а главное — делать это на качественном уровне. Профессор медицины К. Манегго, руководитель торакальной онкологии в хирургическом подразделении медицинского центра Университета г. Мангейм и Университета г. Гейдельберг (Германия) и представитель совета директоров Международной ассоциации по исследованию рака легкого (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) утверждает, что «первый и наиболее важный этап в лечении немелкоклеточного рака легкого — это правильная диагностика, определение точного гистологического и молекулярного диагноза».

Гистологический подход к назначению терапии применяется в настоящее время во всех странах мира, рекомендован ведущими научными сообществами, такими как NCCN и ESMO, и позволяет существенно улучшить результаты лечения даже такого трудно поддающегося терапии заболевания, как рак легкого. За время существования проекта в результате активного взаимодействия широкого круга специалистов из различных регионов России были разработаны современные алгоритмы по стандартизации забора диагностического материала, обработки образцов опухоли и последующего выполнения патоморфологических исследований. В настоящее время разработанные рекомендации опубликованы и доступны для всех специалистов, занимающихся проблемой рака легкого в России.

Результаты проекта «ГистоЛогика» будут иметь большое значение для организации онкологической помощи в России. Однако наибольшее значение они будут иметь для пациентов, так как именно после широкого внедрения данного подхода в рутинную онкологическую практику у пациентов появится шанс получить наиболее подходящее для них лечение, которое с наибольшей степенью вероятности поможет им в борьбе с таким злейшим врагом, как опухоль.

КЛАЦИД® СР
кларитромицин

Кладид СР — препарат стартовой АБ-терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей

Врач больше чем профессия,
Кладид больше чем антибиотик

Кладид® СР (кларитромицин)

Регистрационное удостоверение П N015763/01 от 04.06.2009. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: полусинтетический антибиотик группы макролидов. Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как in vitro, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе «Показания к применению»: *St. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium avium* complex (MAC): *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* также как и другие, не разлагающие лактозу грамотрицательные бактерии не чувствительны к кларитромицину. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония); инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (такие, как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим макролидам; тяжелая почечная недостаточность — клиренс креатинина менее 30 мл/мин, одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин; порфирия, дети до 18 лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: Применение при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или отсутствует более безопасная терапия альтернативными препаратами. Если беременность наступает во время применения препарата, пациентку следует предупредить о возможных рисках для плода. В период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: обычно взрослым назначают внутрь по одной таблетке (500 мг) один раз в день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до 1000 мг один раз в день. Таблетки нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком. Длительность терапии составляет 5-14 дней. Внебольничная пневмония и синусит требуют лечения 6-14 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: наиболее частыми побочными эффектами, наблюдавшимися при применении кларитромицина, были нарушения со стороны ЖКТ, в том числе: тошнота, диспепсия, боль в животе, рвота и диарея. Другие побочные эффекты включают головную боль, искажение или потеря вкусовых ощущений, транзиторное повышение печеночных ферментов. Для получения подробной информации по побочным эффектам ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: использование следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов: цизаприд, пимозид, терфенадин, астемизол, эрготамин/дигидроэрготамин. При одновременном применении с кларитромицином возможны взаимодействия со следующими препаратами: Эфавиренз, невиналин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, флуконазол, ритонавир, противовирусные препараты (хинидин и дизопирамид), карбамазепин, циклостазол, циклоспорин, дизопирамид, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (варфарин), рифабутин, силденафил, симваостатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, рифабутин, силденафил, симваостатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, тадалафил, варденафил, теофиллин, карбамазепин, колхицин, дигоксин, зидовудин, атазанавир, итраконазол, саквинавир, верапамил. СРОК ГОДНОСТИ: 5 лет. Отпускается по рецепту. Для получения информации о назначении обращайтесь к полной инструкции по применению или в Московское представительство компании Эбботт. Информация для медицинских работников, не для пациентов.

ООО «Эбботт Лэбораториз»

115114, г. Москва, Дербеневская наб., д. 11 А, офис 409
тел.: +7 (495) 258 42 70, +7 (495) 913 75 23,
факс: +7 (495) 258 42 71, +7 (495) 913 68 47
www.abbott.com

Abbott
A Promise for Life

Остеопороз – компонент сердечно-сосудистого континуума

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Наумов, доктор медицинских наук

Е. И. Горулева, кандидат медицинских наук

Е. В. Адонина, кандидат медицинских наук

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

С. Р. Шакирова

Д. М. Заиченко

Н. Н. Владимирова

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: остеопороз, кардиоваскулярная патология, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый континуум, атеросклероз, остеоартроз, дефицит кальция, витамин D, артериальное давление, метаанализ.

Остеопороз — одно из «молодых» заболеваний в современной клинической практике. Однако «молодое» заболевание означает только то, что задумываться о наличии данной болезни у пациентов мы стали лишь последнее десятилетие. Однако в медицинской литературе начала и середины XX века мы встречаем термин «вдовий горб», который предполагает формирование кифосколиотической деформации грудного отдела позвоночника у пожилых женщин вследствие компрессионных переломов. Изучение этой проблемы стартовало в XIX веке, когда Charcot и Vulpien дали описание этой болезни, а Alwens W. в учебнике внутренней медицины представил клиническую картину сенильного остеопороза. Более 120 лет ученые и эксперты занимаются проблемой инволютивных и метаболических изменений в костной ткани, однако масштабы эпидемии данного заболевания нарастают в геометрической прогрессии. В начале второго десятилетия XXI века синонимом слова «болезнь» практически абсолютно становятся именно кардиоваскулярные болезни, распространенность которых в зависимости

от возраста варьирует от 40% до 95%. В России из-за болезней системы кровообращения ежегодно умирает около 1,3 млн человек (56% всех случаев смерти), причем из болезней сердечно-сосудистой системы на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 47%, а цереброваскулярных заболеваний — 38%. Несомненно, что первостепенное значение в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии занимают артериальная гипертензия (АГ), ожирение и другие значимые риски.

Исследования второй половины XX века выдвинули концепцию «факторов риска». Факторы риска являются универсальными для таких заболеваний, как ИБС, цереброваскулярные заболевания, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Убедительно доказана связь указанных заболеваний с гиперхолестеринемией или увеличением доли липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), низким содержанием липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), курением и сахарным диабетом, а также избыточным содержанием триглицеридов (ТГ), гомоцистеина, С-реактивного белка. Известно, что у лиц, длительно страдающих АГ, с гораздо большей частотой развиваются инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, изменения сосудов глазного дна, ХСН и почеч-

ная недостаточность. Эта закономерность хорошо демонстрируется предложенной в 1991 г. Dzau и Braunwald схемой «сердечно-сосудистого континуума», представляющего собой цепь связанных между собой событий, начиная от факторов риска и заканчивая развитием тяжелой ХСН. Эта цепь может быть прервана на любом этапе развитием ИМ, инсульта, внезапной смертью. Но, с нашей точки зрения, одним из компонентов указанного сердечно-сосудистого континуума должен являться остеопороз, в первую очередь, по причине тесной патогенетической взаимосвязи с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом стоит выделить три направления патогенетической взаимосвязи потери минеральной плотности костной ткани (МПК) и кардиоваскулярной патологии:

- ССЗ и компоненты костного обмена;
- ССЗ и дефицит кальция;
- ССЗ и дефицит витамина D₃.

ССЗ и компоненты костного обмена

По данным зарубежных публикаций у пациентов, перенесших остеопоретический перелом шейки бедра, в 70% имеется патология сердечно-сосудистой системы [1]. В нашей клинике таких пациентов было более 80%, при том, что ни один из них

не знал о своем заболевании ранее и, соответственно, лечение и профилактику остеопороза не проводил [2]. Аналогичные данные приводит И.В.Буданова и соавт. (2005). Кардиоваскулярная патология ассоциирована с дефицитом оксида азота, роль которого не вызывает сомнений в патогенезе данных заболеваний, а развитие остеопороза связано с снижением синтеза и дифференцировки остеобластов [3–6]. Следует подчеркнуть, что ряд авторов относят потерю МПК к категории предикторов ССЗ, а именно поражений коронарных артерий [7] (рис. 1).

Это объясняется определенным сходством патогенеза ОП и атеросклероза, при которых поврежденные моноцитарные клетки в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые» клетки, в другом — в остеокласты. Помимо этого костная и сосудистая ткани имеют ряд других общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: солями кальция, фосфатами, связанными с гидроксиапатитом, остеопонтином, костным морфогенным белком, матриксным Gla-белком, коллагеном типа I, остеонектином, остеокальцином и др. [8, 9].

Более того, стенка артерии, пораженной атеросклерозом, состоит из предшественников остеобластов, которые обладают способностью синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани. Особое значение имеет тот факт, что окисленные ЛПНП, принимающие участие в развитии атеросклеротического поражения сосудов [10], стимулируют минерализацию, опосредованную как костными остеобластами, так и остеобластоподобными клетками, изолированными из сосудистой стенки.

В ряде исследований отмечена общность патогенеза артериальной гипертензии и остеопороза. В частности, активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), с одной стороны, за счет влияния на локальный кровоток и кровоснабжение костей вызывает вазоконстрикцию микроциркуляторного русла, а с другой — оказывает непосредственное влияние на выработку ангиотензина II. Последний является фактором роста, непосредственно стимулирующим пролиферацию остеокластов и увеличивающим



Рис. 1. Патогенетическая взаимосвязь ССЗ и остеопороза

Роль кальция в ряде физиологических процессов

Таблица 1

Системы	Роль кальция в физиологическом процессе	Ассоциация дефицита кальция с болезнями
Сердечно-сосудистая система	Электрическая активность проводящих путей сердца Сокращение и расслабление сердечной мышцы и мышечной системы сосудов	ИБС АГ
Эндокринная система	Секреция инсулина Секреция тиреоидных гормонов	Сахарный диабет Гипотиреоз
Костная ткань	Минерализация костной ткани	Остеопороз

уровень эндотелина-1, содержание которого при активации РАС увеличивается не только в эндотелии, но и в остеокластах [11]. Эти данные подтверждаются в клинике остеопротективным действием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [12]. Эти препараты, подавляя активность ангиотензина II, способствуют меньшей резорбции остеокластов костной ткани, снижая ее потери МПК [13].

ССЗ и дефицит кальция

Метаанализ результатов многочисленных проспективных контролируемых исследований показал, что потеря костной массы у лиц, получавших адекватное количество кальция, существенно ниже 1% в год, в то время как у лиц, не получавших кальция, она превышает 1% ($p < 0,001$). Достаточное потребление кальция — необходимое условие снижения риска остеопоротических переломов костей скелета, особенно в процессе старения организма. Тенденция к увеличению риска переломов при дефиците кальция сохраняется и после исключения потенциального влияния других факторов, способствующих развитию остеопороза (курение, прием алко-

ля, физическая активность, масса тела и др.). В последние годы внимание исследователей обращено к изучению роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии не только остеопороза, но и других заболеваний, характерных для пожилого и старческого возраста, таких как атеросклероз, ИБС, гипертоническая болезнь, нарушение мозгового кровообращения, дегенеративные заболевания позвоночника (остеохондроз и спондилез) и суставов — остеоартроз. Эти заболевания, которые вместе с остеопорозом являются наиболее распространенными у пожилых людей, некоторыми авторами предложено определять как «кальций-дефицитные» болезни человека. Также известна роль кальция в ряде физиологических процессов, в т.ч. в сердечно-сосудистой и эндокринной системах (табл. 1).

Следовательно, дефицит кальция может играть одну из ключевых ролей в патогенезе кардиоваскулярной патологии, в первую очередь, с позиции дефицита электрической активности сердца и дисбаланса сосудистого тонуса. В то же время снижение синтеза инсулина, вследствие дефицита кальция, может быть дополнительным фактором развития и более неблаго-

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов		
Показатели	I группа, n = 396	II группа, n = 194
Средний возраст, лет	61,6 ± 9,4	58,6 ± 4,3
Женщины	346 (87,4%)	154 (79,4%)
Мужчины	50 (12,6%)	40 (20,6%)
ИМТ, кг/м ²	29,2 ± 6,8	30,2 ± 4,8
Ожирение или избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	325 (81,4%)	132 (68,1%)
Гиперхолестеринемия	21 (5,3%)	–
АГ	342 (86,4%)	0
Систолическое АД (САД), мм рт. ст	182,5 ± 30,9	126,4 ± 5,7
Диастолическое АД (ДАД), мм рт. ст	104,3 ± 15,3	76,3 ± 4,8
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз	24 (6,1%)	–
ИБС. Стабильная стенокардия напряжения	14 (3,5%)	–
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз, стабильная стенокардия напряжения	16 (4,0%)	–
ХСН 1-2 ФК (по NYHA)	62 (15,7%)	–
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения	9 (2,3%)	–

приятного течения инсулинорезистентности.

ССЗ и дефицит витамина D₃

Витамин D и его активные метаболиты являются структурными единицами гормональной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен. В организме путем сложных превращений в печени и почках холекальциферол преобразуется в более активные метаболиты, способные регулировать всасывание солей кальция и фосфора в тонком кишечнике, реабсорбцию в почках и отложение их в костях. Известно, что многокомпонентную регуляцию фосфорно-кальциевого гомеостаза в основном осуществляют паратгормон, витамин D и кальцитонин. При нарушениях гомеостаза кальция и фосфора действие перечисленных веществ на клетки-мишени различных органов (костный мозг, желудочно-кишечный тракт, печень, почки) способствует быстрому восстановлению оптимального уровня кальция вне и внутри клеток организма.

Все компоненты метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы к 1 альфа,25-дигидроксивитамину D₃ (D-гормону), получившие название рецепторов к витамину D (PVD), объединяют в эндокринную систему витамина D, функции которой состоят в способности генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях за счет регуляции PVD-ми транскрипции генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с PVD, локализованными

на поверхности ряда клеток. За счет геномных и внегеномных механизмов D-эндокринная система осуществляет реакции поддержания минерального гомеостаза (прежде всего в рамках кальций-фосфорного обмена), концентрации электролитов и обмена энергии. Кроме того, она принимает участие в поддержании адекватной минеральной плотности костей, метаболизме липидов, регуляции уровня АД, росте волос, стимуляции дифференцировки клеток, ингибировании клеточной пролиферации, реализации иммунологических реакций (иммуно-депрессивное действие).

Значительное количество исследований зарубежных авторов показывает взаимосвязь дефицита витамина D₃ с заболеваниями, непосредственно не связанными с костной тканью. Несомненна связь дефицита витамина D₃ с ССЗ и АГ. Снижение концентрации витамина D связано с увеличенным риском метаболического синдрома, включая АГ. Нормализация уровня витамина D может снижать систолическое артериальное давление и таким образом уменьшить риск ССЗ. Также в исследованиях продемонстрировано, что коррекция дефицита витамина D₃ предотвращает дальнейшую гипертрофию кардиомиоцитов у больных с АГ (Park et al., 1999).

Поскольку дефицит витамина D влияет на кардиотонические свойства и сосудистую модернизацию, АГ, возможно, увеличивает отрицательные воздействия дефицита витамина D на сердечно-сосудистую систе-

му. Кроме того, экспериментальные и клинические данные предполагают, что дефицит витамина D непосредственно вызывает развитие АГ. Экспериментальные исследования указывают, что витамин D участвует в регулировании активации ренина и образовании ангиотензина, непосредственно подавляя чрезмерную экспрессию ренина.

Для определения распространенности остеопороза у больных с ССЗ нами было выполнено исследование. Были выделены две группы пациентов. В I группу было включено 396 пациентов, в том числе 342 с АГ и 54 с ИБС. Среди них было 346 женщин (87,4%) и 50 мужчин (12,6%) в возрасте 61,6 ± 9,4 года (табл. 2). В исследование не включались больные с нарушениями ритма сердца, ХСН 3–4 ФК (по NYHA), острыми формами ИБС и нарушениями мозгового кровообращения.

Во II группу (контрольную) было включено 194 (154 женщины и 40 мужчин) пациента без соматической патологии, средний возраст которых составил 58,6 ± 4,3 года. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту (однако в группе контроля пациенты были несколько моложе), половому составу и ИМТ. Пациентам с АГ было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) до и после 12 месяцев лечения с помощью прибора ТМ-2421 (AND, Япония) по стандартной методике с измерением АД в дневное и ночное время с интервалом 15 и 30 минут соответственно. Определялись средние значения САД, ДАД и пульсовое арте-

Таблица 3

Распространенность остеопороза у пациентов I и II группы

Возраст, лет	Количество пациентов		Нормальная МПК		Остеопения		Остеопороз
	I	II	I	II	I	II	I
30–39	13 (3,3%)	28 (14,4%)	4 (30,8%)	15 (53,6%)	8 (61,5%)	12 (42,8%)	1 (7,7%)
40–49	37 (9,3%)	36 (18,5%)	21 (56,8%)	16 (44,5%)	10 (27,0%)	18 (50,0%)	6 (16,2%)
50–59	122 (30,8%)	74 (38,1%)	50 (41,0%)	41 (55,4 %)	37 (30,3%)	20 (27,0%)	35 (28,7%)
60–69	132 (33,3%)	33 (17,0%)	25 (18,9%)	6 (18,2%)	38 (28,8%)	14 (42,4%)	69 (52,3%)
70–79	80 (20,4%)	13 (6,7%)	8 (10,0%)	2 (15,4%)	14 (17,5%)	6 (46,1%)	58 (72,5%)
> 80	12 (3,0%)	10 (5,2%)	0	2 (20,0%)	3 (25,0%)	3 (30,0%)	9 (75,0%)
Всего	396	194	108 (27,3%)	82 (42,3%)	110 (27,8%)	73 (37,6%)	178 (44,9%)

риальное давление (ПАД) (за сутки, дневные и ночные часы); индексы времени (ИВ) САД и ДАД — процент измерений АД, превышающего пороговое значение — 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью (за сутки, дневные и ночные часы); вариабельность (В) САД и ДАД (за сутки, дневные и ночные часы); степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД — по разнице между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч. Анализировались данные, включающие в себя не менее 86% эффективных измерений. С учетом результатов СМАД были оценены и суточные кривые (профили) АД, что позволило определить у больных типы СПАД — *dippers*, *over-dippers*, *non-dippers* и *night-peakers*. В результате оказалось, что из 97 пациентов с типом СПАД *dippers* было 65 человек (67,0%), *non-dippers* — 19 (19,6%), *over-dippers* — 4 (4,1%), *night-peakers* — 9 (9,3%). Пациентам с ИБС было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием программно-аппаратного комплекса Schiller Microvit MT 100 (Швейцария). Исследование осуществлялось по стандартной методике с непрерывной записью трех отведений в течение 24 часов. Из 54 пациентов с ИБС у 20 (37,1%) были выявлены ишемические изменения, в том числе у 17 (85,0%) — сопровождающиеся стенокардией. По данным ЭхоКГ, проведенного с использованием ультразвуковой диагностической системы ACUSON Sequoia 512 (США) из 54 пациентов с ИБС у 40 (74,1%) были выявлены зоны гипо- и акинеза. Гипертрофия миокарда левого желудочка была диагностирована у 72 (74,2%) из 97 пациентов с АГ. Изучение липидного профиля проведено у 590 пациентов с оценкой показателей общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. Исследование выполнено на автома-

тических биохимических анализаторах MARS (Infopia, Ю. Корея) и Express plus (Bayer, Германия), с использованием коммерческих реактивов HUMAN и Diasys (Германия), а также CORMAY (Польша). Нормальные значения содержания липидов в плазме крови определены в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний III пересмотра (2003 г.) В соответствии с ними гиперхолестеринемия была выявлена у 21 (5,3%) пациента. Помимо этого у всех оценивался уровень болевого синдрома в спине по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где пациент самостоятельно отмечал уровень интенсивности болевого синдрома в интервале от 0 до 100. У пациентов обеих групп анализировалась встречаемость факторов риска остеопороза по международному минутному тесту.

Факторы риска остеопороза достаточно часто встречались у пациентов обеих групп. В I группе (больные с ССЗ) у 343 пациентов (86,6%) выявлены факторы риска, в группе контроля — у 157 (81,4%). При этом примерно с одинаковой частотой встречались дефицит половых гормонов, злоупотребление алкоголем, длительный прием кортикостероидных гормонов, наличие переломов у кровных родственников, поносы. В то же время такие факторы риска, как перенесенные аатравматические переломы и снижение роста более чем на 3 см чаще диагностированы у пациентов I группы. Так, перенесенные аатравматические переломы диагностированы у 22,3% пациентов I группы и у 8,8% во II группе ($p < 0,05$), а снижение роста более чем на 3 см в 38,3% и в 22,7% соответственно ($p < 0,05$).

У 285 (72%) пациентов I группы наблюдался болевой синдром в спине, в том числе на фоне сопутствующей АГ у 248 (72,5%) и ИБС — у 37 (68,5%).

Во II группе боль в спине была выявлена лишь у 112 (57,7%) человек. Интенсивность болевого синдрома, оцененная по ВАШ, оказалась значительно выше в I группе, а именно у пациентов с ИБС. По результатам визуальной оценки рентгенограмм у пациентов I группы в 67 (16,9%) случаях обнаружены клиновидные деформации тел L1-L4 позвонков, во II группе у 13 (11,6%). Несмотря на прямую зависимость развития остеопороза от возраста пациентов, распространенность заболевания у пациентов с кардиоваскулярной патологией во всех возрастных группах оказалась в два раза выше, чем в группе контроля (соответственно у 178 (44,9%) и у 39 (20,1%)). В возрасте 40–49 лет остеопороз диагностирован у 6 (16,2%) пациентов I группы и у 2 (5,5%) — II, 50–59 лет — у 35 (28,7%) и у 13 (17,6%), 60–69 лет — у 69 (52,3%) и у 13 (39,4%), 70–79 лет — у 58 (72,5%) и у 5 (38,5%), старше 80 лет — в 75% и в 50% соответственно. Следует отметить, что у больных в возрасте старше 80 лет низкая МПК выявлена у всех пациентов I группы (табл. 3). Более того, среднее значение Т-критерия также было наименьшим в этой группе, особенно низким он был у пациентов с ИБС $-1,9 \pm 1,1$ SD (BMD $0,382 \pm 0,111$ г/см²) и АГ $-1,6 \pm 1,3$ SD (BMD $0,405 \pm 0,107$ г/см²), у пациентов II группы Т-критерий составил $-1,1 \pm 1,2$ SD (BMD $0,424 \pm 0,091$ г/см²).

Таким образом, факторы риска остеопороза одинаково часто встречались у лиц I и II группы, 86,6% и 84,4% соответственно. Однако перенесенные аатравматические переломы и снижение роста более чем на 3 см в большей частоте случаев отмечаются у пациентов I группы. Болевой синдром в нижней части спины чаще выявляется у пациентов I группы, при этом примерно в каждом 4 случае он обу-



Рис. 2. Зависимость Т-критерия от частоты гипертонических кризов

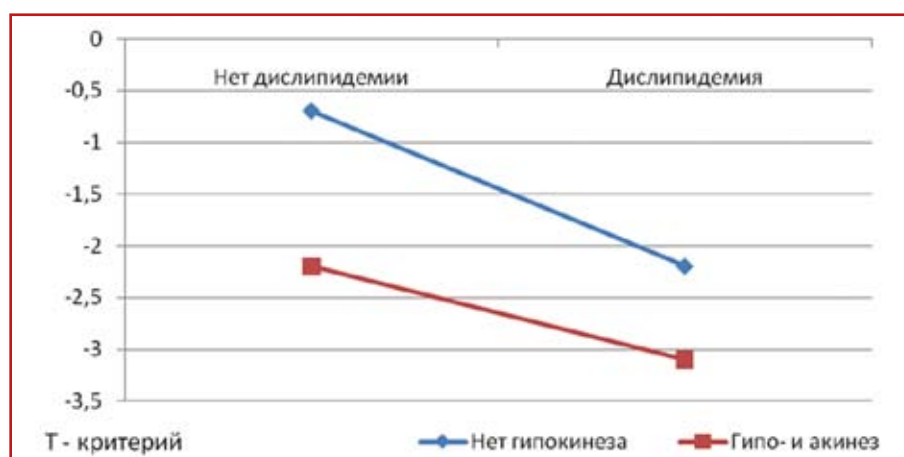


Рис. 3. Зависимость потери МПК от гиперхолестеринемии и наличия зон гипо- и акинеза на ЭХО-КГ у больных I группы

словлен остеопоротическими клиновидными деформациями тел позвонков. Распространенность остеопороза у пациентов I группы в целом составила 44,9%, у пациентов II группы — 20,1%. При этом остеопороз наиболее часто диагностируется у пациентов с ИБС.

При корреляционном анализе (Spearman) зависимости Т-критерия и среднесуточного САД и ДАД у пациентов I группы не выявлено ($r = -0,08$, $p < 0,05$; $r = 0,02$, $p < 0,05$). Тем не менее, у пациентов с неконтролируемым лечением (в качестве эффективного лечения АГ выбран критерий частоты неосложненных гипертонических кризов (ГК) в неделю) выявлено, что у пациентов с ГК не чаще одного раза в неделю (рис. 2) среднее значение Т-критерия составляет $-1,1 \pm 0,7$ SD, а при трех и более гипертонических кризах $-3,2 \pm 0,9$ SD ($p = 0,007$).

У 72 пациентов I группы при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) среднее значение Т-критерия составило $-2,2 \pm 1,1$ SD, а без ГЛЖ — $-1,1 \pm 0,8$ SD, $p < 0,05$. У 21 пациента

I группы с гиперхолестеринемией значение Т-критерия было значительно ниже по сравнению с 21 пациентом, выбранным методом пар с нормальным уровнем липидов крови ($p = 0,03$). При сочетании гиперхолестеринемии и нарушений сократимости миокарда (проявление перенесенного ИМ) потеря МПК существенно больше, $p = 0,04$ (рис. 3).

Таким образом, уровень АД, вероятно, не является дополнительным фактором, влияющим на потерю МПК. Однако наличие органических поражений у пациентов с кардиоваскулярной патологией прогностически менее благоприятно для потери МПК. Касаясь фармакологической коррекции, следует в первую очередь обсуждать восполнение дефицита кальция и витамина D₃. Необходимо отметить, что большинство экспертов считают недостаточным фармакотерапевтический потенциал нативных препаратов витамина D для активного влияния на патологические процессы и отдают приоритет активным метаболитам — кальцитриолу или син-

тетическому 1-альфа-производному активного метаболита витамина D — альфакальцидолу. При этом стоит отметить, что большинство опубликованных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов подчеркивают эффективность комбинированных препаратов кальция и витамина D₃. С практической точки зрения необходимо соблюдение еще одного критерия выбора препарата — высокого содержания D₃ в препарате (не менее 800 МЕ). Это соответствует и позиции Международного фонда остеопороза, который в мае 2010 г. опубликовал экспертный консенсус:

Уровень в крови 25 (ОН)D: не менее 75 нмоль/л, не менее 30 нг/мл.

Дозы витамина — 800–1000 МЕ (50 нг).

При ожирении, остеопорозе, недостаточном пребывании на солнце — 2000 МЕ.

Однако, как видно из рекомендаций консенсуса Международного фонда остеопороза, при выявлении последнего доза витамина D₃ должна повышаться до 2000 МЕ.

Здесь необходимо остановиться на комбинированном препарате кальция, алендроната и колекальциферола — Осталон Кальций-Д. Применение данного препарата является патогенетически обоснованным и с позиции остеопороза, и с учетом влияния коррекции дефицита витамина D₃ на течение соматической патологии. Следует упомянуть, что контролируемые исследования алендроната проведены у разных групп пациентов, в том числе у мужчин, при разных формах остеопороза, тогда как для ибандроната и золендроната — лишь для лечения постменопаузального остеопороза (у Акласты для старшей возрастной группы). Существует как минимум 11 РКИ, посвященных оценке эффективности алендроната. Наиболее крупными и значимыми являются исследования FOSIT, FIT и 10-летнее исследование. Алендронат показал высокую эффективность: МПК повысилась во всех областях измерения — от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике (уровень доказательности А), частота переломов позвоночника снизилась на 47%, новых множественных переломов позвонков (2 и более) — на 90%, переломов бедра — на 51–56%, предплечья на 48%, прогрессирование деформаций позвонков уменьшалось у 64%

больных (уровень доказательности А). Имеются бесспорные доказательства влияния длительного ежедневного приема 10 мг алендроната на снижение частоты переломов (уровень доказательности А). В метаанализе, представленном J. A. Kanis, J. E. Brazier, M. Stevenson, N. W. Calvert, M. Lloyd Jones (2002), указано достаточно значимое снижение относительного риска переломов всех локализаций.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что прием 70 мг алендроната 1 раз в неделю эквивалентен ежедневной дозе препарата 10 мг, лучше переносится и удобен в применении (уровень доказательности В). На биопсийном материале не выявлено признаков остеомалиции. Нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) отмечались в меньшей степени при приеме 70 мг алендроната (уровень доказательности В). Кроме того, возможность «редкого», не ежедневного, приема бисфосфонатов, в т.ч. 70 мг алендроната 1 раз в неделю, бесспорно, повышает compliance пациентов.

При наличии остеопороза или высокого риска остеопоротических переломов, в комплексной терапии боли необходимо назначение комбинированных препаратов кальция с витамином D₃, а также алендроната в комбинации с витамином D₃. Это обусловлено, в первую очередь, недостаточным содержанием витамина D₃ в комбинированных препаратах с кальцием. При том что, как показано выше, назначение высоких доз D₃ является патогенетически обоснованным при лечении как ССЗ, так и остеопороза. ■

Литература

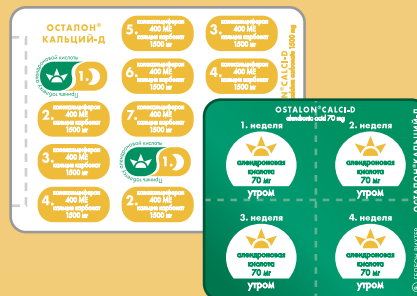
1. Diamond H., Thornley S., Smerdely R. P. 1997.
2. Верткин А. Л., Моргунов Л. Ю., Наумов А. В., Полуанова Ю. С., Горюлева Е. И., Арипина Е. Н., Банникова М. Б., Халваши Р. З., Ронзин А. В., Руденко Л. В. Остеопороз у пациентов с соматической патологией в зависимости от пола // Остеопороз и остеопатия. 2007, № 1, с. 25–28.
3. Van't Hof R. J., Macphree J., Libouban H., Helfrich M. H., Ralston S. H. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase // Endocrinology. 2004; 145: 5068–5074.
4. Hao Y. J., Tang Y., Chen F. B., Pei F. X. Different doses of nitric oxide donor prevent osteoporosis in ovariectomized rats // Clin Orthop. 2005; 435: 226–231.
5. Caballero-Alias A. M., Loveridge N., Lyon A., Das-Gupta V., Pitsillides A., Reeve J. NOS isoforms in adult human osteocytes: multiple pathways of NO regulation? // Calcif Tissue Int. 2004; 75: 78–84.
6. Pan W., Quarles L. D., Song L. H., Yu Y. H., Jiao C., Tang H. B., Jiang C. H., Deng H. W., Li Y. J., Zhou H. H., Xiao Z. S. Genistein stimulates the osteoblastic differentiation via NO/cGMP in bone marrow culture // J Cell Biochem. 2005; 94 (2): 307–316.
7. Marcovitz P. A., Tran H. H., Franklin B. A., O'Neill W. W., Yerkey M., Boura J., Kleerkoper M., Dickinson C. Z. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease // Am J Cardiol. 2005, 96: 1059–1063.
8. Shanahan C. M. et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaque // J. Clin. Invest. 1994, № 93, p. 2393–2402.
9. Giachelli C. M., Bae N., Almeida M. et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaque // J Clin. Invest. 1993, № 92, p. 1686–696.
10. Witztum J. L., Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis // J. Clin. Invest. 1991, № 88, p. 1785–1792.
11. Sasaki T., Hong M. H. 1993.
12. Stimpel M., Jee W. S. S., Yamamoto N. et al. 1995.
13. Hatton R., Stimpel M., Chambers T. J. 1997.

ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д

70 мг алендроната 600 мг кальция 400 МЕ витамина D₃



Три компонента комплексной терапии остеопороза!



- Соответствует Российским и Европейским рекомендациям по лечению остеопороза
- Достоверно снижает риск остеопоротических переломов
- Обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

РЕКЛАМА

Применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на бисопролол

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

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

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, кардиомегалия, систолическая дисфункция, бета-адреноблокаторы, внезапная смерть, декомпенсация, монотерапия.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящий к снижению насосной функции сердца, хронической гиперактивации нейрогормональных систем и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме. Синдром ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Интерес во всем мире к изучению различных аспектов ХСН обуславливается плохим прогнозом заболевания, увеличением числа больных с ХСН, увеличением числа госпитализаций из-за обострения ХСН, неудовлетворенностью качеством лечения, ростом затрат на борьбу с ХСН. Статистика свидетельствует о неуклонном росте числа больных с ХСН во всех странах, независимо от политической и экономической ситуации. В настоящее время распространенность клинически выраженной ХСН в популяции составляет не менее 2,0%. С возрастом (у лиц старше 65 лет) частота встречаемости ХСН возрастает до 6–10% и является самой частой причиной госпитализации пожилых больных. За последние 15 лет число госпитализаций больных с ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз. Пятилетняя выживаемость больных с ХСН все еще ниже 50%, а риск внезапной смерти в 5 раз выше, чем в популяции. Точной статистики о количестве пациентов в России нет, тем не менее можно предположить, что их не менее 3–3,5 млн человек, причем это только пациенты со сниженной насосной функцией левого желудочка (ЛЖ) и явными симптомами ХСН. Примерно столько же больных имеют симптомы ХСН при нормальной систолической функции сердца и их вдвое больше, чем имеющих бессимптомную дисфункцию ЛЖ, поэтому речь может идти о 12–14 млн больных с ХСН [1]. Доказано, что в наши дни именно ишемическая болезнь сердца (ИБС) (в сочетании с артериальной гипертензией или без нее) является самой частой причиной ХСН, составляя до 60% всех случаев декомпенсации. В связи со сказанным своевременная

диагностика ХСН и знание современных методов лечения весьма актуально.

Подходы к лечению во многом зависят от понимания основных патофизиологических процессов, обуславливающих клинические проявления ХСН. Следует отметить, что в последние десятилетия XX века произошли значительные изменения взглядов как на саму проблему понимания развития ХСН, так и ее лечения. Получила распространение так называемая «миокардиальная теория патогенеза хронической сердечной недостаточности». В ее основе лежало представление о чрезмерной активации нейрогормональных систем — ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой (САС). Хорошо известно, что при снижении сердечного выброса, обусловленного нарушением систолы ЛЖ, происходит активация САС, которая носит компенсаторный характер. Это приводит к следующему:

- повышение частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда обеспечивает насосную функцию сердца;
- происходит поддержание артериального давления (АД) в условиях сниженного сердечного выброса (СВ);
- потенцируется веноконстрикция, обеспечивая венозный возврат и повышение давления наполнения сердца через механизм Франка—Старлинга.

Когда необходимость в интенсификации кровообращения проходит, то нет необходимости в повышении активности САС. В условиях же постоянной гемодинамической (и иной) перегрузки сердца происходит длительная гиперактивация САС, нивелирующая положительные моменты активации данной системы.

Нежелательные эффекты длительной активации САС заключаются в следующем:

1. Происходит дополнительная (помимо основного патологического процесса) гибель кардиомиоцитов в результате некроза и апоптоза. Развитие дисфункции и некроза мышечных волокон происходит вследствие их перегрузки кальцием и угнетения митохондрий, что опосредуется через бета1- и бета2-адренорецепторы сердца и циклического АМФ.
2. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) способно непосредственно негативно влиять на работу сердца при ХСН, независимо от развития ишемии миокарда и нарушений ритма сердца. В норме сила сокращений возрастает при увеличении ЧСС, в пораженном же сердце

происходит дальнейшее снижение сократительной способности миокарда.

3. Провоцируется ишемия вне зависимости от состояния коронарного русла.
4. Провоцируются нарушения ритма сердца.
5. Стимулируется секреция ренина, снижается почечный кровоток, задерживается жидкость вследствие повышения реабсорбции натрия.

Однако длительная терапия бета-адреноблокаторы (бета-АБ) больных ХСН тормозит и вызывает регрессию патологического ремоделирования сердца (гипертрофию и изменение формы полостей сердца), улучшает функцию сердца (уменьшение тахикардии, торможение апоптоза и кардиотоксического действия катехоламинов, электрическую нестабильность миокарда и косвенно активность РААС). Без преувеличения можно сказать, на сегодняшний день бета-АБ являются неотъемлемой частью лечения ХСН. Долгое время считалось, что бета-АБ противопоказаны у больных ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Пересмотр представлений о возможности применения бета-АБ у больных ХСН начался в 80-е годы, когда Swedberg и соавт. [2] сообщили, что длительное назначение небольших доз бета-АБ (в сочетании с диуретиками) улучшает функцию ЛЖ и увеличивает продолжительность жизни больных с дилатационной кардиомиопатией (за 3 года наблюдения смертность среди больных, получавших бета-АБ, составила 48%, тогда как в контрольной группе — 90%). С того времени выполнено достаточное количество контролируемых исследований, посвященных изучению влияния различных бета-АБ на показатели функции ЛЖ и продолжительность жизни больных с ХСН.

В настоящее время бета-АБ являются неотъемлемым компонентом комплекса лекарственных средств, предназначенных для лечения больных ХСН различной этиологии. Особое внимание привлекает кардиоселективный бета-АБ 2-й генерации бисопролол (Конкор®). Так, в 1994 г. было проведено двойное слепое многоцентровое европейское исследование CIBIS [3]. В это исследование был включен 641 больной с III–IV функциональным классом ХСН, в добавление к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и мочегонным больные получали бисопролол (2,5–5 мг/сут) или плацебо в течение 2 лет. Риск смерти снизился на 20% среди больных, получавших бисопролол, наиболее успешной была терапия у тех пациентов, ЧСС которых была более 80 уд./мин, а также среди больных с ХСН неишемической этиологии. Это исследование отчетливо показало целесообразность применения бета-АБ (а конкретно, бисопролола) у больных с ХСН (достаточно тяжелой). Исследование CIBIS II [4] включало уже 2647 больных с ХСН III–IV функциональных классов и фракцией выброса ЛЖ менее 35%. Период наблюдения составил в среднем 1,3 года. Бисопролол (Конкор®) назначали в дозе 1,25 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 10 мг/сут. Результаты исследования оказались весьма впечатляющими: выявлено снижение общей смертности на 32%, снижение частоты внезапной смерти на 42%, снижение частоты госпитализаций на 15% (в том числе по поводу сердечной декомпенсации на 32%). Важно отметить, что эффективность бисопролола (Конкор®) не зависела от тяжести и этиологии ХСН (у больных с ИБС эффект был даже более выраженным, чем при дилатационной кардиомиопатии). Риск декомпенсации, требующей госпитального лечения, под влиянием

Конкор®
бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг
к кардиопротекции



Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹

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

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

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

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

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

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



Nycomed: a Takeda Company

бисопролола снижался на 30%. Существенно, что бисопролол переносился так же хорошо, как и плацебо, частота вынужденной отмены препарата составила всего 15%. Основной опасностью при лечении больных с ХСН может быть развитие атриовентрикулярной блокады или выраженной гипотонии. Предупредить эти осложнения можно, начиная с назначения небольшой дозы препарата (1,25 мг), которая постепенно повышается. CIBIS II — первое крупное исследование, доказавшее положительное влияние кардиоселективного бета-АБ бисопролола на течение заболевания у больных с выраженной ХСН независимо от характера заболевания, приведшего к развитию декомпенсации. Это исследование показало способность бисопролола продлевать жизнь больных с ХСН.

В настоящее время бисопролол внесен Международными кардиологическими обществами, а также ВНОК в число препаратов, предназначенных для лечения ХСН различной этиологии.

Представляется также весьма интересным вопрос: можно ли начинать лечение больных с ХСН с назначения бета-АБ и, в частности, бисопролола? Дело в том, что в процессе развития ХСН САС активируется раньше, чем РААС, в то же время бета-АБ более эффективно снижают концентрацию норадреналина, нежели иАПФ (кроме того, бета-АБ способны снижать также активность РААС). иАПФ, в свою очередь, более эффективно снижают концентрацию ангиотензина II (А II) у больных ХСН (которые уже находятся на терапии бета-АБ, последние положительно влияют на «ускользание» влияния иАПФ на содержание АП). Сказанное позволяет утверждать, что на начальных этапах развития ХСН, возможно, более целесообразно назначать бета-АБ. На этот вопрос весьма недвусмысленный ответ дает многоцентровое исследование CIBIS III [5], основная гипотеза которого состоит в утверждении, что начало терапии больных с ХСН можно начинать с бета-АБ (в частности, бисопролола) к которому в дальнейшем добавляется иАПФ. Таким образом, основная цель CIBIS III состояла в том, чтобы показать, что стартовая терапия бисопрололом (к которому затем присоединялся эналаприл) сравнима (не хуже) с обратным назначением препаратов (сначала эналаприл, а затем бисопролол) в профилактике смерти и госпитализации по различным причинам (в первую очередь — кардиальным). В исследовании участвовало 1010 пациентов с ХСН II–III функционального класса. В одной группе больных бисопролол (Конкор®) титровался начиная с 1,25 мг/сут до целевой дозы в 10 мг/сут, в другой — эналаприл (Энап) начальную дозу составил 5 мг/сут, конечная доза была равна 20 мг/сут (данная фаза исследования составила 6 мес, затем в течение 18 мес больные получали одновременно оба препарата (бисопролол (Конкор®) — с 1,25 мг/сут до 10 мг/сут, эналаприл (Энап) — начиная с 5 мг/сут до 20 мг/сут). Было установлено, что монотерапия бисопрололом в начале лечения ХСН не только не уступает по эффективности эналаприлу, а по некоторым показателям даже превосходит монотерапию иАПФ. Конкор® так же безопасен, как и иАПФ, при использовании в качестве монотерапии в начальной стадии лечения ХСН. Таким образом, результаты исследования CIBIS III поддерживают концепцию «свободного выбора» для начальной терапии ХСН бета-АБ или иАПФ, основанную на личном решении врача с учетом индивидуальных особенностей больного. Вопрос стоит так: можно ли назначить больному с ХСН бета-АБ без иАПФ? Однако вопрос стоит не в противопоставлении

иАПФ бета-АБ, а в выборе оптимального режима стартовой терапии. Внезапная смерть во время первых 6 месяцев монотерапии в группе больных, получавших бисопролол, отмечена в 8 из 23 смертельных исходов; смертельных исходов в группе, получавших эналаприл, — 16 из 32. В течение первого года в группе начинавших лечение бисопрололом было 16 (из 42), в группе начинавших лечение эналаприлом эти показатели равнялись соответственно 29 из 60 (то есть на 46% меньше в группе больных, начинавших лечение Конкором®). Это позволило сделать вывод, что у больных 65 лет и старше с легкой или умеренной стабильной ХСН (фракцией выброса, равной или менее 35%) начало терапии с назначения Конкора® достоверно превосходит начало терапии с назначения эналаприла по снижению случаев внезапной смерти в течение первого года. Достоверные различия в количестве случаев внезапной смерти между стратегиями терапии сохранялись после 6 месяцев комбинированной терапии. Тем не менее современные рекомендации предлагают начинать лечение ХСН с иАПФ, вслед за чем советуют добавлять высококардиоселективный бета-АБ (в данном случае — бисопролол).

Применение бета-АБ существенно снижает смертность больных с ХСН. Таким образом, всех пациентов с ХСН и кардиомегалией следует рассматривать как претендентов на лечение бета-АБ. Для начала терапии необходима гемодинамическая стабильность пациента. Применение бета-АБ не является вариантом неотложной терапии в большинстве случаев ХСН. Необходимо начинать лечение с малых доз (применительно к бисопрололу — это 1,25 мг/сут), через две недели доза удваивается, что делается с целью предотвращения побочных явлений. Не следует значительно увеличивать дозу в интервале 2 нед. Именно постепенность в наращивании дозы препарата — залог успеха в применении бета-АБ у больных ХСН. Снижение ЧСС более 10 уд./мин является достоверным критерием бета-адреноблокады.

В настоящее время трудно представить лечение ХСН без применения высокоселективных бета-АБ; не случайно в учебнике «Внутренние болезни» S. Davidson (20-е издание, 2006 г.) приведены следующие слова: «Добавление пероральных бета-АБ в увеличивающихся дозах к стандартной терапии, включающей иАПФ, у больных с ХСН уменьшает частоту смерти и госпитализации. Число больных, которых следует лечить 1 год, чтобы предотвратить одну смерть, равно 21» [6]. ■

Литература

- Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // Cons medicum. 2002, № 3, с. 112–114.
- Swedberg K., Hjalmarson A. et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy during treatment with beta-blocker // Lancet. 1; 1374–1376.
- CIBIS Investigators. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // Circulation. 1994; 90: 1765–1773.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. 1999; 353: 9–13.
- Willenheimer R., van Veldhuisen D. J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol by enalapril, as compared with the opposite sequence // Circulation. 2005; 112: 2426–2435.
- Lechat P., Parker M., Chalon S. et al. Clinica effects of beta-adrenergic blockad in chronic heart failure: a meta-analysis of double, placebo-controlled trials // Circulation. 1998, vol. 98, p. 1184–1199.

Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких

А. Ю. Гурова

А. В. Чаплыгин

А. В. Свет, кандидат медицинских наук, доцент

Т. Е. Морозова, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Цветкова, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, бета-адреноблокаторы, небиволол, кардиоселективность, спироэргометрия, спирометрия, толерантность к физической нагрузке, бронхообструкция, фармакотерапия, приверженность к лечению.

В настоящее время вопросы рациональной фармакотерапии, оптимального выбора лекарственных средств при различных заболеваниях имеют особую актуальность. Это определяется, с одной стороны, расширением фармацевтического рынка и появлением большого количества все новых и новых лекарственных средств, с другой — увеличением распространенности различных коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особо пристального внимания к контролю эффективности и безопасности лекарственных средств.

В наши дни две основные причины сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто сочетаются у одного пациента.

Анализ данных литературы свидетельствует о высокой частоте сочетаний ИБС и ХОБЛ: от 47,5% среди больных ХОБЛ до 61,7% среди больных с ИБС [1–3]. Так, например, данные исследования, полученные Chen J. et al. при участии 201 752 пациентов с ИБС, показали, что ХОБЛ встречается у таких больных в 21%, а бронхи-

альная астма (БА) — в 2% [4]. В исследовании А. М. Шиловой с соавт. при участии 70 больных изучалась частота встречаемости ИБС у больных с преобладающим диагнозом ХОБЛ и ХОБЛ у больных с ведущим диагнозом ИБС. По данным анамнеза, жалоб и функционального обследования в группе ХОБЛ из 40 человек 19 — практически половина пациентов (47,5%) — имели сопутствующую патологию ИБС. В группе больных ИБС из 30 человек в 11 случаях (36,8%) имела место ХОБЛ. Это требует оптимизации, в первую очередь, сердечно-сосудистой терапии для снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) [5].

Среди всех лекарственных средств, доказавших свое положительное влияние на ССР, бета-адреноблокаторы (бета-АБ) занимают лидирующие позиции у больных с артериальной гипертонией (АГ), ИБС (стенокардией, инфарктом миокарда), сердечной недостаточностью, тахикардиями. Они снижают риск и частоту сердечно-сосудистых осложнений, положительно влияют на клинические проявления заболевания и улучшают качество жизни больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при сочетанной патологии [6–8].

Эффекты бета-АБ доказаны у больных с различными формами ИБС и заболеваниями легких. Продемонстрировано,

что бета-АБ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений при сочетании ХОБЛ с ССЗ. Это отражено в голландском ретроспективном обсервационном исследовании при участии 3371 пациента, которым выполнялась кардиоваскулярная операция в период между 1990 и 2006 гг. в Erasmus Medical Center, Роттердам. Исследование включало 1265 (39%) пациентов с ХОБЛ, из которых 462 (37%) принимали кардиоселективные бета-АБ. Для сравнения: 567 (28%) пациентов, не страдавших ХОБЛ, принимали бета-АБ. В течение 30 дней после хирургического вмешательства 16 (4%) пациентов с ХОБЛ, получавших бета-АБ, умерли. В отличие от этого, 66 человек (8%), которые не получали бета-АБ, умерли в течение этого же срока ($p = 0,001$). В течение всего периода наблюдения умерли 184 (40%) пациента с ХОБЛ на терапии бета-АБ и 532 (67%) без нее ($p < 0,001$). Из пациентов, получавших кардиоселективные (КС) бета-АБ, 41% получал низкие дозы во время хирургического вмешательства и 59% — интенсивную терапию. Данные значения были сходны между пациентами с ХОБЛ — 42% и 58% для низких доз и интенсивной терапии соответственно. Среди пациентов с ХОБЛ интенсивная, а не низкодозовая терапия была связана со снижением 30-дневной смертности (РР, 0,26; 95% ДИ, 0,10–0,66). Таким образом, данное исследование демонстри-

Таблица 1

Селективность бета-АБ	
Препарат	Коэффициент селективности (отношение силы связывания с бета1-адренорецепторами к силе связывания с бета2-адренорецепторами)
Небиволол	288
Атенолол	15
Метопролол	25
Бисопролол	26
Пропранолол	1,9

рует, что применение КС бета-АБ ассоциировано со снижением 30-дневной смертности у пациентов с ХОБЛ, перенесших крупное кардиоваскулярное хирургическое вмешательство. Эти данные согласуются с результатами других исследований, показавших положительное влияние бета-АБ у пациентов с ХОБЛ, перенесших ИМ [4, 9, 10].

Более того, получены данные, свидетельствующие о том, что бета-АБ при длительном приеме улучшают выживаемость и снижают риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОБЛ, что было показано в ретроспективном обсервационном исследовании, проведенном в Нидерландах, на основании анализа 2230 больных с ХОБЛ, из которых 665 получали терапию бета-АБ в период между 1996 и 2006 годами. Среди больных, принимавших бета-АБ, доля умерших составила 27%, в группе больных, не принимавших бета-АБ, — 32%; у 1055 больных было выявлено хотя бы одно обострение ХОБЛ (в группе принимавших бета-АБ — 43%, в контрольной группе — 49%). Подобная динамика под влиянием бета-АБ может объясняться некоторыми особенностями патогенеза ХОБЛ. В частности, у больных ХОБЛ имеет место повышение адренергической активности. Значимое увеличение нагрузки, обратно пропорционально коррелирующее с сатурацией крови кислородом ($r = 0,54$) у больных ХОБЛ, было показано в работе Heindl при проведении нейрографии малоберцового нерва [11]. На повышенную активность симпатической нервной системы и увеличение объема норэпинефрина при ХОБЛ указывает и то, что у пациентов с ХОБЛ выявлено снижение накопления сердечной мышцей метайодобензилгуанидина (аналога гуанетидина), более высокий период полувыведения из сердца и увеличенный уровень норэпинефрина в плазме. Соответственно, бета-АБ за счет своего основного действия

могут снижать повышенную адренергическую активность, имеющуюся при ХОБЛ.

Таким образом, бета-АБ — класс лекарственных средств, применение которого патогенетически оправдано у больных ХОБЛ.

Однако известно, что, наряду с благоприятным влиянием на прогноз, бета-АБ обладают важным и существенным недостатком — потенциально негативным влиянием на бронхиальную проходимость. Этот эффект детерминруется их воздействием на бета2-адренорецепторы и, следовательно, чем больше бета1-селективность, тем меньше побочные реакции.

Коэффициенты селективности различных бета-АБ представлены в табл. 1.

Согласно результатам исследований *in vitro*, сила связывания небиволола с бета1-адренорецепторами превосходит силу связывания с бета2-адренорецепторами почти в 290 раз. По этому показателю препарат опережает другие представители группы бета-АБ. Это способствует меньшему риску развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией бета2-адренорецепторов (бронхоспазм, вазоконстрикция и т. д.).

Имеющиеся исследования подтверждают тот факт, что бета-АБ с высокой селективностью имеют лучшую переносимость. Так, например, бисопролол через 8 недель лечения не изменял сопротивление дыхательных путей у больных с хроническим обструктивным бронхитом и/или бронхиальной астмой, в отличие от атенолола и метопролола, которые обладают меньшей кардиоселективностью, что было продемонстрировано в исследовании В. Г. Кукуца и соавт., при участии 42 больных с изолированной систолической гипертензией и ИБС, 32 из которых имели сопутствующую ХОБЛ.

Сходные данные получены S. S. Chatterjee при обследовании больных бронхиальной астмой: изменения бронхиальной проходимости

на фоне приема 10 и 20 мг бисопролола достоверно не отличались от таковых на фоне плацебо, в то время как на фоне приема атенолола выявлено ухудшение бронхиальной проходимости [12].

В другом исследовании сравнивалось влияние карведилола, метопролола сукцината и бисопролола на показатели объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) у больных с ХСН ($n = 51$), имеющих сопутствующую ХОБЛ ($n = 35$). У имеющих ХОБЛ показатели $ОФВ_1$ были ниже в группе больных, получавших карведилол, и выше в группе, получавшей бисопролол: карведилол 1,85 мг/сут (95% ДИ: 1,67–2,03); метопролол 1,94 мг/сут (95% ДИ: 1,73–2,14); бисопролол 2,0 мг/сут (95% ДИ: 1,79–2,22); $p < 0,001$) [13].

Появление бета-АБ III поколения небиволола, обладающего высокой бета1-селективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами, значительно расширяет возможности лечения у больных ХОБЛ. Имеется ряд работ, в которых оценивали эффективность и безопасность небиволола у больных с сочетанной патологией.

Так, например, у больных с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем ($n = 38$) применение небиволола в дозе 2,5–5 мг в сутки однократно утром под контролем функции внешнего дыхания, уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) приводило к улучшению показателей центральной гемодинамики, уменьшению степени дисфункции эндотелия и микроциркуляторных расстройств. Лечение препаратом практически не влияло на показатели функции внешнего дыхания и не ухудшало бронхиальную проходимость [14]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Судакова О. В., Минакова Э. В., в котором у больных ХОБЛ и сопутствующей АГ ($n = 32$) на фоне приема небиволола ухудшения бронхиальной проходимости выявлено не было [15]. У 39 больных ИБС и сопутствующей ХОБЛ небиволол в дозе 2,5–5 мг также не ухудшал бронхиальную проходимость [16].

Эффективность и безопасность применения небиволола и бисопролола доказаны для разных категорий больных с ХОБЛ или БА, в частности, у лиц пожилого и старческого возраста, у больных с нарушениями ритма и пр. [17–20].

Проведенное нами исследование также доказало безопасность при-



Преимущество препарата Небилет® перед «традиционными» β -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

-  **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
-  **Рекомендован как препарат первой линии для лечения АГ***
-  **Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД***
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД типа 2****
-  **Не вызывает развития новых случаев СД типа 2*****



* Рекомендации по лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC), 2007.

** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841–849.

*** Flather M. D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26: 215–225.

Таблица 2

Влияние небиволола на параметры легочного газообмена у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ ($M \pm m$)

Параметры	Исходно	Через 3 месяца	p
VE (вентиляция), л/мин	44,07 $\pm$ 14,27	42,33 $\pm$ 17,31	0,22
RR (частота дыхания), 1/мин	29,01 $\pm$ 6,62	30,08 $\pm$ 9,38	0,58
BR (дыхательный резерв), %	32,12 $\pm$ 19,38	49,77 $\pm$ 16,06	0,062
EQO2	28,1 $\pm$ 5,92	27,36 $\pm$ 4,41	0,11
EQCO2	38,79 $\pm$ 7,88	37,55 $\pm$ 6,67	0,54
VE/VCO2slope	34,91 $\pm$ 8,54	36,14 $\pm$ 4,66	0,69

ема небиволола в дозе от 2,5 мг/сут до 10 мг/сут у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ. В исследование было включено 22 больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ I–IV стадии: I стадия — 32% (n = 7), II стадия — 36% (n = 8), III стадия — 14% (n = 3), IV стадия — 18% (n = 4). До назначения небиволола и через 3 месяца после титрования дозы до оптимальной выполнялись исследование функции внешнего дыхания и спироэргометрия.

Хронотропная эффективность небиволола не вызвала сомнений. Подобранные дозы были достаточными для достижения целевой ЧСС и снижали ЧСС в покое на 11,25 $\pm$ 9,97 уд./мин (p < 0,0022). В равной степени хорошо небиволол контролировал ЧСС при нагрузке. Максимальная ЧСС в ходе симптом-лимитированных проб на фоне терапии была меньше на 15,58 $\pm$ 9,15 уд./мин (p < 0,0033).

Не отмечено статистически значимого влияния препарата на бронхиальную проходимость: ОФВ₁ составил 2,09 $\pm$ 0,98 мл до начала лечения и 2,59 $\pm$ 1,14 мл в его процессе. Толерантность к физической нагрузке также не ухудшалась, хотя и имела место тенденция к уменьшению пикового потребления кислорода (VO₂ peak) — 15,8 $\pm$ 4,28 и 14,78 $\pm$ 4,88 (p < 0,09), особенно в группе тяжелых больных (ХОБЛ III–IV стадии) — 12,77 $\pm$ 3,81 и 10,79 $\pm$ 4,92 (p < 0,067). Описанные изменения, по-видимому, объясняются малыми разбросами выборки и естественной вариабельностью показателя, которая по данным литературы достигает 9% [21], а также, возможно, недостаточным усилием пациентов при повторном тестировании. В любом случае, параметры легочного газообмена, такие как минутная вентиляция, частота дыхания, дыхательный резерв, дыхательные эквиваленты по кислороду и углекислому газу, характеризующие экономичность внешнего дыхания, и коэффициент VE/VCO₂ slope достоверно не меня-

лись и свидетельствовали о том, что прекращение нагрузки не было обусловлено легочными причинами (табл. 2).

Таким образом, нами было показано, что среднетерапевтические дозы небиволола, необходимые для эффективной терапии сердечно-сосудистой патологии, безопасны при ХОБЛ. Они не оказывают влияния на ОФВ₁ и не ухудшают функциональных возможностей дыхательной системы при физической нагрузке.

Чрезвычайно актуальным остается вопрос о достижении целевой ЧСС у больных ИБС. В большом количестве клинических и фармакоэпидемиологических исследований было показано, что очень часто бета-АБ используются в дозах, недостаточных для достижения целевой ЧСС у больных с сочетанной патологией.

Учитывая вышесказанное, мы провели ретроспективный анализ данных терапевтического стационара за период с 2007 по 2010 гг. (стационарные истории болезни и амбулаторные карты 121 больного) с оценкой частоты сочетания ИБС с ХОБЛ, особенностей кардиальной терапии, частоты назначения бета-АБ, их доз, а также ЧСС при выписке по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ. Из 121 больного с документированным диагнозом ХОБЛ ИБС была выявлена у 43 пациентов, что составило 36%, при этом у 28 больных была диагностирована стенокардия напряжения II–III функционального класса (ФК), у 15 больных — постинфарктный кардиосклероз. Средний возраст пациентов с ХОБЛ в сочетании с ИБС составил 67,9 $\pm$ 7,4 года, соотношение мужчин/женщин — 35/6. Частота назначения бета-АБ больным ИБС в сочетании с ХОБЛ составила 76%, из них метопролола сукцинат получали 13%, метопролола тартрат — 22,5%, бисопролол — 39%, бетаксол — 16%, небиволол — 9,5%. Средние суточные дозы препаратов составили 50 мг, 100 мг, 5 мг, 10 мг и 2,5 мг соответственно. ЧСС на момент

выписки из стационара составляла у больных, принимавших метопролола сукцинат, — 86,5 $\pm$ 7,5 уд./мин, метопролола тартрат — 73,1 $\pm$ 5,2 уд./мин, бисопролол — 73,9 $\pm$ 6,3 уд./мин, бетаксол — 72,7 $\pm$ 4,9 уд./мин, небиволол — 75,7 $\pm$ 7,5 уд./мин, что свидетельствует о недостижении целевых значений ЧСС для больных ИБС. Через 6–9 месяцев после выписки из стационара на подобранной терапии 46% больных прекратили прием бета-АБ (метопролола сукцинат, метопролола тартрат и бетаксол) из-за усиления у них бронхообструкции.

Актуальным остается оценка приверженности к лечению, выявление возможных причин отказа от приема бета-АБ, что было нами исследовано по телефонному контакту. Через 2–3 месяца после выписки из стационара на подобранной терапии 20 больных (46%) прекратили прием бета-АБ (метопролола сукцинат, метопролола тартрат, бисопролола и бетаксола): 6 больных, принимавших метопролола тартрат, отменили его самостоятельно из-за усиления у них бронхообструкции; 7 больным бета-АБ были отменены в поликлиниках по месту жительства из-за опасения развития у них бронхообструкции (5 больных, принимавших бисопролол, и 2 больных — бетаксол); 4 больным, принимавшим метопролол сукцинат, врачи поликлиник отменили последний из-за ухудшения бронхиальной проходимости. Немотивированный отказ от терапии был у 3 больных.

Таким образом, у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ отмечается низкая приверженность к терапии бета-АБ. Несмотря на выбор преимущественно кардиоселективных бета-АБ у большинства больных либо не достигаются целевые дозы препаратов, либо бета-АБ отменяются из-за опасения усиления бронхообструкции, что требует разработки новых путей оптимизации фармакотерапии у данной категории больных. Препаратом выбора может быть небиволол, кардиоселективный бета-АБ, который в среднетерапевтических дозах, необходимых для эффективной терапии сердечно-сосудистой патологии, не ухудшает функциональных возможностей дыхательной системы при физической нагрузке. ■

Литература

1. Шепеленко А. Ф., Миронов М. Б., Сидоров Ю. О. Комплексное лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // Лечащий Врач. 2006. № 8, 14–16.
2. Зайко Н. Н., Быць Ю. В., Атаман А. В. Патологическая физиология. М.: МЕДпресс-

- информ. 2002. 453–477.
3. Шляхов У. И. Хроническая обструктивная болезнь легких // Пульмонология, избранные вопросы. 2001, № 2, 1–9.
 4. Chen J., Radford M. J., Wang Y., Marciniak T. A., Krumholz H. M. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 1950–1956.
 5. Шилов А. М., Тарасенко О. Ф., Осия А. О. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ // Лечащий Врач. 2009, № 7, 44–48.
 6. Perry H. M., Hall W. D., Benz J. R., Bartels D. W. et al. Efficacy and safety of atenolol, enalapril and isradipine in elderly hypertensive women // Am. J. Med. 1994. № 96 (1). P. 77–86.
 7. Croog S. H., Elias M. F., Colton T., Baume R. M. et al. Effects of antihypertensive medications on quality of life in elderly hypertensive women // Am. J. Hypertens. 1994. № 7. P. 329–339.
 8. Breed J. G., Ciampricotti R., Tromp G. P. et al. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. № 20. P. 750–755.
 9. Gottlieb S. S., McCarter R. J., Vogel R. A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // N Engl J Med. 1998; 339: 489–497.
 10. Dransfeld M. T., Rowe S. M., Johnson J. E., Bailey W. C., Gerald L. B. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD // Thorax. 2008; 63: 301–305.
 11. Sakamaki F., Oya H., Nagaya N., Kyotani S., Satoh T., Nakanishi N. Higher prevalence of obstructive airway disease in patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm // J Vasc Surg. 2002; 36: 35–40.
 12. Chatterjee S. S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986. № 8. P. 74–77.
 13. Jabbour A., Macdonald P. S., Keogh A. M., Kotlyar E., Mellemkjaer S., Coleman C. F., Elvik M., Krum H., Hayward C. S. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial // J Am Coll Cardiol. 2010, Apr 27; 55 (17): 1780–1787.
 14. Задионченко В. С., Щикота А. М., Погонченкова И. В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем кардиоселективными β-адреноблокаторами // Русский мед. журнал. 2007; № 4: 285–289.
 15. Судаков О. В., Минаков Э. В. Использование β-блокаторов в гипотензивной терапии больных хроническими обструктивными болезнями легких // Журнал теоретической и практической медицины. 2004; т. 2. № 1, 30–33.
 16. Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И., Тарловский А. К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β-адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Бюллетень СО РАМН № 3 (109), 2003.
 17. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol // Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2009, Aug; 3 (4): 329–334.
 18. Matthys H., Giebelhaus V., von Fallois J. Nebivolol (nebilet) a beta blocker of the third generation — also for patients with obstructive lung diseases? // Z. Kardiol. 2001; 90 (10): 760–765.
 19. Овчаренко С. И., Литвинова И. В., Маколкин В. И. Селективные β-адреноблокаторы (небиволол и метопролол сукцинат) в терапии больных артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности // Пульмонология. 2008; 3: 28–34.
 20. Кадаева Д. А., Масуев К. А., Ибрагимова М. И. Оценка эффективности и безопасности применения селективных β-адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста // Пульмонология. 2009; 5: 68–72.
 21. Keteyian S. J., Brawner C. A., Ehrman J. K. et al. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise parameters: implications for clinical trials and clinical practice // Chest. 2010; 138 (4): 950–955.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Европейское общество по артериальной гипертензии

Российское медицинское общество по артериальной гипертензии

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ

VIII Всероссийский конгресс

**«Артериальная гипертензия:
от А. Л. Мясникова до наших дней»**

**5-7 марта 2012 года
г. Москва**

Оргкомитет: ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ
тел.: 8-495-414-62-70, 8-499-262-75-62
тел./факс: 8-495-414-62-14, 8-499-149-08-51
Место проведения: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Вся информация на сайтах: www.gipertonik.ru, www.cardioweb.ru
Тезисы принимаются до 1 февраля 2012 г.



Реклама



Клинические проявления артериальной гипертензии: фокус на головокружение

О. Д. Остроумова, доктор медицинских наук, профессор

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия, головокружение, диагностика, артериальное давление, комбинированное лечение, инфаркт миокарда, инсульт, липотимия, вестибулярный аппарат, тревожные расстройства, шум в ушах, психомоторные реакции.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых заболеваний в практике врача терапевта и кардиолога. Важность проблемы обусловлена тем, что АГ — главный, хотя и не единственный, фактор риска развития грозных осложнений, прежде всего инфаркта миокарда и инсульта. В то же время клиническая картина заболевания включает жалобы астеновегетативного характера, которые неспецифичны и часто сохраняются на фоне лечения антигипертензивными препаратами, что снижает и без того невысокую приверженность больных к лечению. Одной из таких жалоб является головокружение.

Головокружение — одна из самых частых жалоб пациентов любого возраста, особенно у пожилых. Так, у женщин старше 70 лет головокружение — наиболее частая жалоба [1]. При этом несколько сотен заболеваний имеют среди симптомов головокружение. Кроме того, головокружение не всегда правильно диагностируется (40% случаев) и часто трудно поддается лечению [1].

Головокружение — это мнимое ощущение движения окружающего пространства вокруг собственного тела или тела в пространстве [1]. Больные же под головокружением понимают разные ощущения:

- «дурнота», слабость, потемнение в глазах, предобморочное состояние — липотимия (ортостатическая гипотензия, гипогликемия, ряд сердечно-сосудистых заболеваний, например, аортальный стеноз, синдром слабости синусового узла, тахикардия);
- неустойчивость: поражение мозжечка, периферическая нейропатия (например, при сахарном диабете), заболевания спинного мозга;
- неопределенные ощущения (тяжесть, опьянение, головокружение внутри головы): психогенное головокружение (депрессии, фобии, тревога).

Истинное головокружение — это иллюзия движения окружающих людей или предметов вокруг человека или человека вокруг людей и/или предметов. По традиционной классификации головокружение делят на вестибулярное (истинное, вертиго, системное), связанное с вестибулярным аппаратом, и невестибулярное (несистемное), которое возникает за пределами вестибулярного аппарата. В свою очередь вестибулярное головокружение подразделяют на три группы: периферическое (поражение лабиринта), промежуточное (возникает в вестибулярном нерве) и центральное (возникает в центральной нервной системе). Из наиболее частых причин центрального головокружения следует отметить сосудистые нарушения (острая ишемия в области ствола головного

мозга (инсульт, транзиторная ишемическая атака), вертебробазилярная недостаточность, хроническое нарушение мозгового кровообращения), цервикальный спондилез, остеохондроз, хлыстовую травму шеи, травмы и опухоль головного мозга. Из наиболее распространенных причин периферического головокружения следует отметить доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярную мигрень, лабиринтиты, травмы головы (перелом пирамиды височной кости) и хирургические травмы, фистулу лабиринта. Поэтому наличие у больного жалобы на головокружение диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики и требует консультаций врачей разных специальностей: неврологов, кардиологов, оториноларингологов, психиатров и др.

Ошибки в диагностике могут возникать из-за недостаточных знаний о причинах головокружений, особенно связанных с заболеваниями периферического вестибулярного аппарата и психическими расстройствами. Часто переоценивается роль изменений шейного отдела позвоночника, выявляемых при рентгенологическом обследовании у большинства лиц пожилого и старческого возраста, и результатов ультразвукового исследования позвоночных артерий. Очень часто ошибочно ставятся диагнозы гипертонического церебрального криза, гипертонического криза, осложненного острым нарушением мозгового кровообращения в вертебробазилярной системе и др. [1].

При АГ жалоба больного на головокружение является одной из самых частых (примерно в 50% случаев) как у пациентов, не получающих антигипертензивных препаратов, так и у больных, получающих медикаментозное лечение. Обязательным является тщательный сбор анамнеза у пациента, предъявляющего жалобу на головокружение. Следует выяснить, что конкретно пациент понимает под головокружением, какова длительность и частота этих ощущений, что провоцирует, усиливает или, наоборот, ослабляет головокружение, имеются ли сопутствующие симптомы. При сборе анамнеза также крайне важно выяснить, не связано ли головокружение с приемом лекарственных средств или токсических веществ. Различные антидепрессанты, антибиотики из группы аминогликозидов, барбитураты, нитроглицерин, петлевые диуретики, противосудорожные средства, транквилизаторы и другие лекарственные средства могут вызывать ощущение головокружения [1].

Как показывают данные соответствующих исследований, в подавляющем большинстве случаев АГ не является причиной головокружения. Наиболее частая причина вестибулярного (системного) головокружения у больных АГ, как и в популяции в целом, — это доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, а наиболее частая причина несистемного головокружения — психогенное головокружение. Из других причин головокружений при АГ следует упомянуть избыточное снижение артериального давления (АД) и/или слишком быстрое

снижение АД, гипогликемию (при сопутствующем сахарном диабете), нарушения ритма и проводимости, ортостатические реакции (пожилые, сахарный диабет). Так, В.А.Толмачева и В.А.Парфенов (2007) обследовали 60 больных (9 мужчин, 51 женщина, возраст — 30–60 лет, средний возраст — $51,6 \pm 6,8$ года) с АГ, предъявлявших жалобу на головокружение. В 17% (10 пациентов) были выявлены заболевания периферического отдела вестибулярного аппарата (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение или вестибулярный нейронит), у одного пациента найдена опухоль мостомозжечкового угла, еще у одного больного диагностирована мигрень, также у одного пациента выявлена атриовентрикулярная блокада (после постановки кардиостимулятора головокружение исчезло). В то же время у 78% (47 больных) отсутствовали соматические, неврологические расстройства. Следует также обратить внимание на то, что ни у одного из пациентов не обнаружено связи головокружения с повышением АД: ни у одного из них во время мониторинга АД не установлено связи между повышением АД и появлением или усилением головокружения. При дуплексном сканировании сонных и позвоночных артерий ни у кого не выявлено стенозов или закупорок позвоночных, подключичных или сонных артерий, которые могли бы объяснить головокружение как проявление недостаточности притока крови по вертебро-базиллярной артериальной системе. Вместе с тем у всех этих пациентов выявлены тревожные, тревожно-депрессивные или тревожно-фобические расстройства. Все они были консультированы психиатром, при этом подтверждено наличие тревожных расстройств. Расстройства имели невротический уровень, ни у одного из больных не было выявлено эндогенных психических заболеваний.

Не вызывает сомнения, что лечение головокружения, в первую очередь, должно быть направлено на устранение вызвавшей

его причины. Но зачастую причины головокружения не всегда понятны и/или легко устранимы. При головокружении у пациентов с АГ лечат основное заболевание, причем в большинстве случаев нормализация АД не способна устранить головокружение. В то же время улучшение самочувствия, исчезновение или ослабление такого неприятного ощущения, как головокружение, способствовало более строгой приверженности больных приему антигипертензивных средств и, вследствие этого, нормализации АД. Следовательно, основное значение в терапии больных с головокружением приобретает патогенетическое и симптоматическое лечение.

Накопленный клинический опыт убедительно доказывает, что предлагаемые на сегодняшний день лекарственные препараты для лечения больных с головокружением относятся к различным фармакологическим группам и имеют различную эффективность и переносимость. Наибольшей эффективностью для лечения головокружения обладают средства, действующие на уровне вестибулярных рецепторов или центральных вестибулярных структур. Передача импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора обеспечивается преимущественно гистаминанергическими нейронами. В последние годы для купирования головокружения, а также в целях профилактики приступов успешно применяется бетажистина дигидрохлорид. Имея структурное сходство с гистамином, он стимулирует H_1 -рецепторы и блокирует H_3 -рецепторы, что приводит к нормализации передачи нервного импульса в центральном отделе вестибулярного анализатора. Воздействие бетажистина дигидрохлорида на H_1 -рецепторы приводит к местной вазодилатации и увеличению проницаемости сосудов. В последние годы значительное внимание было уделено взаимодействию бетажистина дигидрохлорида с H_3 -рецепторами в головном мозге.



Бетасерк®

ВЕРТИГОЛИТИК ВЫСШЕЙ ПРОБЫ



24 КАРАТА ЧИСТОЙ ОРИГИНАЛЬНОСТИ

Краткая информация по применению препарата Бетасерк® (бетажистин). Регистрационный номер: ЛС-000268. Таблетки содержат бетажистина дигидрохлорид 24 мг. Фармакологические свойства: Бетасерк® является агонистом H_1 -гистаминовых рецепторов сосудов внутреннего уха и антагонистом H_3 -гистаминовых рецепторов вестибулярных ядер ЦНС; улучшает кровообращение в сосудистой полоске внутреннего уха; дозозависимо снижает генерацию потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер. Показания к применению: синдром Меньера, характеризующийся следующими основными симптомами: головокружение (сопровождающееся тошнотой/рвотой); снижение слуха (тугоухость); шум в ушах. Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения (вертиго). Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности. С осторожностью: при лечении больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе. Пациенты с феохромоцитомой и бронхиальной астмой в период лечения должны регулярно наблюдаться у врача. Способ применения и дозы: внутрь, во время еды. Доза препарата для взрослых составляет 48 мг бетажистина в день. Бетасерк® 24 мг следует принимать по 1 таблетке 2 раза в день. Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью не требуется. Имеются данные о том, что назначение лечения в начале заболевания предотвращает его прогрессирование и/или потерю слуха на более поздних стадиях. Побочные действия: тошнота и диспепсия; умеренные расстройства, такие как рвота, боли в области желудочно-кишечного тракта, вздутие живота; реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек, крапивница, зуд и сыпь, в том числе сообщалось об анафилактической реакции. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



ООО «Эбботт Продактс»
119334, Москва,
ул. Вавилова, 24
тел.: (495) 411 69 11,
факс: (495) 411 69 10
www.abbott-products.ru



РЕКЛАМА

H₃-рецепторы регулируют высвобождение гистамина и некоторых других нейромедиаторов, таких как серотонин, который снижает активность вестибулярных ядер. Препарат рекомендуется в суточной дозе 48 мг (по 24 мг 2 раза в сутки), однако дозу и продолжительность лечения устанавливают индивидуально в соответствии с реакцией на лечение. Стабильный терапевтический эффект достигается обычно в течение 2 недель приема. Данное лекарственное средство оказывает положительное действие на кохлеарный кровоток, на периферический и центральный отделы вестибулярного анализатора.

По данным многочисленных исследований, бетагистин дигидрохлорид (Бетасерк) зарекомендовал себя как препарат, уменьшающий интенсивность и продолжительность головокружений, способствующий уменьшению шума в ушах и улучшению слуха. К его преимуществам относят высокую эффективность и хорошую переносимость при длительной терапии [5], отсутствие лекарственного взаимодействия с другими медикаментами, что особенно важно для пациентов пожилого и старческого возраста. Препарат не влияет на уровень АД [3] и не обладает седативным эффектом. В отличие от других вестибулолитических средств он не замедляет психомоторные реакции и может назначаться пациентам, деятельность которых связана с повышенным вниманием, в частности с управлением транспортными средствами [6]. Бетасерк имеет 40-летний опыт клинического применения и зарегистрирован в более чем 100 странах мира как средство лечения головокружения различной этиологии.

В этой связи представляют интерес данные Г.Ф. Андреевой и соавт. [4]. В рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 67 больных стабильной АГ I–II степени (согласно классификации ВОЗ/МОАГ, 1999) — 20% мужчин и 80% женщин. Все пациенты соответствовали следующим критериям включения в исследование: возраст — 25–70 лет; отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; среднее дневное АД — 135/85 мм рт. ст.; наличие приступов головокружения средней и более степени выраженности с частотой ≥ 3 –4 раз в месяц; отсутствие в анамнезе болезни Меньера и заболеваний среднего и внутреннего уха; отсутствие в анамнезе факта приема в течение месяца препаратов, влияющих на метаболические процессы мозга (Пирацетам, Циннаризин и др.).

Исследование проводилось по следующему протоколу. После 2-недельного периода отмены антигипертензивных лекарств больные проходили первичное физикальное обследование и рандомизировались в две группы лечения: 1) лизиноприлом — в дозе 10 мг 1 раз в сутки; 2) комбинацией бетагистина дигидрохлорида (в дозе 16 мг 3 раза в сутки) и лизиноприла (в дозе 10 мг 1 раз в сутки). При неэффективности терапии (среднесуточное дневное АД после 2 недель лечения $\geq 140/90$ мм рт. ст.) доза лизиноприла увеличивалась до 20 мг/сут. В случае отсутствия эффекта от этой дозы лизиноприла на любом визите было возможно добавление индапамида. Закончив первый 4-недельный курс лечения, больные после 2-недельной отмены препаратов переводились на следующий курс. Оценку качества жизни (КЖ), выраженности головокружений, суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли исходно, в промежутке между курсами и в конце каждого курса. Для изучения КЖ больных использовали русскую версию опросника Марбургского университета General Well-Being Questionnaire (GWBQ). Опросник включает в себя 8 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), межличностных отношений (VI) и социальных

способностей (VII) и два вопроса о настроении и самочувствии на момент опроса. Головокружения оценивались по опроснику ГНИЦ ПМ «Оценка головокружений и сопровождающих их симптомов». Опросник состоит из 4 частей: паспортная часть; характеристика головокружений; оценка симптомов, сопровождающих головокружение; определение провоцирующих факторов.

В группе больных, принимавших только антигипертензивные препараты, и в группе комбинированного лечения (антигипертензивная терапия + Бетасерк) к концу курса лечения достоверно снизились средние значения систолического, диастолического и пульсового АД (суточные, дневные и ночные), причем результирующие показатели в обеих группах достоверно не отличались. Ни антигипертензивная, ни комбинированная терапия не оказывала влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Следовательно, добавление к антигипертензивной терапии бетагистина дигидрохлорида не влияло на степень изменения показателей СМАД.

Моно- и комбинированная терапия улучшала показатели всех шкал, характеризующих качество жизни больных АГ, но достоверные изменения отмечены лишь по некоторым. При лечении только лизиноприлом зафиксировано улучшение по шкалам I, II, III, в комбинации с бетагистина дигидрохлоридом — I, II, III, IV, VII. Следовательно, добавление к антигипертензивной терапии лизиноприлом бетагистина дигидрохлорида значительно улучшало показатели КЖ. Авторы выявили, что лечение благоприятно действовало на физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам, в то время как при монотерапии лизиноприлом улучшение наступило по шкалам, характеризующим только физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие.

При моно- и комбинированной терапии достоверно улучшился суммарный показатель, характеризующий головокружение, и показатель, оценивающий симптомы, сопровождающие головокружение. Авторы делают заключение о том, что при лечении головокружений у больных АГ для достижения оптимального эффекта к терапии бетагистина дигидрохлоридом необходимо добавлять антигипертензивные средства; комбинированное лечение благоприятно действовало на выраженность головокружения и снижало риск возникновения их от основных провоцирующих факторов; длительный прием комбинации лизиноприла и бетагистина дигидрохлорида отличался хорошей эффективностью и переносимостью. ■

Литература

1. Парфенов В. А., Замерград М. В., Мельников О. А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство. 2009. 149 с.
2. Толмачева В. А., Парфенов В. А. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение // Врач. 2007. № 4. С. 49–53.
3. Андреева Г. Ф., Горбунов В. М., Жигарева И. П. и др. Распространенность и наиболее частые причины возникновения головокружения у больных со стабильной артериальной гипертензией // Кардиоваск. тер. и профил. 2004; 2: 17–24.
4. Андреева Г. Ф., Марцевич С. Ю., Горбунов В. М., Мельников О. А., Воронина В. П., Жигарева И. П. Оценка воздействия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни и неврологический статус больных со стабильной артериальной гипертензией, сопровождающейся головокружением // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005; 2: 20–24.
5. Bolt G. R., Veerians M. L. Periodic Drug Safety Update Report Betahistin. 01.04.1970 to 31.03.1995.
6. Лавров А. Ю. Применение Бетасерка в неврологической практике // Неврол. журн. 2001. Т. 6. № 2.

Необходимость коррекции дефицита железа у пациентов, длительное время получающих антиагрегантную терапию

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: дефицит железа, антиагрегантная терапия, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, желудочно-кишечные кровотечения, анемия, гемотрансфузия, гематокрит, гемоглобин, геморрагические осложнения.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (АНА) и Американского колледжа кардиологов (ACC), а также рекомендациям Европейского общества кардиологов (ECS), в числе прочих препаратов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) должны применяться антиагреганты и антикоагулянты прямого и непрямого действия. Ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75 мг/сутки показана всем больным со стабильной стенокардией при отсутствии противопоказаний (желудочно-кишечные кровотечения, аллергия, резистентность к АСК). Доказано, что ежедневное применение АСК в дозе 75–150 мг/сутки у пациентов с высоким риском неблагоприятных сосудистых событий на 32% снижает риск острого инфаркта миокарда, инсульта и внезапной сосудистой смерти, кроме того, на 50% уменьшает риск смерти и инфаркта миокарда при остром коронарном синдроме (ОКС). Именно поэтому терапия АСК рекомендуется всем больным с подозрением на ОКС при отсутствии явных противопоказаний, а основой лечения обострений ишемической (коронарной) болезни сердца, связанных с разрывом атеросклеротической бляшки, является воздействие на тромбообразование внутри сосуда с помощью антитромботических лекарственных средств. Казалось бы, у АСК нет откровенно слабых мест. Однако доказано, что АСК блокирует только один путь активации тромбоцитов (COX-1) и не влияет на блокаду адгезии тромбоцитов к поврежденному

эндотелию. Кроме того, АСК повышает риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), причем этим же свойством, только в меньшей степени, обладают и ее кишечнорастворимые формы.

ЖКК у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) по данным разных авторов составляют от 11% до 44% от всех кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и сопровождаются высокой летальностью. По данным Верткина А.Л. и соавторов у больных, основной причиной смерти которых являются различные формы ИБС, в 21% случаев выявляются фатальные ЖКК из острых гастродуоденальных эрозий и язв [1]. В особо худшем положении находятся пожилые больные с осложненными формами ССЗ, у которых ЖКК являются непосредственной причиной смерти в 33–40% случаев, в то время как при кровотечении на фоне пептической язвенной болезни летальность при ЖКК не превышает 10% [2].

Более того, у пожилых больных в 16% смертельные ЖКК не диагностируются при жизни [3]. Высокий риск ЖКК традиционно связывают с длительным приемом антиагрегантов и антикоагулянтов с целью вторичной профилактики ССЗ [4]. Установлено, что частоту возникновения ЖКК в 2–3 раза увеличивает длительный прием даже «малых» (50–100 мг) доз АСК [5].

Основной причиной высокого риска ЖКК, помимо возраста, является внезапное ухудшение или обострение хронических форм ИБС, приводящее к развитию ОКС и прогрессированию сердечной недостаточности. Наиболее частой локализацией и источником кровотечений являются эрозии слизистой верхних отделов пищеварительного тракта. Возникающая ишемия слизистой оболочки гастродуоденальной области,

снижая факторы ее защиты, вызывает относительную гиперацидность желудка, на фоне которой развивается острое эрозивно-язвенное поражение с последующим ЖКК. Фатальные ЖКК из эрозий или язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки выявляют у 21% умерших от различных форм ИБС, в том числе у 10% больных с первичным и у 54% с повторным инфарктом миокарда [6]. Зачастую эти кровотечения протекают субклинически и не приводят к существенным гемодинамическим нарушениям, поэтому на практике они часто не диагностируются. Однако согласно крупным исследованиям (GUSTO, 1999; ASSENT-3, 2006; CAPRIE, 1996; OASIS-5, 2005) даже небольшое кровотечение в 5 раз повышает летальность у пациентов с ОКС в течение первых 30 дней и в 1,5 раза — в последующие 5 месяцев после состоявшегося кровотечения [7–10]. Таким образом, можно предположить, что постгеморрагическая анемия и высокий риск кровотечения являются независимыми факторами риска смертности больных ИБС и ее острых форм.

Кроме того, у подавляющего большинства пациентов с ССЗ диагностируется остеоартроз, по поводу которого больные длительно используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Нередко возникающая при этом НПВП-гастропатия способствует появлению типичных симптомов, ассоциированных с гиперацидностью, а ЖКК, как характерный признак ятрогенного влияния лекарств на слизистую желудка, как правило, при этом не диагностируется. Таким образом, риск ЖКК у больных ИБС является кумулятивным, включающим в себя острые поражения гастродуоденальной слизистой оболочки и НПВП-гастропатию.



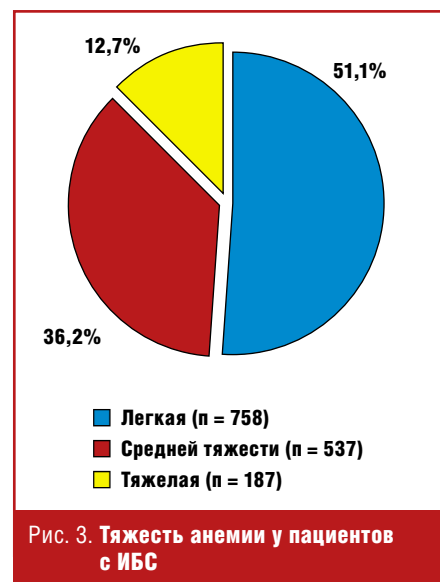
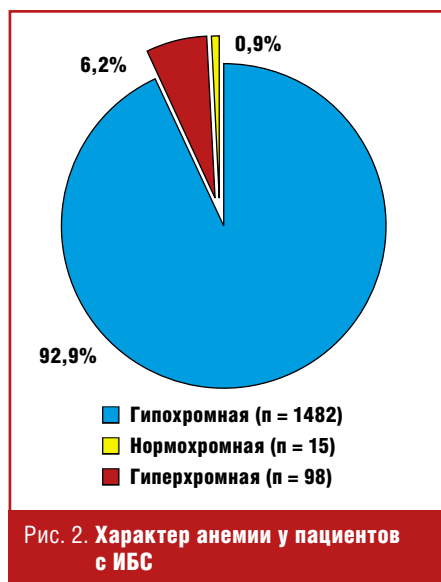
Однако на практике у больных ИБС риск ЖКК обычно оценивают с позиций поиска противопоказаний для назначения терапии антикоагулянтами или антиагрегантами. Типичным ограничением при этом считаются анамнестические указания на язвенную болезнь, выявление которых при опросе больного повсеместно приводит к отказу от указанной терапии. Между тем, согласно международным клиническим рекомендациям и консенсусу специалистов, в этой ситуации более оправдана замена АСК на клопидогрел или дополнительное назначение ингибиторов протонной помпы [11].

Частота крупных кровотечений при ОКС существенно различается в зависимости от особенностей контингента обследованных больных и проводимой терапии. У ряда пациентов с ОКС повышен риск развития геморрагических осложнений, развитие которых ассоциируют с пожилым возрастом, женским полом и почечной недостаточностью (ESC, 2007). Кроме того, к факторам

риска развития кровотечения по данным шкалы CRUSADE относят исходно низкий уровень гематокрита, снижение клиренса эндогенного креатинина, тахикардию, застойную сердечную недостаточность (ЗСН), сахарный диабет (СД), уровень систолического артериального давления (САД) ниже 110 мм рт. ст. и выше 180 мм рт. ст., а также указания на предшествующие заболевания сосудов.

По данным N. Meneveau и F. Schiele хроническая постгеморрагическая анемия встречается у 27% пациентов с ОКС. Эти больные, как правило, имеют тяжелую сопутствующую патологию и менее комплаентны. Смертность данных больных в 4 раза превышает смертность пациентов с ОКС, но без анемии. Частота крупных кровотечений при ОКС существенно различается в зависимости от особенностей клинического течения заболевания и проводимой терапии. Так, по данным регистра GRACE она составляет 2–8%, но может быть и заметно выше при более агрессивном подходе к ведению больных. В роли пускового фактора развития кровотечения обычно выступает внезапное ухудшение или прогрессирующее падение систолической функции сердца при обострении или декомпенсации хронических форм ИБС [12].

АСС, АНА, ESC и ВНОК с целью предотвращения кровотечения при лечении различных форм ИБС рекомендуют врачам предпринимать следующие шаги: корректировать дозу гепарина, используя безопасные препараты (в частности, низкомолекулярные гепарины (НМГ)), сокращать продолжительность антитромботического лечения, а также использовать комбинацию антитромботической и антитромбоцитарной терапии [13–15].



Если риск геморрагических осложнений перевешивает любые потенциальные антиишемические выгоды применения антитромботических средств, то некоторые лекарства вообще следует избегать. К примеру, в рандомизированном исследовании TRITON-TIMI (2007) S. Wiviott и его соавторы показали, что у больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) с приемом мощного тиаенопиридина прасугреля было связано более значимое уменьшение комбинированной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда или смерть), чем с приемом клопидогрела. Однако прием прасугреля не давал никаких преимуществ у пациентов 75 лет и старше, а также у больных с массой тела менее 60 кг, но представлял достоверно высокий риск кровотечения [16].

Чтобы компенсировать кровопотерю, врачи часто прибегают к гемотрансфузии. Долгое время она считалась полезной для тяжелобольных пациентов, а поэтому переливание крови для поддержания уровня гематокрита у больных ИБС с анемией оказалось под пристальным вниманием. По данным W. Wu проведение гемотрансфузии улучшает течение ИБС и прогноз пациентов с анемией [17]. Однако в исследовании S. Rao показано потенциально пагубное воздействие переливания крови при различных формах ИБС. Смертность в больнице и в течение 30 дней после выписки из стационара были значительно выше у пациентов, получавших переливания [18]. Кроме того, в 2009 году американским исследователем E. Jolicœur и немецким ученым C. Hamm доказано, что истощение 2,3-дифосфоглицерата и оксида азота в длительно хранящихся эритроцитах донора способствует уменьшению доставки кислорода за счет увеличения сродства гемоглобина и кислорода в эритроците, что приводит к микрососудистой обструкции и неблагоприятным воспалительным реакциям [19].

Таким образом, хроническая железодефицитная анемия (ЖДА) отягощает клиническое течение острых и хронических форм ИБС и ухудшает прогноз этой категории пациентов. Значимость анемии в прогнозе сосудистых больных диктует необходимость стратификации риска этих пациентов и определения у них риска развития тромботических и геморрагических осложнений. Стратификация риска у больных ИБС имеет принципиальное значение в выборе стратегии лечения и агрессивности антитромботической и антитромбоцитарной терапии. Антитромботическая и антитромбоцитарная терапия, назначенная пациентам с ИБС, приводит к уменьше-

нию частоты тромботических осложнений, однако увеличивает частоту развития геморрагических осложнений [20]. При этом даже незначительное состоявшееся кровотечение ухудшает прогноз больных ИБС, а иногда является непосредственной причиной их смерти, что делает одной из главных задачу раннего выявления ЖДА у данной категории пациентов и ее своевременной коррекции.

Проведенный авторами скрининг пациентов показал, что из 2473 больных ИБС у 1595 (64,5%) пациентов уровень гемоглобина (Hb) и количество эритроцитов были снижены (рис. 1).

При этом у 1482 больных (92,9%) цветовой показатель меньше единицы, что свидетельствует о гипохромной анемии, у 98 пациентов (6,2%) анемия была гиперхромная, а у 15 больных (0,9%) — нормохромная (рис. 2).

Тяжесть гипохромной анемии также различается: легкая анемия ($90 \text{ г/л} < \text{Hb} < 120 \text{ г/л}$) выявлена у 758 человек (51,1%), средней степени ($70 \text{ г/л} < \text{Hb} < 90 \text{ г/л}$) — у 537 больных (36,2%), а тяжелая ($\text{Hb} < 70 \text{ г/л}$) — у 187 пациентов (12,7%) (рис. 3).

У 274 (18,5%) из 1482 больных причиной гипохромной анемии была хроническая почечная недостаточность, вследствие поражения почек при многолетней гипертонической болезни, генерализованном атеросклерозе и СД 2-го типа. У 157 больных (10,6%) анамнестически или в ходе дальнейшего обследования были выявлены злокачественные новообразования различных локализаций, которые и оказались причиной снижения уровня гемоглобина. В 585 историях болезни (39,5%) присутствовали анамнестические указания на кровотечения, способные вызвать постгеморрагическую анемию.

Из всех пациентов с верифицированной постгеморрагической анемией у 147 больных (25,1%) в течение последнего месяца имело место клинически значимое кровотечение, из них у 121 пациента (82,3%) — желудочно-кишечное. В единичных случаях множественные эрозии желудка, сформировавшиеся, вероятно, вследствие приема антиагрегантов, преобразовывались во множественные язвы желудка с перфорацией последних. Смерть наступала от последствий перфорации и осложнений оперативных пособий по данному поводу. Таким образом, тактика ведения больных с ИБС в целом и ОКС в частности зависит от величины риска не только тромботических, но и геморрагических осложнений, которые должны быть оценены клиницистами по специальным шкалам. Предотвращение и скорейшее

Шкала оценки риска развития кровотечения CRUSADE

Таблица 1

Показатель (предиктор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит, %	< 31	9
	31–33,9	7
	34–36,9	3
	37–39,9	2
	≥ 40	0
Клиренс креатинина, мл/мин/1,7 м ²	≤ 15	39
	> 15–30	35
	> 30–60	28
	> 60–90	17
	> 90–120	7
	> 120	0
Частота сердечных сокращений, уд./мин	≤ 70	0
	71–80	1
	81–90	3
	91–100	6
	101–110	8
	111–120	10
	≥ 121	11
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки застойной СН	Нет	0
	Да	7
Предшествующее заболевание сосудов	Нет	0
	Да	6
Наличие СД	Да	6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	≤ 90	10
	91–100	8
	101–120	5
	121–180	1
	181–200	3
	≥ 201	5

Интерпретация баллов шкалы CRUSADE

Таблица 2

Степень риска	Баллы	Вероятность крупного кровотечения, %
Очень низкий	1–20	3,1
Низкий	21–30	5,5
Умеренный	31–40	8,6
Высокий	41–50	11,9
Очень высокий	51–96	19,5

устранение последствий кровотечения являются ключевыми шагами в установлении баланса между безопасностью и эффективностью лечения ИБС, подразумевающим пожизненное назначение антиагрегантов (табл. 1).

В шкале CRUSADE конкретным значениям фактора (предиктора кровотечения) соотнесено определенное число баллов, суммирование которых дает оценку, позволяющую отнести состояние больного к одной из категорий риска кровотечения. Категории риска развития крупного кровотечения у пациента с ОКСБПСТ во время госпитализации представлены в табл. 2.

Также существуют данные, отражающие низкую эффективность АСК при СД 2-го типа. Согласно данным клинико-морфологического анализа летальных исходов, имевших место в нехирургических отделениях крупного стационара скорой медицинской помощи Москвы,

острый повторный и рецидивирующий инфаркт миокарда становится причиной 2/3 летальных исходов больных ИБС. При этом установлено, что острые язвы или эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с инфарктом миокарда и СД развиваются более чем в 45% случаев, а ЖКК — у 15–20% больных. И, наконец, у 5,5–60% больных, принимающих АСК, по данным разных авторов, развивается резистентность к ней, а значительное число пациентов, длительно получающих терапию АСК, тем не менее, остаются подверженными риску тромботических событий. Среди причин резистентности к АСК обсуждаются низкая приверженность лечению, неадекватная доза, плохая абсорбция в кишечнике (например, при синдроме мальабсорбции), взаимодействие с другими НПВП, нарушения функционального состояния тромбоцитов, единичные нуклеотидные полиморфизмы,

Таблица 3

Используемые антикоагулянты и препараты железа

Группа лекарственных препаратов	Частота назначения, абс.	Частота назначения, %
Нефракционированный гепарин	819	88,2%*
Низкомолекулярные гепарины	84	9,1%
Непрямые антикоагулянты	27	2,7%
Препараты соли Fe^{2+}	662	92,3%*
Препараты соли Fe^{3+}	55	7,7%

*Соответствует значению $p < 0,0$.

Рис. 5. Частота нежелательных явлений и клиники передозировки солями железа

взаимодействие тромбоцитов с другими клетками крови, а также иные причины: курение, гиперхолестеринемия, физическая нагрузка или стресс. Кроме того, препараты протонной помпы могут уменьшить эффективность низкой дозы АСК за счет увеличенной ее инактивации желудочно-кишечными эстеразами.

Таким образом, в центре системы профилактики ЖКК у больных ИБС, длительно принимающих АСК, сегодня находится прогнозирование возможного поражения гастродуоденальной слизистой посредством поиска предикторов высокого риска кровотечения, а в случае их выявления — своевременное назначение адекватной антисекреторной терапии на фоне коррекции дефицита железа.

Однако у больных ИБС и ЖДА исследование уровня сывороточного железа врачи проводят лишь в 58,6% случаях. Другие же более специфичные показатели обмена железа (ферритин, трансферрин, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки крови (ЛЖСС)) клиницисты исследуют лишь в 9,4% случаях. Низкая выявляемость анемии закономерно приводит к низкой частоте назначения препаратов железа, которые в стационаре получают около 48,4% пациентов с ИБС и ЖДА, а в первые часы ОКС в отделении кардиореанимации — лишь 23–24%.

Более того, на ЖДА у больных ИБС врачи обращают внимание в основном при значительном снижении уровня

гемоглобина, поэтому частота назначения препаратов железа пациентам с легкой анемией крайне мала (6,5%).

Тем временем анемия у сосудистого больного зачастую ассоциируется врачами с высоким риском кровотечения, что вызывает настороженность в отношении назначения адекватной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии, жизненно важных для данной категории пациентов. Согласно нашим данным, частота назначения антикоагулянтов пациентам с ОКСБПСТ и больным ОКСБПСТ с легкой гипохромной анемией составляет 97,1% и 93,1%, что достоверно выше, чем пациентам с ОКС и анемией средней тяжести и тяжелой ЖДА (39,9% и 4,3% соответственно). Спектр назначения больным ОКС и ЖДА антикоагулянтов и препаратов железа представлен в табл. 3.

Как видно из таблицы, наибольшее предпочтение в выборе антитромботического препарата клиницисты отдадут нефракционированному гепарину (88,2%), в то время как низкомолекулярные гепарины используют лишь в 9,1% случаев. Из 1482 больных АСК была назначена 812 пациентам (69,2%), клопидогрел — 230 (19,6%), а их сочетание — 131 (11,2%) больному. Таким образом, в группе пациентов с ОКСБПСТ и снижением уровня гемоглобина, ассоциированным с плохим прогнозом и большой вероятностью развития неблагоприятных тромботических событий в ближайшее время, треть

пациентов не получает антикоагулянты, а каждый пятый — дезагреганты.

Если говорить о коррекции дефицита железа, то в 92,3% случаев ее проводят препаратами соли двухвалентного железа, среди которых Ферретаб комп. (Lannacher), Сорбифер Дурулес (AstraZeneca), Феррофольгамма (Worwag Pharma) и другие. Препараты соли трехвалентного железа клиницисты назначают больным крайне редко (7,7%). Однако в последние годы сформировалось и укрепилось мнение, согласно которому именно трехвалентное железо является наиболее предпочтительным для пациента с ЖДА, т. к. обладает рядом преимуществ.

Во-первых, препараты трехвалентного железа не обладают раздражающим эффектом на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта и, соответственно, не вызывают ее эрозивно-язвенного поражения, что согласно проведенным нами исследованиям является весьма актуальной проблемой для кардиологических пожилых больных.

Во-вторых, трехвалентное железо не обладает оксидантным эффектом, а потому предотвращает окисление атерогенных фракций липопротеидов и образование свободных радикалов, что также немаловажно для пациентов с многолетним анамнезом ИБС и гиперхолестеринемией. Отсутствие окислительного потенциала также профилактирует потемнение и пожелтение эмали зубов и появление металлического привкуса во рту, которые в случае приема препаратов соли двухвалентного железа зачастую являются причиной отказа пациентов с ЖДА от ее терапии.

В-третьих, в организме человека в обмене железа и его регуляции принимает участие именно трехвалентное железо. При нормальном содержании в организме железа значительная часть его проходит через слизистую оболочку кишки в ток крови, определенная часть задерживается в слизистой. При недостатке железа в слизистой задерживается значительно меньшая его часть, основная часть оказывается в плазме. При избытке железа в организме основная часть железа, проникшего в слизистую оболочку, в ней и задерживается. В дальнейшем эпителиальная клетка, наполненная железом, продвигается от основания к концу ворсинки, затем слущивается и теряется с калом вместе с несосавшимся железом. Этот физиологический механизм всасывания включается в тех случаях, когда в просвете кишки имеется обычная содержащаяся в нормальной пище концентрация желе-

за. Прекрасно известно, что трехвалентное железо лучше всасывается в кислой окружающей среде, что обеспечивает соляная кислота желудка. Если же у пожилого пациента имеет место ахилия или атрофический гастрит, то Fe^{3+} перестает усваиваться, а концентрация Fe^{2+} в кишке в десятки и сотни раз превышает физиологические концентрации, что приводит к всасыванию ионного двухвалентного железа и его избытку в организме. Этот нюанс обязательно следует учитывать при лечении коморбидных больных старшей возрастной группы солями двухвалентного железа [21]. При этом доказано, что прием больших доз препаратов Fe^{3+} при железодефиците не может привести к избытку железа, т.к. его излишки элементарно не усваиваются организмом. Любому врачу следует аксиоматично помнить постулат: «Трехвалентное железо умеренно всасывается в физиологических концентрациях и абсолютно не всасывается в избыточных» [22].

И, наконец, в-четвертых: железо, содержащее три валентные связи, практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами, которые в больших количествах принимает «сосудистый» больной с инфарктом

или инсультом в анамнезе, а данная полипрагмазия оправдана их тяжелым коморбидным статусом.

Лечение ЖДА у пожилых коморбидных больных — это очень важный аспект их комплексной терапии. Один из главных выводов нашей работы заключался в том, что риск развития инфаркта миокарда и смерти у «сосудистых» больных прямо пропорционален степени снижения уровня гемоглобина. Мы обнаружили, что частота развития инфаркта миокарда у пациентов с анемией составляет 25,6%, а без анемии 10,7%, что на порядок ниже. Та же тенденция была зафиксирована в отношении смертельных исходов больных: летальность в группе больных с дефицитом железа примерно на 11% выше, чем у пациентов без анемии. Таким образом, сегодня каждый клиницист должен уделять максимально пристальное внимание показателям обмена железа пациентов с болезнями сердца и сосудов, а также обязан по результатам обследования стараться назначать самые современные эффективные и безопасные препараты трехвалентной соли железа, помня при этом, что анемия является независимым фактором неблагоприятного прогноза больных [24].

По данным О.В.Зайратьянца ЖКК сегодня стали одной из основных причин расхождения клинического и патолого-анатомического диагнозов, особенно в амбулаторной практике, что лишний раз подчеркивает актуальность данной проблемы и необходимость ее своевременного выявления и устранения [3]. Медикаментозное лечение пациентов с состоявшимся ЖКК наряду с восполнением объема потерянной крови также должно включать в себя коррекцию дефицита железа. Применение Венофера с последовательным переходом на таблетированный препарат трехвалентного железа Мальтофер у больных с постгеморрагической анемией повышает уровень гемоглобина на 13,7 г/л за 6 дней и на 42 г/л за 30 дней. Кроме того, около 10 лет назад доказано, что назначение трехвалентного железа после терапии эритропоэтином, несмотря на серьезную кровопотерю, не приводит к снижению уровня гемоглобина ниже 95 г/л, а в последующем способствует уменьшению дозы эритропоэтина [25]. Таким образом, был впервые сделан вывод, что Венофер не только восстанавливает концентрацию железа и за счет своего особого строения нормализует его обмен, но и является стимулятором эритропо-

Мальтофер®

Вкусное и полезное железо

Можно применять во время беременности

Подходит для всей семьи, начиная с первых дней жизни (капли)

Лечение и профилактика железодефицитной анемии

Простота и удобство применения

Широкая линейка форм

Раствор
для приема внутрь
Рез. П № 011981/05 от 14.08.2008

Таблетки
жевательные
Рез. П № 011981/03 от 14.08.2008

Сироп
для приема внутрь
Рез. П № 011981/04 от 14.08.2008

Капли
для приема внутрь
Рез. П № 011981/01 от 14.08.2008

оригинальное из Швейцарии железо

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация в инструкции по применению. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

Сокращенная информация по назначению: Показания к применению: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа во время беременности, лактации, в детородном периоде у женщин, у детей, в подростковом возрасте, у взрослых. Противопоказания: перенасыщение железом, нарушение утилизации железа, нежелезодефицитная анемия. Побочные эффекты: очень редко могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея; возможно тенное окрашивание стула, обусловленное выделением не всосавшегося железа. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Суточную дозу можно принимать всю сразу во время или точнее после еды. С помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп, можно рассчитать точную дозу препарата. Капли для приема внутрь, сироп и раствор для приема внутрь можно смешивать с фруктовыми и овощными соками или с безалкогольными напитками. Таблетки жевательные можно разжевывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. Особые указания: при назначении препаратов Мальтофер® больным сахарным диабетом следует учитывать, что он может увеличивать уровень глюкозы в крови. Дата выпуска рекламы: декабрь 2011.

эза. Мальтофер также обладает рядом свойств, дающих ему преимущества перед другими таблетированными препаратами железа. Это, прежде всего, его структурная схожесть с основным переносчиком железа — ферритином, что обеспечивает прочную связь железа и переносчика в ходе обмена железа, а также гипоаллергенность в связи с содержанием декстрина. В доказательной базе препарата Мальтофер одним из основополагающих исследований является работа, в которой авторы показали, что при схожей эффективности таблетированных препаратов двух- и трехвалентного железа Мальтофер обладает несравненно высоким уровнем безопасности, не вызывая диспепсических расстройств, клиники передозировки солями железа, а также закономерно низким процентом отказа пациентов от проводимой медикаментозной коррекции дефицита железа [26] (рис. 5).

Клинические проявления передозировки железом включают в себя такие симптомы, как боли в эпигастрии, тошнота, кровавая рвота, диарея, бледность кожных покровов, цианоз, судороги, кома, анурия, высокий риск смерти через 3–5 дней, а также некрозы почек и печени. Таким образом, разнообразные причины развития анемии в клинике внутренних болезней требуют комплексного обследования пациентов со сниженным уровнем гемоглобина и их своевременного лечения. Однако клинические проявления синдрома анемии и сидеропении не отличаются особой спецификой и в большинстве случаев основными жалобами больных являются головокружение, шум в ушах, бледность и сухость кожи, сердцебиение, мелькание «мушек» перед глазами, одышка, ломкость ногтей и волос и т. д.

В заключение следует еще раз упомянуть о несомненной, доказанной роли низкого уровня гемоглобина в неблагоприятном прогнозе больных с диаметрально противоположной патологией (исследования OPTIME-CHF, SOLVD, PRAISE, ARIC, RENAAL, CHOIR, TREATE, RED-HF, CHARM, TRIUMPH и т. д.). Таким образом, ЖДА является независимым предиктором худшего прогноза пациентов с соматической патологией и наиболее распространенным осложнением антиагрегантной терапии, что диктует необходимость в комплексном обследовании этой категории больных и требует назначения им своевременной парентеральной и пероральной терапии препаратами соли трехвалентного железа. ■

Литература

1. Верткин А. Л., Кружлов В. А., Вовк Е. И., Чудаков С. Ю., Фролова Ю. В., Наумов А. В. Безопасность антиагрегантной терапии // *Врач*. 2007, № 3, с. 108–112.
2. Маев И. В., Самсонов А. А., Вальцова Е. Д., Салова Л. М. Диагностика основных синдромов и заболеваний ЖКТ, печени, желчевыводящих путей. М., 2007.
3. Зайратьянц О. В., Полянюк Н. И. Итоги работы патологоанатомической службы взрослой сети лечебно-профилактических учреждений департамента здравоохранения города Москвы за 2000–2010 годы. М., 2011.
4. Al-Mallah M., Bazari R. N., Jankowski M., Hudson M. P. Predictors and outcomes associated with gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes // *J Thromb Thrombolysis*. 2007, Feb; 23 (1): 51–55.
5. Taylor D. W., Barnett H. J. M., Haynes R. B., Ferguson G. G., Sackett D. L., Thorpe K. E. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial // *Lancet*. 1999; 353: 2179–2184.
6. Колобов С. В., Зайратьянц О. В., Понутчикова Е. А. Морфологические особенности острых эрозий и язв желудка у больных инфарктом миокарда // *Морфологические ведомости*, 2002; 3 (4): 80–82.
7. Berger P. B., Ellis S. G., Holmes D. R. Jr., Granger C. B., Criger D. A., Betriu A., Topol E. J., Califf R. M. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial // *Circulation*. 1999, Jul 6; 100 (1): 14–20.
8. Sinnaeve P. R., Huang Y., Bogaerts K., Vahanian A., Adgey J., Armstrong P. W., Wallentin L., Van de Werf F. J., Granger C. B. Age, outcomes, and treatment effects of fibrinolytic and antithrombotic combinations: findings from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT)-3 and ASSENT-3 PLUS // *Am Heart J*, 2006, Oct; 152 (4): 684.e1–9.
9. CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. 1996, Nov 16; 348 (9038): 1329–1339.
10. Mehta S. R., Yusuf S., Granger C. B., Wallentin L., Peters R. J., Bassand J. P., Budaj A., Joyner C., Chrolavicius S., Fox K. A. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Am Heart J*. 2005, Dec; 150 (6): 1107.
11. Heyland D. K., Cook D. J., Schoenfeld P. S., Frietag A., Varon J., Wood G. The effect of acidified enteral feeds on gastric colonization in critically ill patients: results of a multicenter randomized trial. Canadian Critical Care Trials Group // *Crit Care Med*. 1999, Nov; 27 (11): 2399–2406.
12. Meneveau N., Schiele F., Seronde M. F., Descotes-Genon V., Oettinger J., Chopard R. Ecarnot F., Bassand J. P. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes // *Am J Cardiol*. 2009, Feb 15; 103 (4): 442–447.
13. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // *Кардиология*, 2004, № 4 (приложение: 1–28).
14. Antman E. M. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: e1–e157.
15. Bassand J. P., Hamm C. W., Ardissino D. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598–1660.
16. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–2015.
17. Wu W. C., Rathore S. S., Wang Y., Radford M. J., Krumholz H. M. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction // *N Engl J Med*. 2001; 345: 1230–1236.
18. Rao S. V., Jollis J. G., Harrington R. A., Granger C. B., Newby L. K., Armstrong P. W., Moliterno D. J., Lindblad L., Topol E. J., Stamler J. S., Califf R. M. Relationship of Blood Transfusion and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes // *JAMA*. 2004, 292: 1555–1562.
19. Jolicoeur E. M., O'Neill W. W., Hellkamp A. APEX-AMI Investigators. Transfusion and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Eur Heart J*. 2009; 30: 2575–2583.
20. Theroux P., Willerson J. T., Armstrong P. W. Progress in the treatment of acute coronary syndromes: a 50-year perspective // *Circulation*. 2000; 102: IV2–IV13.
21. Дворецкий Л. И. Железодефицитные анемии. М., 1998.
22. Smith P. Significance of urinary vanillic acid // *Nature*. 1958, Dec 20; 182 (4651): 1741–1742.
23. Кобалава Ж. Д., Дмитрова Т. Б. Кардиоренальный синдром // *Русский мед. журнал*. 2003, т. 11, № 12, с. 699–702.
24. Верткин А. Л., Вилковский Ф. А., Скотников А. С. Особенности клинического течения, лечения и прогноза ОКБПСТ у пациентов с железодефицитной анемией // *Медицинский совет*. 2010, № 11–12, с. 25–33.
25. Шалина Р. И., Бреусенко Л. Е., Кутакова Ю. Ю., Левина А. А. Оценка эффективности применения парентерального препарата железа «Венофер» при железодефицитных состояниях после акушерских кровотечений // *Русский мед. журнал*. 2003, т. 11, № 1, с. 21–27.
26. Jacobs P., Wood I., Bird A. R. // *Hematology*, 2000, vol. 5, p. 77–83.

Розувастатин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Д. В. Дупляков, доктор медицинских наук

И. В. Попова

Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, причина смертности, факторы риска, гипополипидемическая эффективность, кардиоваскулярный риск, артериальная гипертония, липопротеиды, триглицериды, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, дженерик.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из лидирующих причин смертности во всем мире. Данная тенденция наблюдается и в Российской Федерации — каждый день в стране 130 человек умирают от ССЗ [1].

В основе первичной и вторичной профилактики ССЗ лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска: низкую физическую активность, ожирение, липидные нарушения, повышенное артериальное давление (АД), курение [2]. Эпидемиологические исследования показали, что повышение уровней липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и снижение липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) являются одними из наиболее мощных факторов риска ССЗ [3].

Внедрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого столетия статинов позволило существенно повлиять на смертность от ССЗ. Метаанализ 10 масштабных исследований, включавших около 80 тыс. пациентов, показал, что препараты данного класса обеспечивают снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, инсультов — на 18%, общей смертности — на 15% [4]. Как заметил Мареев В. Ю., «статины являются одним из немногих классов препаратов, настолько прочно вошедших в клиническую практику, что во всем мире, в случае назначения статина пациенту, которому они показаны, признается факт сознательного пренебрежения нуждами пациента».

Результаты клинических исследований позволили существенно расширить показания к применению стати-

нов у пациентов сердечно-сосудистого профиля. Основной акцент в них делается на достижение целевых уровней ХС-ЛПНП.

С позиций доказательной медицины прямых свидетельств о преимуществах одного статина перед другим не существует. Основным смысл проведения крупных сравнительных исследований препаратов данной группы заключался в доказательстве существенного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при агрессивной терапии статинами (PROVE IT — TIMI 22, IDEAL) [5, 6].

Таким образом, перед практическим врачом стоит задача — назначить эффективный (необходимость снижения уровня ХС-ЛПНП) препарат из группы статинов и в дальнейшем, наряду с контролем эффективности лечения, проводить контроль безопасности терапии.

Если говорить о снижении ХС-ЛПНП, наиболее эффективным статином является розувастатин. По данным метаанализа [7], 10 мг розувастатина обеспечивают такое же снижение ХС-ЛПНП, как 30 мг аторвастатина. Завершенное исследование STELLAR показало высокую гипополипидемическую эффективность всех доз розувастатина в сравнении с аторвастатином, симвастатином, правастатином [8]. Очевидно, что назначение более эффективных статинов, не требующих в большинстве случаев титрования дозы, является в реальной практике оптимальным [9].

В соответствии с результатами клинических исследований, розувастатин эффективен как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ.

Розувастатин в первичной профилактике ССЗ. Стратегия профилактического вмешательства зависит от исходного уровня суммарного кардиоваскулярного риска (шкала SCORE).

Целевой уровень ХС-ЛПНП [3]:

- у пациентов с очень высоким суммарным кардиоваскулярным риском —

< 1,8 ммоль/л и/или > 50% снижение от исходного уровня, когда целевой уровень не может быть достигнут;

- у пациентов с высоким суммарным кардиоваскулярным риском — < 2,5 ммоль/л;
- у лиц с умеренным кардиоваскулярным риском — < 3 ммоль/л.

Возможности розувастатина, назначаемого с целью первичной профилактики ССЗ, изучались в исследовании Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) [10]. В данное исследование были включены 17802 мужчины и женщины, которых рандомизировали по 8901 человеку для терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут и плацебо. Средний период наблюдения составил 1,8 года, с максимальной продолжительностью динамического наблюдения 5 лет. Более половины (52%) имели «высокий» риск на основе 10-летнего риска сердечно-сосудистой смерти, по шкале SCORE, при использовании экстраполированной модели (5% или выше). Пациенты этой группы оказались старше, среди них преобладали лица с артериальной гипертонией, низким уровнем ХС-ЛПВП и мужчины-курильщики.

По результатам исследования были сделаны выводы, что назначение розувастатина значительно снижает частоту развития первичной конечной точки в виде комбинированного исхода (инфаркт миокарда (ИМ)/инсульт/необходимость реваскуляризации/развитие нестабильной стенокардии/сердечно-сосудистой смерти), а также развития фатального/нефатального ИМ и фатального/нефатального инсульта у пациентов с показателем по шкале SCORE > 5% (ОР: 0,57, 95% ДИ: 0,43–0,78).

Следует отметить, что в исследовании JUPITER оценивали влияние 20 мг/сут розувастатина по сравнению с плацебо на частоту развития тяжелых сердечно-

сосудистых событий в популяции, не требующей лечения, но с увеличенным сердечно-сосудистым риском в соответствии с возрастом и повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. В исследование были включены пациенты с уровнем ХС-ЛПНП < 3,4 ммоль/л (130 мг/дл).

На основе результатов исследования JUPITER, которые были получены в течение 5-летнего периода, для предотвращения одного крупного сердечно-сосудистого события необходимо пролечить 25 пациентов (ЧБНЛ¹ = 25).

Говоря о роли розувастатина в первичной профилактике ССЗ, необходимо упомянуть исследование METEOR (Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin), в котором оценивали влияние приема розувастатина в дозе 40 мг/сут на субклиническое течение атеросклероза в сонных артериях [11]. Период наблюдения составил 2 года. В исследование были включены 984 пациента с низким риском ишемической болезни сердца (ИБС) (10-летний риск по Фремингемской шкале менее 10%), умеренно повышенным уровнем ХС-ЛПНП и толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий по данным ультразвукового исследования в В-режиме в пределах 1,2–3,5 мм. Первичной конечной точкой в исследовании была скорость изменения (мм/год) максимальной ТКИМ, оцениваемая суммарно во всех 12 сегментах сонных артерий. В результате лечения розувастатином изменение максимальной ТКИМ составило — 0,0014 мм/год против 0,0131 мм/год в группе плацебо (разница — 0,0145 мм/год, $p < 0,001$), в сегменте общей сонной артерии — 0,0038 мм/год против 0,0084 мм/год на плацебо (разница — 0,0122, $p < 0,001$), что указывало на регресс атеромы. Такие изменения происходили на фоне снижения уровня ХС-ЛПНП на 48,8% и повышения концентрации ХС-ЛПВП на 8%, а апо-АI — на 6,7%. Результаты исследования METEOR показали, что активное назначение розувастатина на стадии формирования атеросклеротической бляшки может способствовать снижению количества пациентов высокого риска ССЗ в будущем.

Розувастатин во вторичной профилактике ССЗ. Как уже упоминалось, статины могут быть назначены весьма широко-

му кругу пациентов [2]. При вторичной профилактике у пациентов с ССЗ и/или сахарным диабетом медикаментозное лечение дислипотеидемии следует начинать сразу же, независимо от уровня ХС-ЛПНП [3].

Необходимо учитывать, что относительное снижение риска при назначении данной группы величина постоянная. В связи с чем абсолютное снижение риска выше у более тяжелых пациентов (например, пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), которые и получают максимальную пользу от приема препаратов данной группы) [9]. Метаанализ рандомизированных клинических испытаний показал, что интенсивная терапия статинами пациентов после недавнего ОКС (наблюдение в течение двух лет) обеспечивает достоверное снижение смертности (ОШ — 0,75; 0,61–0,93) [12].

Говоря о вторичной профилактике ССЗ, стоит отметить способность розувастатина не просто тормозить процесс атеросклероза, но и вызывать его обратное развитие. Так, результаты исследования ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) показали, что значительное снижение уровня ХС-ЛПНП и повышение концентрации ХС-ЛПВП существенно препятствует прогрессированию атеросклероза [13]. В соответствии с дизайном исследования пациенты с подтвержденной по данным коронарной ангиографии ИБС принимали розувастатин в дозе 40 мг/сут на протяжении двух лет с целью поддержания концентрации ХС-ЛПНП на уровне менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). Кроме существенного увеличения концентрации ХС-ЛПВП, отмечались такие ангиографические признаки регресса коронарного атеросклероза, как снижение процента стеноза по диаметру и увеличение минимального диаметра просвета артерий. Доказательства регрессии коронарного атеросклероза получены при помощи количественной коронарной ангиографии — общепризнанной методики визуализации атеросклеротических поражений.

Какова же переносимость и безопасность розувастатина, препарата, обладающего наибольшей гиполипидемической силой? По данным исследования CORONA, параметры безопасности (смертность от рака, некардиальных и неизвестных причин, а также число госпитализаций) в группе пациентов, принимавших в течение пяти лет розувастатин в дозе 10 мг/сут, и в группе плаце-

бо были практически сопоставимы [14]. Как показало пилотное исследование, проведенное в США, розувастатин не только не уступает другим статинам по переносимости, но и может успешно применяться при непереносимости других препаратов данного класса (аторвастатина, симвастатина, правастатина, флювастатина и ловастатина, а также комбинации симвастатина с эзетимибом) [9, 15].

Группа статинов достаточно многочисленна. В настоящее время в большинстве стран зарегистрировано шесть препаратов этой группы (ловастатин, правастатин, флювастатин, симвастатин, аторвастатин и розувастатин) [16]. Практическому врачу приходится выбирать не только между представителями данного класса, но и между оригинальным и дженерическим препаратом, руководствуясь принципом «цена/качество».

Под дженериком понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т. е. его копию), содержащий то же действующее вещество, что и оригинальный препарат [16]. Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату используют данные фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности. В России количество дженериков статинов растет стремительно. Розувастатин, как наиболее эффективный гиполипидемический препарат, в реальной клинической практике имеет пока лишь один дженерический препарат Мертенил. Препарат выпускается в различных дозировках, начиная с 5 мг до 40 мг. Оригинальный розувастатин такой минимальной дозировки не имеет. В связи с высокой стоимостью оригинальных препаратов, которые пациент должен принимать на протяжении всей жизни, в каждой конкретной клинической ситуации имеет смысл принять во внимание принцип «цена/качество» и назначить наиболее оптимальный препарат. ■

Литература

1. Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденция смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6).
2. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6).
3. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национального научного общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабили-

¹ЧБНЛ — число больных, которых нужно пролечить исследуемым/изучаемым препаратом, чтобы предотвратить одно неблагоприятное событие.

- литация». Кардиоваскулярная профилактика // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6), приложение 2.
4. Cheung B., Lauder I., Lau C., Kumana C. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes // Br J Clin Pharmacol. 2004; 57 (5): 649–651.
 5. Pedersen T. R., Cater N. B., Faergeman O., Kastelein J. J., Olsson A. G., Tikkanen M. J., Holme I., Larsen M. L., Lindahl C., Szarek M. Comparison of atorvastatin 80 mg/day versus simvastatin 20 to 40 mg/day on frequency of cardiovascular events late (five years) after acute myocardial infarction (from the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trial) // Am J Cardiol. 2010, Aug 1; 106 (3): 354–359.
 6. Ray K. K., Cannon C. P., McCabe C. H., Cairns R., Tonkin A. M., Sacks F. M., Jackson G., Braunwald E. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial // J Am Coll Cardiol. 2005, Oct 18; 46 (8): 1405–1410.
 7. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. July 2006 Positive recommendations. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2006.
 8. Jones P. H., Davidson M. H., Stein E. A., Bays H. E., McKenney J. M., Miller E., Cain V. A., Blasetto J. W. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) // Am J Cardiol. 2003, Jul 15; 92 (2): 152–160.
 9. Рудакова А. В. Статины в терапии ишемической болезни сердца // Сердце. 2008; т. 7, № 4.
 10. Ridker P. M., Macfadyen J. G., Nordestgaard B. G., Koenig W., Kastelein J. J., Genest J., Glynn R. J. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for «intermediate risk» // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010, Sep; 3 (5): 447–452. Epub 2010, Aug 24.
 11. Crouse J. R. 3rd, Raichlen J. S., Riley W. A., Evans G. W., Palmer M. K., O'Leary D. H., Grobbee D. E., Bots M. L. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial // JAMA. 2007, Mar 28; 297 (12): 1344–1353. Epub 2007, Mar 25.
 12. Afilalo J., Majdan A. A., Eisenberg M. J. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials // Heart. 2007, Aug; 93 (8): 914–921. Epub 2007, Feb 3.
 13. Nissen S. E., Nicholls S. J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J. S., Ballantyne C. M., Davignon J., Erbel R., Fruchart J. C., Tardif J. C., Schoenhagen P., Crowe T., Cain V., Wolski K., Goormastic M., Tuzcu E. M. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // JAMA. 2006, Apr 5; 295 (13): 1556–1565. Epub 2006, Mar 13.
 14. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Bohm M., Cleland J. G., Cornel J. H., Dunselman P., Fonseca C., Goudev A., Grande P., Gullestad L., Hjalmarsen A., Hradec J., Janosi A., Kamensky G., Komajda M., Korewicki J., Kuusi T., Mach F., Mareev V., McMurray J. J., Ranjith N., Schaefelberger M., Vanhaecke J., van Veldhuisen D. J., Waagstein F., Wedel H., Wikstrand J. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // N Engl J Med. 2007, Nov 29; 357 (22): 2248–2261. Epub 2007, Nov 5.
 15. Glueck C. J., Aregawi D., Agloria M., Khalil Q., Winiarska M., Munjal J., Gogineni S., Wang P. Rosuvastatin 5 and 10 mg/d: a pilot study of the effects in hypercholesterolemic adults unable to tolerate other statins and reach LDL cholesterol goals with nonstatin lipid-lowering therapies // Clin Ther. 2006, Jun; 28 (6): 933–942.
 16. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Достижение целевого уровня липидов у больных высокого сердечно-сосудистого риска: имеет ли значение выбор препарата? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; № 1.



Приглашает студентов и молодых ученых
посетить VII Международную Пироговскую
Научную Медицинскую Конференцию
Студентов и Молодых Ученых

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова



Уважаемые коллеги! Мы с радостью приглашаем Вас, принять участие в VII Международной Пироговской Научной Медицинской Конференции Студентов и Молодых ученых. Конференция пройдет **15 марта 2012 года**.

По адресу: г. Москва, ул. Островитянова д.1.

В программе конференции 11 секций, охватывающих все сферы медицинской деятельности. Так же во время конференции будут проведены мастер-классы и лекции.

Всю информацию о конференции можно узнать по адресу: pirogovka.rsmu.ru

на правах рекламы

Таблица

Частота и характеристика гепатотоксических реакций, вызванных наиболее широко применяемыми антибактериальными средствами [10]*

Антибактериальные средства	Частота	Тип ЛПП	Начало	Время выздоровления	Факторы риска	Комментарии
Бета-лактамы антибиотики						
Пенициллины	От 1 на 2 млн до 3 на 100 тыс. назначений	Преимущественно гепатоцеллюлярный				В очень редких случаях описаны тяжелые НР, в том числе с летальным исходом
Оксипенициллины	1,8 на 100 тыс. назначений	Преимущественно холестатический гепатит	Может быть ранним (1–9 недели после начала лечения), но может быть отсроченным (после отмены препарата)	В пределах 12 недель после отмены, но примерно у 30% в более поздние сроки	Возраст > 55 лет, женский пол, большая продолжительность лечения	Наиболее гепатотоксичный препарат — флуклоксациллин
Амоксициллин/клавуланат	1–17 случаев на 100 тыс. назначений	Гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный гепатоцеллюлярно-холестатический гепатит	В пределах 4 недель после начала терапии, но обычно после отмены препарата	В пределах 16 недель после отмены, но у некоторых пациентов — в более поздние сроки	Возраст > 65 лет, женский пол, длительные и повторные курсы лечения	Гепатотоксичность ассоциируется с клавулановой кислотой; несмотря на то, что в большинстве случаев прогноз благоприятный, сообщалось о летальных исходах
Цефалоспорины (цефтриаксон)	До 25% взрослых пациентов и примерно 40% педиатрических пациентов	Холелитиаз вследствие образования преципитата с кальцием (так называемый билиарный сладж)	Через 9–11 дней лечения	В пределах 2–3 недель после отмены	Педиатрические пациенты, длительное лечение	Может давать картину острого холецистита
Макролиды и кетолиды						
Эритромицин	3,6 случаев на 100 тыс. назначений	Холестатический тип поражения с признаками портального и пузырного воспаления, эозинофилией и легким гепатоцеллюлярным некрозом	В пределах 10–20 дней лечения	В пределах 8 недель после прекращения лечения, но у некоторых пациентов — в более поздние сроки		Аналогичная частота и профиль характерны для кларитромицина; для азитромицина существенно ниже, менее 0,01 на 100 тыс. назначений; прогноз обычно хороший, летальные случаи чрезвычайно редки
Телитромицин	Не известно	Гепатоцеллюлярный и холестаз в желчных канальцах	В пределах нескольких дней после начала лечения (медиана 10 дней)	У значительного числа пациентов развивается тяжелое поражение печени, в некоторых случаях с летальным исходом	Мужской пол	Нет данных о частоте, но расчетный риск гепатотоксичности на 82% выше, чем у других препаратов
Фторхинолоны						
Ципрофлоксацин	Единичные случаи	Гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит				Есть сообщения о серьезных случаях, включая фатальные (очень редко)
Левифлоксацин	< 1 случая на 5 млн назначений	Гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит				Серьезные случаи, включая фатальные, хотя сообщений очень мало
Моксифлоксацин	Единичные случаи	Гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит	В пределах 3–10 дней после начала лечения, хотя наблюдались случаи с отсроченным началом (до 30 дней после отмены)			Есть (хотя и очень редкие) сообщения о серьезных случаях, включая фатальные

Таблица

Частота и характеристика гепатотоксических реакций, вызванных наиболее широко применяемыми антибактериальными средствами [10]* (окончание)

Тровафлоксацин		Гепатонекроз, приводящий к недостаточности печени	Варибельное, но быстрое начало, у некоторых пациентов в течение 2 дней после начала		Повторное применение	Вследствие серьезной гепатотоксичности в разных странах препарат или отозван с рынка, или его применение строго ограничено
Сульфаниламиды						
Сульфасалазин	1 случай на 100 тыс. назначений	Холестатический или смешанный гепатоцеллюлярно-холестатический	В пределах первых 4 недель лечения	В пределах нескольких недель после отмены		Описаны случаи тяжелых поражений печени, включая фульминантную печеночную недостаточность
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	< 2 случаев на 10 тыс. назначений	Холестатический или смешанный гепатоцеллюлярно-холестатический		В пределах нескольких недель после отмены	Женский пол, ВИЧ-инфекция, возраст ≥ 75 лет)	Большинство НР связано с сульфаниламидным ингредиентом
Сульфадиметоксин		Некроз и грануломатозный гепатит	После приема 2 г — быстрое начало			
Сульфадоксин + пиреметамин		Грануломатозный гепатит			Женский пол, возраст > 65 лет	Большинство НР связано с сульфаниламидным ингредиентом
Тетрациклины						
Тетрациклин	1 на 18 млн суточных доз	Микровезикулярный стеатоз (острая жировая печень); холестатический, дуктопения	Длительный латентный период		Женский пол, беременность, высокая суточная доза при в/в введении (≥ 1,5 г), заболевание почек	
Доксициклин	Ниже, чем при применении тетрациклина	Холестатический	Длительный латентный период (более 1 года)	Варибельное, у большинства пациентов при отмене препарата, но описаны серьезные, в том числе фатальные случаи	Повторное применение приводит к рецидиву	Риск ниже, чем при применении тетрациклина
Противотуберкулезные средства						
Этамбутол	Единичные случаи, но частота повышается при применении в комбинации с изониазидом (6%), рифампицином (30%) и пиразинамидом (50%)	Холестатический гепатит	В пределах 3–16 недель лечения	В пределах нескольких недель после отмены	Возраст > 60 лет, женский пол, плохое питание	Редко применяется в качестве монотерапии, гепатотоксичность преимущественно обусловлена сопутствующими препаратами
Изониазид	1–10% пациентов	Гепатоцеллюлярный некроз	В пределах нескольких дней лечения	Может саморазрешаться при продолжающемся лечении		Гепатотоксичность усиливается при совместном применении с рифампицином
Пиразинамид	6–20% пациентов	Центролобулярной цирроз и холестаз	В пределах первых 5 недель, но может быть отсроченным (> 30 дней)	Постепенное снижение уровня трансаминаз после немедленной отмены	Возраст > 60 лет, женский пол, плохое питание, хронический вирусный гепатит	Данные о дозозависимой гепатотоксичности противоречивы
Рифампицин	< 2% пациентов	Холестатический гепатит	В пределах 3–12 недель	Постепенное снижение уровня трансаминаз после немедленной отмены	Редко применяется в качестве монотерапии, поэтому те же, что и для других препаратов	Потенциально может ухудшать гепатотоксичность сопутствующих препаратов

* Е. А. Ушкалова, Э. А. Коровякова. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств // Лечащий Врач. 2012. № 2.

Синдром раздраженного кишечника — болезнь со многими неизвестными, некоторые терапевтические аспекты

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

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

Н. Г. Андреев*, кандидат медицинских наук, доцент

М. В. Краснова***, кандидат медицинских наук

Е. Н. Баранова**

*ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Минздравсоцразвития РФ, Москва

**ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ,

***МБУЗ ГКБ № 3 им. Подгорбунского, Кемерово

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, диарея, кишечная диспепсия, дискинезия, боли в животе, баллонная проба, пинаверия бромид, мебеверин, сульпирид, лоперамид, препараты висмута.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное заболевание, этиология которого до конца неизвестна, а в лечении его и сегодня остается больше вопросов, чем ответов. СРК объединяет такие клинические состояния, как боли и/или дискомфорт в животе, которые облегчаются после дефекации и связаны с изменением частоты дефекации и/или формой стула [1]. СРК также известен как синдром «войны в Персидском заливе», когда у многих солдат, участвовавших в военном конфликте, обнаруживались симптомы данного страдания [2].

Распространенность СРК в большинстве стран мира составляет в среднем 20%, варьируя от 9% до 48% в различных популяциях. При этом показатель обращаемости населения по поводу данного заболевания определяет его социальный и культурный уровень. СРК чаще встречается у женщин (от 64% до 69%) [3–5]. Распространенность заболевания тесно связана с диагностическими критериями СРК — чем они жестче (Римский консенсус III), тем процент меньше, — а также с диагностическими возможностями органов здравоохранения, осуществляющих дифференциальный диагноз СРК [6]. СРК поражает, главным образом, молодых пациентов и нередко сочетается с другой функциональной патологией.

В России за медицинской помощью с симптомами СРК обращаются около 10% больных, при этом 5% пациентов попадают к врачам других специальностей — чаще всего к гинекологам, хирургам и эндокринологам [7]. Предикторами, приводящими пациентов за медицинской помощью при СРК, являются тяжелые соматические симптомы (боль, частая диарея, выраженный запор) и, нередко, признаки невротических и психопатических расстройств (тревожных, панических, фобических, стрессовых, депрессивных и др.).

Триггерами развития СРК считаются:

- прием пищи, вздутие живота;
- реакции на некоторые пищевые продукты (кофе, шоколад), алкоголь, лекарства;
- у женщин — предменструальный синдром.

Ранее СРК рассматривался как диагноз исключения. Однако сегодня, по мнению ряда исследователей, он должен ставиться с помощью определенного дифференциального ряда [8].

В настоящее время наличие СРК определяется по клиническим критериям, предложенным Римским консенсусом III, которые включают в себя наличие болей в животе или дискомфорта, а также явлений кишечной диспепсии (диарея, запор, метеоризм), в отсутствие тревожных симптомов («красных флагов»), таких как потеря веса, анемия и др. [6].

В зависимости от ведущего симптома предложено выделять четыре клинических подтипа СРК: СРК с запором (твердый или шероховатый стул в 25% и более дефекаций); СРК с диареей (кашицеобразный или водянистый стул в 25% и более дефекаций), смешанный (чередование затрудненной дефекации с неустойчивым стулом) и неспецифический подтип СРК. Последний характеризуется наличием недостаточной выраженности отклонений консистенции стула, необходимых для определения того или иного конкретного подтипа. У женщин несколько чаще регистрируются запоры, остальные формы у мужчин и женщин наблюдаются приблизительно в равных долях.

Вместе с тем точных биомаркеров для полноценной диагностики СРК не предложено [9].

СРК часто сочетается с функциональными расстройствами других органов и систем: фибромиалгией, синдромом хронической усталости (в 50% случаев), патологией височно-нижнечелюстного сустава (в 64% случаев), хронической болью в малом тазу (в 51% случаев) и др. [10].

Причины СРК не известны, вместе с тем в последнее время все больше материалов свидетельствует о связи СРК с воспалительной патологией, перенесенными инфекционными заболеваниями кишечника. Так, у пациентов с воспа-

лительными заболеваниями кишечника, особенно неспецифическим язвенным колитом, в стадии ремиссии выявляются симптомы, сходные с СРК [11]. Такая картина может наблюдаться и из-за продолжающегося субклинического минимального воспаления после острого бактериального или вирусного гастроэнтерита [12–14]. Она может быть обусловлена постинфекционным нарушением абсорбции желчных кислот [15] или изменениями микробного пейзажа кишечника [16], особенно в условиях хронического стресса. Есть данные, что развитие СРК является следствием стрессового расстройства с нарушениями связей по оси «мозг–кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции, включая Toll-подобные рецепторы (TLRs), являющиеся клетками распознавания чужеродных молекул. У пациентов с СРК выявлена активация целого ряда данных рецепторов [17]. Стресс, как известно, усугубляет кишечные симптомы у пациентов с СРК. Определенную роль в формировании СРК могут играть и генетические факторы [18].

Важным является выявление каскада патологических взаимодействий между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и механизмами восприятия боли на всех уровнях от периферии до центральной нервной системы, включая нарушение моторики, висцеральной гиперчувствительности в корреляции с нарушениями серотонинергической передачи, которая может привести к возникновению как кишечных, так и внекишечных симптомов СРК [19, 20]. Серотониновые рецепторы, в частности 5-НТ₃ и 5-НТ₄, участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая при патологии такие проявления, как абдоминальные боли, рвота, запор или диарея, нарушения пищевого поведения, измененные сенсомоторные рефлексы [21]. Было высказано предположение, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут влиять на функцию 5-НТ₃-рецепторов, улучшая самочувствие больных СРК, купируя как явления депрессии, так и соматические симптомы [22, 23].

Предполагается, что в условиях невроза нарушается деятельность центральной и вегетативной нервной систем, выражающаяся в нарушении баланса катехоламинов, биогенных кининов, кишечных гормонов (мотилина), эндогенных опиоидов. Все это может приводить к дисрегуляции деятельности кишечника, главным образом его моторики (первичная дискинезия толстой кишки). Однако до сих пор не совсем ясна связь двигательных расстройств толстой кишки со стрессовыми реакциями.

Одновременно следует сказать, что моторные нарушения при СРК не являются строго специфичными дискинетическими нарушениями для разбираемой патологии толстой кишки и могут наблюдаться при большинстве органической патологии кишечника вторично. Нарушения моторики, по-видимому, являются универсальной реакцией нервно-мышечного аппарата на воздействие тех или иных этиопатогенетических факторов, например, воспаление, перенесенную кишечную инфекцию, реакцию на какие-либо компоненты пищи, воду, метаболиты кишечной флоры, недостаток пищевых волокон в рационе, гиподинамию, подавление естественных позывов на дефекацию.

Повышение сократительной активности мышечного слоя стенки кишечника, спастическая активность, является основной причиной возникновения болей в животе у пациентов с СРК и связана с висцеральной гиперчувствительностью рецепторного аппарата.

Считается, что причина сниженного порога чувствительности кроется, главным образом, в психоэмоциональных особенностях больного. Основанием для данного утверждения является то, что психика и функция ЖКТ тесно связаны между собой. Известно,

что до определенной степени кора головного мозга может существенно активизировать или тормозить ряд процессов, а некоторые физиологические акты (мозговая фаза пищеварения, рефлекторная рвота, акт дефекации) выполняются при ее непосредственном участии. Интенсивность стимулов может быть увеличена или уменьшена на спинальном уровне в зависимости от активирующих или тормозящих влияний головного мозга.

Подобное увеличение интенсивности стимулов часто наблюдается у больных с СРК. Так, при применении раздражения давлением (баллонная проба) или с помощью электростимуляции выявляется, что порог болезненного ощущения у больных с СРК значительно снижен, а пациенты склонны давать ощущению более негативную эмоциональную окраску, чем здоровые обследуемые. Повышение чувствительности приводит к тому, что и физиологические процессы, в норме не ощущаемые человеком, при висцеральной гиперсенситивности становятся доступными для ощущений. В ряде случаев указанные ощущения носят выраженный болевой характер (аллодиния).

В конечном результате при СРК возникает дискинезия (гиперсегментарный гиперкинез, антиперистальтический гиперкинез, или дискоординация тонического и пропульсивного компонентов моторики кишки, реже — дистонический гипо- или акинез, или нарушение имеет смешанный характер). Дистоника может давать тот или иной висцеральный болевой синдром, главным образом спастический.

Таким образом, среди всей симптоматики СРК лидером является боль, вызванная спазмом, в основе которого лежит непроизвольное сокращение гладких мышц кишечника, не сопровождающееся их немедленным расслаблением. На основании тщательного анализа клинических данных больных СРК Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) было сделано заключение, что препаратами первого выбора для указанной патологии следует считать спазмолитические средства — лекарственные препараты, устраняющие спазм гладкой мускулатуры внутренних органов. Выпущены новые рекомендации по диагностике и лечению СРК в системе первичной медицинской помощи [24]. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO Global Guideline IBS) по СРК от 2009 года также называют группу спазмолитиков в качестве основной терапии болевого синдрома при данном страдании.

В настоящее время национальные практические руководства (Guideline IBS) разных стран рекомендуют следующие спазмолитические средства: пинаверия бромид, отилония бромид, мебеверин, тримебутин, гиосцина бутилбромид, альверин и масло перечной мяты. Все перечисленные препараты показали значительное преимущество по сравнению с плацебо [24]. В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за 30 мин до еды. В России при СРК отдается предпочтение высоко-селективным миотропным спазмолитикам, таким как пинаверия бромид и мебеверин.

Пинаверия бромид (Дисцетел®), относящийся к антагонистам кальция, является лидером по эффективности у пациентов с СРК среди спазмолитиков на отечественном рынке. Дисцетел, являясь селективным миотропным спазмолитиком, обладает очевидным преимуществом за счет скорости купирования боли при СРК [28]. Дисцетел избирательно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. В отличие от других антагонистов кальция, Дисцетел прояв-

ляет одинаковое сродство к каналам в доступном и инактивированном состоянии, что обуславливает его высокую эффективность и отсутствие привыкания [29]. Сбалансированная работа гладкомышечного аппарата ЖКТ зависит от концентрации кальция в цитоплазме миоцита и его перемещений через клеточную мембрану. Ионы кальция играют роль не только в связке «возбуждение—сокращение», но и в связке «возбуждение—расслабление». Кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток ЖКТ активируются двумя путями:

- Первый, наиболее полно изученный, характеризуется деполяризацией клеточной мембраны посредством воздействия нервного импульса с последующим сокращением гладкомышечной клетки.
- Второй способ включает активацию кальциевого канала пищеварительными гормонами и медиаторами, такими как холецистокинин, гастрин или субстанция Р.

В случае если кальциевые каналы заблокированы молекулами пинаверия бромид, действие вышеуказанных пищеварительных гормонов и медиаторов не может быть реализовано.

Таким образом, пинаверия бромид ингибирует не только гипермоторику кишечника, но и пути развития висцеральной гиперчувствительности — краеугольного камня всей симптоматики СРК.

Кроме того, в мембранах гладкомышечных клеток кишечника человека недавно были открыты кальциевые каналы, чувствительные к механическим воздействиям. По-видимому, они являются зоной взаимодействия между гладкомышечными клетками и интерстициальными клетками Кахаля, пейсмейкерными клетками кишечника. Существование такого типа кальциевых каналов может изменить представление о желудочно-кишечной гладкой мускулатуре как о «сугубо двигательном органе», обладающем как двигательной, так и сенсорной функцией.

Эффективность применения Дицетела у больных СРК всех типов подтверждена клиническими исследованиями препарата как в нашей стране, так и за рубежом [30, 31]. Большинство исследователей на фоне применения данного спазмолитика в режиме монотерапии СРК (стандартная дозировка) показывают хорошие и очень хорошие результаты по полному купированию боли на уровне более 60%. Причем у части больных СРК с запором (преимущественно пациенты с легким и умеренно выраженным болевым синдромом) на фоне приема Дицетела кроме купирования боли появляется самостоятельный стул. Обнаруживается также и уменьшение времени кишечного транзита в основном за счет увеличения его скорости по дистальным отделам кишечника. Дицетел, в основном действуя на уровне кишечника, имеет и опосредованные эффекты, в частности облегчение пассажа желчи по билиарному тракту, связанное с уменьшением внутрикишечного давления, что косвенно стимулирует моторную активность кишечника (слабительный эффект желчи) при запорах функционального характера, в том числе и при СРК с явлениями запора.

Дицетел в остром периоде (3–6 дней) назначают по 100 мг 2–3 раза в день во время еды. После стихания обострения поддерживающей дозировкой пинаверия бромид является стандартная доза — 50 мг 3–4 раза в день, назначаемая на курс от 2 до 6 недель и более. Действуя селективно на кишечник, Дицетел не имеет побочных антихолинергических эффектов, поэтому его можно без опасений назначать пациентам с глаукомой и гипертрофией предстательной железы.

Мебеверин (Дюспаталин®) является спазмолитиком, который успешно используют в лечении билиарных дисфункций и СРК всех типов на протяжении многих лет. Препарат, подобно Дицетелу, оказывает эффективное спазмолитическое действие,

нормализуя моторную функцию кишечника [25]. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы, что ограничивает приток ионов Na^+ и предотвращает последовательность событий, приводящих к мышечному спазму. Кроме мускариновых рецепторов клетки гладкой мускулатуры в стенке ЖКТ также имеют альфа1-адренорецепторы, ассоциированные с депо ионов Ca^{2+} . Это депо, находящееся на клеточной мембране, постоянно восстанавливает уровень Ca^{2+} из внеклеточной среды. Стимуляция рецепторов норадреналином приводит к мобилизации ионов Ca^{2+} из этого депо во внутриклеточное пространство — процесс, обуславливающий открытие канала для ионов K^+ , что приводит к гиперполяризации и снижению тонуса. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным Ca^{2+} . Таким образом, если альфа1-адренорецептор активируется в присутствии препарата, депо опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно, отток ионов K^+ кратковременен и постоянной релаксации или гипотонии не возникает, что дает возможность использовать данный препарат не только для купирования острых состояний, но и для длительного курсового лечения.

При этом следует учесть, что прием мебеверина в терапевтической дозе не вызывает типичных для холинолитиков побочных эффектов, таких как сухость во рту, ухудшение зрения, и нарушения мочеиспускания. Частота побочных эффектов, вызванных мебеверином, сравнима с таковой при приеме плацебо. Все это привело к тому, что мебеверин в настоящее время успешно используется примерно в 56 странах мира, а его эффективность и переносимость были продемонстрированы в 10 контролируемых и во многих открытых клинических исследованиях [26, 27]. Назначается мебеверин по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день за 20 мин до еды.

При СРК с явлениями диареи хорошо зарекомендовал себя антидиарейный препарат Лоперамид, который облегчает симптомы заболевания за счет уменьшения частоты и улучшения консистенции стула. Лоперамид действует на опиоидные рецепторы межмышечного сплетения, замедляя толстокишечный транзит. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях [32, 33] обнаружено, что Лоперамид не был более эффективным, чем плацебо, при купировании болей в животе, но достоверно останавливал диарею. Есть данные, что у трети больных на фоне приема Лоперамида болевой синдром уходит вместе с диареей [34]. При СРК с диареей и болевым синдромом применение Лоперамида также дает хороший эффект в комбинации с Дицетелом, препаратами висмута (Де-Нол), обволакивающими препаратами, сорбентами (Смекта, Неосмектин, Пробифор и др.) и пробиотиками.

В частности, применение Де-Нола, по нашим данным, сопровождается положительной динамикой у больных СРК с диареей уже на второй-третий день лечения, вызывая устойчивую ремиссию к началу третьей недели лечения. Одновременно у большинства пациентов купируются боли и метеоризм. Копрологическое исследование регистрирует снижение условно-патогенной микрофлоры, рост числа лакто- и бифидобактерий.

Эффективным у пациентов с СРК с явлениями запора является комбинация лактулозы (Дюфалак®) по 30 мл в сутки однократно и мебеверина (Дюспаталин) по 200 мг 2 раза в день, в течение месяца, приводящая в 93,3% случаев к уменьшению клинической симптоматики, исчезновению боли, нормализации стула, исчезновению или уменьшению необходимости в сильных потугах при акте дефекации. Показано также применение и препаратов макрогоя.

Перспективным направлением в лечении функциональных запоров является разработка препаратов, активирующих хлор-

ные каналы второго типа. К таким средствам относится препарат любипростон — селективный активатор хлоридных каналов, облегчающий обратную диффузию хлоридов, натрия и воды в просвет кишечника. Во II фазе клинических исследований у больных СРК с запором достоверное купирование констипации отмечено при использовании суточных доз любипростона от 16 мкг до 48 мкг. Однако побочные эффекты (тошнота, диарея и боли в животе) при этом также были выраженными [35]. В третьей фазе испытаний применение любипростона в дозе 8 мг два раза в день на срок до 12 недель показало значительное преимущество по сравнению с плацебо у пациентов с СРК (в основном женщин) при меньшем проценте побочных эффектов. Уменьшались явления запора, дискомфорта в животе и/или боли, а также вздутия живота [36]. В настоящее время любипростон одобрен FDA для лечения хронического идиопатического запора у мужчин и женщин в дозе 24 мкг два раза в день и у женщин с СРК и явлениями запора в дозе 8 мг дважды в день.

Большой интерес в лечении моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ и психосоматических расстройств представляют препараты, селективно ингибирующие D₂-допаминовые рецепторы, в частности сульпирид (Эглонил®, Просульпин®). Сульпирид селективно блокирует постсинаптические D₂-рецепторы, в результате чего замедляется нейрональная передача D₂ (антидофаминергическая активность), не влияя на D₁-, D₄-допаминовые рецепторы (лимбическая система), альфа-адренорецепторы, М-холинорецепторы, H₁-гистаминовые и 5-HT-серотониновые рецепторы, в отличие от традиционных нейролептических препаратов. При этом антипсихотический эффект терапевтических доз сульпирида сочетается с малой вероятностью развития экстрапирамидных симптомов, которые отмечаются лишь на фоне приема очень высоких доз сульпирида — в 2 раза превышающих средние терапевтические [37].

Продофаминергическая активность сульпирида способствует его активирующему (антиастеническому), антидепрессивному (тимолептическому) действию и может содействовать улучшению когнитивных функций. При этом для сульпирида характерно благоприятное соматотропное действие, которое связывают как с центральным (подавление дофаминергических рецепторов в триггерном центре рвоты в головном мозге), так и с периферическим (нормализация моторики желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря) влиянием нейролептика. Показано, в частности, что препарат обладает антиэметическим (противорвотным) и антидиспепсическими свойствами.

Так, в ходе сравнительного открытого исследования с участием 60 больных с СРК показано превосходство сульпирида в сопоставлении с традиционной (базисной) терапией СРК [38]. Установлено, в частности, что доля пациентов с полной или значительной редукцией проявлений СРК среди пациентов, принимавших сульпирид, достигала 85%. Тот же показатель у больных на фоне базисной терапии составлял лишь 10%. Причем сульпирид эффективно воздействовал как на проявления СРК (боль, изменения стула), так и на сопутствующие им проявления соматизированной тревоги и депрессии.

В нашей практике лечения больных с СРК мы назначаем сульпирид (Просульпин®) с хорошим терапевтическим эффектом в дозе 50 мг 2–3 раза в день курсом до 3 месяцев.

При выявлении симптомов тревожной депрессии у больных СРК используют трициклические антидепрессанты или СИОЗС. Следует отметить, что коррекцию психоэмоциональной сферы целесообразно проводить совместно с клиническим психологом или психоневрологом.

В любом случае лечение СРК в обязательном порядке должно включать, кроме медикаментозной терапии, налажи-



Создай гармонию в кишечнике

- Быстро избавляет от спастической боли при заболеваниях кишечника
- Эффективно устраняет основные симптомы СРК: метеоризм, запоры, диарею¹
- Оказывает двойное действие: нормализует моторику кишечника и уменьшает висцеральную гиперчувствительность²

¹ Noel B, Invest Media Intern, 1988, 15: 190-196

² М.Д. Ардатская, Consilium medicum, №8, 2010, стр. 114-120



Дикетел® (пинаверия бромид)

Регистрационное удостоверение П №0148733/01 Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в 1 таблетке содержится 50 мг или 100 мг пинаверия бромид. Показания к применению: Симптоматическое лечение болей, нарушений транзита кишечного содержимого и дискомфорта, связанных с функциональными расстройствами работы кишечника; Симптоматическое лечение болей, связанных с функциональными расстройствами желчевыводящих путей; Подготовка к рентгенологическому исследованию желудочно-кишечного тракта с применением бария сульфата. Противопоказания: Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей до 18 лет не рекомендовано. Побочное действие: Во время постмаркетингового применения сообщалось о следующих нежелательных явлениях. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Боль в области живота, диарея, тошнота, рвота, дисфагия. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: Сыпь, зуд, крапивница, эритема. Со стороны иммунной системы: Гиперчувствительность. Полученных данных недостаточно для определения частоты. Способ применения и дозы: Препарат предназначен для приема внутрь. Дикетел® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг - по 1 таблетке 3 раза в день или по 2 таблетки 2 раза в день во время еды. Если необходимо суточная доза может быть увеличена до 6 таблеток в день. При подготовке к рентгенологическому исследованию ЖКТ - по 4 таблетки в день в течение 3 дней перед исследованием. Дикетел® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг - по 1 таблетке 2 раза в день, утром и вечером во время еды. Если необходимо суточная доза может быть увеличена до 3 таблеток в день. При подготовке к рентгенологическому исследованию - по 2 таблетки в день в течение 3 дней перед исследованием. Таблетки принимают во время еды целиком, запивая стаканом воды. Таблетки нельзя разжевывать или рассасывать.

РЕКЛАМА

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10

www.gastrosite.ru
www.abbott-products.ru

Abbott
A Promise for Life

вание доверительного контакта с пациентом и рекомендации по питанию, а при необходимости и различные методы психотерапии. В лечении СРК также рекомендуются разнообразные дополнительные лечебные процедуры — лечебная физкультура, физиотерапия, методы, основанные на принципе биологической обратной связи.

Критерии эффективности терапии СРК:

- прекращение симптомов болезни или уменьшение их интенсивности;
- купирование болевого и диспепсического синдромов, нормализация стула и лабораторных показателей (ремиссия);
- улучшение самочувствия без существенной положительной динамики объективных данных (частичная ремиссия).

Учитывая сложный и многофакторный характер СРК, наличие нескольких клинических форм заболевания, оптимальное лечение должно быть индивидуально и ориентировано на пациента. ■

Литература

1. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A., Heaton K.W., Irvine E.J., Muller-Lissner S.A. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut*. 1999, 45 (Suppl 2): II43–47.
2. IBS Management Guidelines 2009 What Your Doctor Knows About Treating IBS By Barbara Bradley Bolen, Ph.D., About.com Guide Updated December 05, 2011.
3. Celebi S., Acik Y., Deveci S.E., Bahcecioglu I.H., Ayar A., Demir A., Durukan P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004, 19 (7): 738–743.
4. Hungin A.P., Chang L., Locke G.R., Dennis E.H., Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: Prevalence, symptom patterns and impact // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005, 21: 1365–1375.
5. Agreus L., Talley N.J., Svardsudd K., Tibblin G., Jones M.P. Identifying dyspepsia and irritable bowel syndrome: The value of pain or discomfort, and bowel habit descriptors // *Scand J Gastroenterol*. 2000, 35: 142–151.
6. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. 2006; 130: 1377–1390.
7. Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника // *Лечащий Врач*. 2001. № 7.
8. Spiegel B.M., Farid M., Esrailian E., Talley J., Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts // *Am J Gastroenterol*. 2010. Apr; 105 (4): 848–858.
9. Lembo A.J., Neri B., Tolley J., Barken D., Carroll S., Pan H. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009, 29: 834–842.
10. Riedl A., Schmidtmann M., Stengel A., Goebel M., Wisser A. S., Klapp B. F. et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis // *J Psychosom Res*. 2008, 64: 573–582.
11. Isgar B., Harman M., Kaye M.D., Whorwell P.J. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission // *Gut*. 1983, 24: 190–192.
12. Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L., O'Mahony S., Quigley E.M., Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: A real association or reflection of occult inflammation // *Am J Gastroenterol*. 2010, doi: 10.1038/ajg.2010.156.
13. Thabane M., Kottachchi D., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: Incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007, 26: 535–544.
14. Chadwick V., Chen W., Shu D., Paulus B., Bethwaite P., Tie A. et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2002, 122: 1778–1783.
15. Niaz S.K., Sandrasegaran K., Renny F.H., Jones B.J. Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption // *JR Coll Physicians Lond*. 1997, 31: 53–56.
16. Ford A.C., Spiegel B.M.R., Talley N.J., Moayyedi P. Small intestinal bacterial over-growth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009, 7: 1279–1286.
17. McKernan D.P., Gaszner G., Quigley E.M., Cryan J.F., Dinan T.G. Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011, May, vol./is. 33/9 (1045–1052), 1365–2036.
18. Kalantar J.S., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Beighley C.M. and Talley N.J. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: A prospective study // *Gut*. 2003, 52: 1703–1707.
19. Atkinson W., Lockhart S., Whorwell P.J., Keevil B., Houghton L.A. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Gastroenterology* 2006, 130: 34–43.
20. Crowell M.D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br J Pharmacol*. 2004, Apr; 141 (8): 1285–1293.
21. Read N.W., Gwee K.A. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut // *Pharmacol Ther*. 1994. Apr–May; 62 (1–2): 159–173.
22. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S., Quigley E.M., Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gut*. 2009, Mar; 58 (3): 367–378.
23. Friedrich M., Grady S.E., Wall G.C. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression // *Clin Ther*. 2010, Jul; 32 (7): 1221–1233.
24. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Feb. 881 p. (Clinical guideline; no. 61).
25. Ford A.C. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2008, 337, a2313.
26. Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther*. 1994, Oct; 8 (5): 499–510.
27. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome // *World J Gastroenterol*. 2010, Feb 7; 16 (5): 547–553.
28. Wedorp I. C. E. The central role of Ca++ as mediator of gastrointestinal motility // In: Calcium antagonism & Gastrointestinal motility. *Experta Medica*, 1989. P. 20–27.
29. McCallum R.W. The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract // In: Calcium antagonism & Gastrointestinal motility. *Experta Medica*, 1989. P. 28–31.
30. Awad R.A., Cordova V.H., Dibildox M., Santiago R., Camacho S. Reduction of post-prandial motility by pinaverium bromide a calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract in patients with irritable bowel syndrome // *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1997; 27 (4): 247–251.
31. Wittmann T., Feher A., Rosztochy A., Janosi J. Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome // *Orv Hetil*. 1999, Feb 28; 140 (9): 469–473.
32. Lavo B., Stenstam M., Nielsen A.L. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome — a double-blind placebo controlled study // *Scand. J. Gastroenterol*. 1987, Suppl. 130, 77–80.
33. Efsskind P.S., Bernklev T., Vatn M.H. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterol*. 1996, 31, 463–468.
34. Spiller R. et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management // *Gut*. 2007, 56, 1770–1798.
35. Drossman D.A. et al. Clinical trial: loperamide in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies // *Aliment. Pharmacol*. 2009, 29, 329–341.
36. Brandt L.J. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol*. 2009, 104 (Suppl. 1), S1–S35.
37. Llorca P.M., Chereau I., Bayle F.J., Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review // *Eur Psychiatry*. 2002, May; 17 (3): 129–138.
38. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида) // *Психиатрия и психофармакотер*. 2000; 3.

Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите: ферментозаместительная терапия, лечебное питание

Л. В. Винокурова, доктор медицинских наук

Е. А. Дубцова, доктор медицинских наук

Т. В. Попова

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная недостаточность, поджелудочная железа, сахарный диабет, ферменты, желчь, диета, лечебное питание, витамины, минеральные вещества, заместительная терапия.

Одним из важнейших звеньев патогенетической терапии хронического панкреатита (ХП) является коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ). Своевременная диагностика и лечение этого состояния позволяют избежать развития белково-энергетической недостаточности. Ферментам ПЖ отводится основная роль в полостном пищеварении. Следует отметить, что ПЖ обладает большими компенсаторными возможностями. Для полного переваривания жиров достаточно функционирования 2/3 паренхимы ПЖ, белков — 1/2, углеводов 1/10. Только при дефиците протеаз и липаз свыше 90% развиваются клинические проявления внешнесекреторной недостаточности. Для экзосекреции ПЖ характерно не только большое количество выделяемых железой ферментов, но и способность регулируемого изменения их количественного соотношения в составе секрета при длительных диетах (медленная адаптация). Это обеспечивается адаптивным синтезом соответствующих ферментов ацинарными клетками, и в зависимости от вида принятой пищи (срочная адаптация) обеспечиваемого преимущественным транспортом соответствующих ферментов в составе секрета, выводимого в двенадцатиперстную кишку (ДПК), а затем адаптивного синтеза ферментов ацинарными клетками железы [1]. По мере прогрессирования ХП развивается функциональная панкреатическая недостаточность вследствие потери функционирующей паренхимы органа, возникающая в результате воспалительной деструкции и фиброза ткани. При недостаточном количестве ферментов в ДПК при ХП не происходит инактивация холецистокинин-релизинг пептида, что приводит к повышенной продукции холецистокинина (ХЦК). В свою очередь ХЦК стимулирует внешнюю секрецию ПЖ, и в результате при ХП усиливается аутолиз, повышается внутрипротоковое давление [2]. Кроме того, при ХП снижается моторика кишечника как результат обезболивающей терапии или же воспалительно-обструктивных изменений в проксимальных отделах тонкой кишки вследствие увеличения ПЖ [3, 4]. Снижение секреции бикарбонатов может ослаблять защитные свойства слизи, покрывающей слизистую оболочку ДПК. Прилегающая к поверхности эпителия слизь представляет собой вязкоэластичный водорастворимый гель, 95%

которого составляет вода [5]. Пристеночный слой не может быть полностью удален с поверхности слизистой оболочки без опасных повреждений кишечного эпителия. Процесс пищеварения начинается в полости ДПК (полостное пищеварение), где эндопептидазами: трипсином, химотрипсином и эластазой, а также экзопептидазами (карбоксипептидаза А и В) осуществляется гидролиз пептидов с образованием низкомолекулярных соединений. Панкреатическая гамма-амилаза расщепляет углеводы (крахмал, гликоген) с образованием, в основном, дисахаридов и небольшого количества глюкозы [6]. Гидролиз жиров осуществляется липазой ПЖ при участии желчи. Участие в ассимиляции жиров через их эмульгирование желчными кислотами, стабилизация эмульсии, мицеллообразование — основная функция желчи. Желчь также усиливает действие ферментов панкреатического сока (главным образом липазы, поддерживая оптимум pH для ее функционирования, меньшее значение для трипсина и амилазы). Она участвует в полостном пищеварении за счет собственных ферментов (амилаза, протеаза), усиливает перистальтику кишечника, стимулирует холерез, секрецию слизи, регулирует выделение ХЦК, секретина [7].

В настоящее время остается актуальным изучение клинического влияния адекватной ферментной заместительной терапии на исход ХП. Лечебное питание является обязательным компонентом терапии больных ХП. Правильно построенное лечебное питание оказывает положительное влияние на обменные процессы в организме, в том числе и в ПЖ, создает более благоприятные условия для ее функциональной деятельности.

В период обострения ХП лечебному питанию предъявляются особые требования: от полного исключения перорального приема пищи и воды в остром периоде до назначения адекватной функциональному состоянию ПЖ диеты в период восстановления.

В первые 2–4 дня при остром панкреатите или обострении хронического необходимы мероприятия, направленные на подавление панкреатической секреции: голод, аспирация кислого желудочного содержимого.

Пациентам с тяжелой формой заболевания, с наличием осложнений или нуждающимся в оперативном лечении требуется ранняя нутритивная поддержка: активная инфузионная терапия, непрерывное раннее энтеральное кормление с помощью эндоскопически размещенных зондов

Контактная информация об авторах для переписки: dubtsova@mail.ru

Таблица 1

Примерное однодневное меню диеты 5п (механическое щажение)

	Наименование блюд	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
1-й завтрак	Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
	Каша рисовая молочная протертая без сахара	220	6,3	7,3	36,4
	Чай	200	–	–	–
2-й завтрак	Творог свежий нежирный	100	16,7	9,0	2,0
Обед	Суп из сборных овощей вегетарианский протертый, 1/2 порции без сметаны и капусты	250	1,2	3,8	7,6
	Котлеты мясные паровые	110	18,9	8,8	7,2
	Морковное пюре	150	2,2	3,8	12,1
	Компот из свежих протертых яблок без сахара	200	0,1	–	23,8
Полдник	Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
	Отвар шиповника	200	–	–	–
Ужин	Кнели рыбные отварные без масла	100	15,4	2,6	4,8
	Пюре картофельное	175	3,8	5,0	26,5
	Каша овсяная молочная протертая без сахара	250	8,3	9,9	30,3
	Чай	200	–	–	–
На ночь	Кефир	200	5,0	6,3	8,1
На весь день	Сухари белые	50	–	2,4	96,6
	Сахар	15	–	–	14,8
	Итого		106,1	64,7	228,0
Энергетическая ценность = 2411 ккал					

Таблица 2

Примерное однодневное меню диеты 5п (без механического щажения)

	Наименование блюд	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
1-й завтрак	Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
	Каша гречневая молочная без сахара	250	9,1	5,0	36,4
	Чай	200	–	–	–
2-й завтрак	Творог свежеприготовленный	100	18,0	0,6	1,8
	Кефир	200	5,0	6,3	8,1
	Яблоко свежее без кожуры	100	0,3	0,3	8,6
Обед	Суп овощной вегетарианский протертый, 1/2 порции	250	3,1	4,5	20,1
	Куры отварные	100	20,5	7,9	0,5
	Рис отварной или морковь тушеная	150	3,8/2,2	4,1/3,8	38,6/12,1
	Кисель из фруктового сока без сахара	200	0,2	–	13,6
Полдник	Отвар шиповника	200	–	–	–
	Сухари из дневной нормы хлеба	25	–	–	–
Ужин	Рыба отварная	100	19,2	0,7	–
	Картофель отварной	150	3,1	5,6	25,2
	Каша овсяная молочная без сахара	250	8,3	9,8	30,3
	Чай	200	–	–	–
На ночь	Кефир с растительным маслом	200	5,0	20,7	7,3
На весь день	Хлеб пшеничный	200	16,2	2,4	96,6
	Сахар	30	–	–	29,8
	Итого		117,3	70,3	288,7
Энергетическая ценность = 2656,7 ккал					

на 30–45 см за связкой Трейца. Могут быть использованы полимерные смеси для энтерального питания, которые обычно хорошо переносятся больными. Только немногие пациенты нуждаются в элементной (или полуэлементной) смеси. Адекватного темпа интестинальной инфузии следует добиваться постепенно, поддерживая предельный темп ее введения (100–120 мл/час). Препараты для парентерального питания обладают антиферментными свойствами, так как усиливают синтез ингибиторов протеиназ в печени, блокируют избыточную липазную активность крови. Полное парентеральное питание следует назначать, если невозможна эвакуация содержимого желудка и если не может быть введен зонд с двойным просветом [8].

По мере улучшения общего состояния, всасывательной и переваривающей функции желудочно-кишечного трак-

та (ЖКТ) больного переводят на ограниченное, а затем и полноценное диетическое питание.

Согласно приказу МЗ РФ № 330 от 5 августа 2003 года «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях РФ», лечебное питание рассматривается как неотъемлемая часть лечебного процесса и входит в число основных лечебных мероприятий.

Лечебное питание при остром панкреатите и обострении хронического имеет ряд особенностей. Во-первых, жидкая и углеводная пища в меньшей степени стимулирует панкреатическую и желудочную секрецию. Поэтому пероральное питание начинается со слизистых супов, жидких протертых каш на воде, овощных пюре и киселей из натурального фруктового сока. Во-вторых, при расширении диеты необходимо

Таблица 3

Примерное однодневное меню диеты № 5п для больных с запорами	
1-й завтрак	Салат из отварных моркови и тыквы, треска отварная, творожная масса, чай
2-й завтрак	Салат из отварной свеклы, сок овощной, сухарики из белково-отрубного пшеничного хлеба
Обед	Салат из свежих овощей, суп свекольный вегетарианский, гуляш из отварного мяса, картофельное пюре, компот из чернослива
Полдник	Яблоко запеченное, отвар пшеничных отрубей, сухарики из белково-отрубного пшеничного хлеба
Ужин	Язык отварной, овощи тушеные на молоке, мясной паштет, чай
На ночь	Простокваша однодневная
На весь день	Хлеб белково-отрубной пшеничный — 300 г, масло сливочное — 20 г, сахар — 30 г

соблюдать принцип постепенности в отношении увеличения объема и калорийности рациона, а также включения в него отдельных блюд и продуктов. Обычно через 2–3 недели больной переводится на механически щадящий вариант диеты 5п, которую он должен соблюдать в течение всего периода перехода заболевания к стадии стойкой клинической ремиссии.

Ведущими принципами, положенными в основу диетотерапии больных острым и хроническим панкреатитом в период обострения, являются:

1. Голод и парентеральное питание в период выраженных клинических и метаболических признаков аутолитического процесса в ПЖ.
2. Переход к полноценному питанию в кратчайшие сроки (особенно это касается квоты белка).
3. Постепенное включение блюд и продуктов в пищевой рацион при расширении диеты.
4. Постепенное увеличение объема пищи и калорийности рациона при расширении диеты.
5. Максимальное механическое и химическое щажение ПЖ и органов проксимального отдела пищеварительного тракта.

При улучшении общего состояния постепенно добавляют белковую пищу: паровой омлет из яичных белков, мясные, рыбные паровые суфле из нежирной говядины, курицы, индейки, нежирных сортов рыбы, обезжиренный творог, молоко только в блюдах. Овощные блюда из картофеля, моркови, цветной капусты даются в виде суфле или пюре, протертые сладкие компоты, кисели, желе, яблоки в печеном виде, некрепкий чай, отвар шиповника добавляются постепенно. Ограничивается поваренная соль до 5–6 г, экстрактивные вещества и все продукты, стимулирующие секреторную деятельность желудка. Пищу дают в теплом виде, небольшими порциями 6–8 раз в день. Рацион расширяют постепенно. Указанное питание применяют до 25-го дня болезни.

При нетяжелом течении заболевания больным острым панкреатитом или обострением ХП с 3-го дня назначают протертый вариант диеты № 5п (табл. 1). Разрешаются: блюда жидкие, полужидкие и полувязкой консистенции; 5–6 г поваренной соли, 50 г сухарей из пшеничной муки; слизистые или тщательно протертые супы из крупы на воде или слабом овощном отваре, суп-крем из вываренного мяса; суфле, кнели, паровые котлеты; 1–2 яйца всмятку в неделю, белковый омлет; паровой пудинг из свежеприготовленного (кальцинированного) творога; протертые каши на воде, пюре, суфле, паровые пудинги из овощей (кабачки, морковь, картошка, цветная капуста); протертые компоты из сухих и свежих фруктов, кисели, желе, муссы на ксилите, фруктозе, аспартаме, слабый чай, отвар шиповника; сливочное масло добавляют в готовые блюда. Другие продукты запрещаются.

После предложенной выше диеты назначают непротертый вариант диеты 5п на 6–12 месяцев (табл. 2).

В основе диеты при ХП в период ремиссии — физиологическая или повышенная норма белка (100–120 г/сутки), из которого 60% должны быть белки животного происхождения; резкое ограничение жиров (от 60–70 г/сутки до 30–50 г/сутки при выраженной стеаторее) и исключение продуктов, богатых экстрактивными веществами, стимулирующих секрецию пищеварительных соков. Ограничивают потребление углеводов (до 250–300 г/сутки), особенно моно- и дисахаридов, а при развитии сахарного диабета последние полностью исключают. Если больной значительно теряет в весе, то необходимо поступление энергии в количестве от 2000 до 5000 ккал/сутки (парентерально и энтерально). Питание должно быть дробным, 5–6 раз в день.

Диетические рекомендации, добавление ферментных препаратов и жирорастворимых витаминов лежат в основе лечения больных ХП в период ремиссии.

Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ, проявляющаяся синдромом нарушенного пищеварения и всасывания и, прежде всего, панкреатической стеатореей, по существу представляет собой исход панкреатического поражения. Патогенетическое лечение внешнесекреторной недостаточности ПЖ в основном сводится к назначению диеты и заместительной ферментной терапии. Что касается пищевого рациона, то он строится по тем же принципам, что и основная стандартная диета. В качестве источника белка используется молочный, рыбный и яичный белок. Кроме того, целесообразно использовать специальные продукты для диетического и детского питания, выпускаемые отечественной промышленностью: гомогенизированные и пюреобразные продукты из говядины, телятины, говяжьих языков, мяса цыплят, а также овощей и фруктов [9].

После операций на ПЖ у некоторых больных нарушается пассаж содержимого по кишечнику и возникают симптомы дисбактериоза, запоры. Признаки мальабсорбции могут отсутствовать. Основная панкреатическая диета модифицируется. Увеличивается количество овощей и фруктов в рационе, уменьшается количество углеводов, в особенности легкоусвояемых для избежания брожения и метеоризма (табл. 3).

При появлении клинических признаков сахарного диабета (СД) у больных ХП диетотерапия осуществляется с учетом нарушений углеводного обмена. Основным ее принцип — это максимальное приближение к физиологической норме питания. Условием эффективного лечения больного СД является соблюдение им диеты, которая предусматривает покрытие энергозатрат. Диета должна быть субкалорийной (20–25 ккал на 1 кг массы тела) с учетом осложнений и сопутствующих заболеваний. Необходим 4–5-кратный прием пищи, исключение легкоусвояемых углеводов, достаточное содержание клетчатки (пектин, отруби), преобладание более 50% жиров растительного происхождения. Многократный прием пищи (до 5–6 раз) в течение суток адекватно уравнивает

отношение между уровнем инсулина и содержанием глюкозы в крови: завтрак предполагает 30%, обед — 40%, полдник — 10%, ужин — 20% от общей энергетической ценности пищевого рациона. Второй завтрак — 15% от энергетической ценности рациона (за счет уменьшения калорийности 1-го завтрака и обеда). Таким образом, создаются условия для нормализации углеводного и других видов обмена, так как нормогликемия и аглюкозурия — цель диетотерапии больных ХП, осложненного СД. Большое внимание уделяется углеводной части рациона, за счет которой покрывается до 50% суточной энергетической потребности.

Широко применяются сахарозаменители. Рекомендуется использовать фруктозу (в частности, мед из-за высокого содержания в нем фруктозы — не более 30 г в день). Применяется также ксилит (пятиатомный спирт из хлопка, кукурузной кочерыжки), сорбит (шестиатомный спирт из ягод рябины, груш, слив), сахарин, аспартам (Сладекс). При использовании сахарозаменителей необходимо установить индивидуальную переносимость (с учетом их послабляющего действия) и принимать их на фоне компенсации заболевания. Суточная доза должна быть не выше 25–30 г, при побочных реакциях она уменьшается до 5 г или отменяется вовсе. Из рациона исключают продукты и блюда, богатые легкоусвояемыми углеводами, и разрешают в основном сложные углеводы: хлеб, крупы (за исключением рисовой и манной); овощи, фрукты, ягоды, в 100 г которых содержится менее 5 г углеводов (кабачки, цветная капуста, огурцы). Овощи и фрукты, содержащие от 5–10 г углеводов на 100 г (морковь, свекла, мандарины, апельсины и т.д.) разрешаются ограниченно.

Способность продуктов повышать уровень глюкозы в крови характеризуется гликемическим индексом: чем он ниже, тем данный продукт больше подходит больному СД. Рассчитывается он относительно гликемического индекса белого хлеба: 1 хлебная единица (ХЕ) — это количество продукта, содержащего 12 г углеводов в 20 г белого хлеба. Пользуясь таблицей химического состава пищевых продуктов, можно подсчитать хлебные единицы для любого из них.

Количество жиров в рационе больных СД должно быть ниже физиологической нормы. Нежелательны в рационе тугоплавкие животные жиры (свинина, баранина, гуси, утки); продукты, богатые холестерином (мозги, печень, желтки). Предпочтение отдается сливочному и растительным маслам — не более 30–50 г, при соотношении жиров животного и растительного происхождения 2/3 и 1/3. У больных СД до 30% энергетической ценности рациона покрывается за счет жиров.

Количество белков в диете больных СД должно быть выше физиологической нормы, чтобы в условиях уменьшения квоты жиров и углеводов обеспечить достаточную энергетическую ценность рациона. Энергоемкость рациона за счет белков составляет 16–20%. Белки животного происхождения, содержащие незаменимые аминокислоты, должны составлять 55% от общего количества.

Диета больных СД должна содержать достаточно водорастворимых витаминов, особенно витамина В₁ (тиамина), который содержится в дрожжах, хлебе и т.д. и участвует в углеводном обмене. Необходимо достаточное количество макро- и микроэлементов (цинк, медь, магний и т.д.). Цинком богаты дрожжи, яйца, сыр. Магний содержится в крупах, злаковых, малине. Медь содержится в крупах, орехах, сое.

Диета 5п/9 исключает: азотистые экстрактивные вещества (пурины); продукты расщепления жира при жарении; продукты, способствующие брожению и вздутию кишечника

(капуста, бобовые); продукты, богатые эфирными маслами, раздражающими слизистую проксимальных отделов пищеварительного тракта (лук, чеснок, перец и т.д.); содержащие поваренную соль до 6 г в сутки, повышенное количество липотропных веществ и кальция. Основная диета при СД по нутриентному составу и энергетической ценности, целевому назначению в основном совпадает с диетой 5п, хотя последняя является более щадящей. Включение в пищевой рацион несколько повышенной квоты белка (100–120 г), из которой 60% должны составлять белки животного происхождения, ограничение содержания жира до 80 г/сут, а также ограничение в рационе квоты углеводов (300–350 г) преимущественно за счет простых сахаров объединяет обе диеты. По содержанию витаминов, минеральных веществ (витамина А — 1,5 мг, бета-каротинов — 12,6 мг, В₁ — 1,8 мг, В₂ — 4 мг, РР — 20 мг, С — 115 мг, калия — 3800 мг, кальция — 1100 мг, магния — 500 мг, фосфора — 1700 мг, железа — 30 мг), общей массе рациона (3 кг), содержанию поваренной соли (6–8 г), свободной жидкости (1500 мл), а также рациональному распределению приемов пищи по энергетической ценности в течение дня (1-й завтрак — 20%, 2-й завтрак — 10%, обед — 30%, полдник — 10%, ужин — 10%, на ночь — 10% суточного рациона) диеты тождественны.

Кулинарная обработка: все блюда готовятся в отварном или запеченном виде. Температура горячих блюд — 57–62 °С, холодных — 15–17 °С.

Перечень рекомендуемых блюд и продуктов

Пшеничный хлеб 1-го и 2-го сорта, подсушенный, 200–300 г в день, частично в виде сухарей. Супы: вегетарианские овощные (кроме капусты белокочанной), крупяные. Блюда из мяса и птицы: нежирные сорта говядины, телятины, курицы, индейки, кролика, очищенные от сухожилий и жира в отварном и паровом или запеченном виде (котлеты, кнели, фрикадели, рулет, пюре). Блюда из рыбы: из нежирных сортов, лучше речной, в отварном, паровом, рубленом виде. Блюда из яиц в виде белкового омлета. Блюда из молока: творог нежирный (9%) в натуральном виде или в виде паровых пудингов, суфле. Жиры: масло сливочное несоленое, оливковое или рафинированное подсолнечное (добавлять в блюда). Общее количество жиров в диете не должно превышать 70–80 г. Не следует забывать, что 40 г животного жира содержится в продуктах, включенных в рацион. Свиное сало, говяжий и бараний жир — запрещаются. Блюда и гарниры из овощей: картофеля, моркови, свеклы, тыквы, кабачков, цветной капусты употреблять вареными, протертыми, в виде пюре, паровых пудингов без корочки. Такие овощи, как белокочанная капуста, репа, редис, шавель, шпинат, редька, брюква, исключаются из рациона. Блюда и гарниры из круп: гречневой, перловой. Фрукты: яблоки спелых сортов, не очень сладкие, в печеном виде. Сладкие блюда: кисели, протертые компоты из сухофруктов и свежих фруктов, желе на ксилите. Напитки: слабый чай, не сладкий, отвар шиповника.

Больным, получающим высокие дозы инсулина, назначают диету, близкую к обычному рациональному столу: белки — 100 г, жиры — 80 г, углеводы — 400 г, энергетическая ценность — 3000 ккал. Диету назначают на фоне введения инсулина, основную массу углеводов рекомендуется давать с завтраком и обедом. Больные ХП и СД склонны к развитию гипогликемий. Поэтому через 2–3 часа после инъекций больному нужно давать каши, овощные пюре, печеные фрукты. На ночь оставлять еду для предупреждения гипогликемий. Больному в этом случае нужно иметь несколько кусочков сахара.

Для назначения заместительной терапии при ХП необходимо уточнить состояние экзокринной и эндокринной функций ПЖ. Исследования внешнесекреторной функции ПЖ являются дополнительными в диагностике ХП. В настоящее время общепризнано, что прямые тесты для определения экзокринной функции ПЖ имеют большое диагностическое значение и могут быть использованы для оценки степени тяжести панкреатита. Для исследования экзокринной функции ПЖ (базального уровня и после стимуляции секретинном и ХЦК, или церулеином) определяется объем секрета, содержание в нем бикарбонатов и нескольких ферментов. Как правило, это амилаза, липаза и трипсин. Однако из-за методических трудностей, высокой стоимости и плохой переносимости пациентами данные тесты используются только в отдельных научных центрах.

Неинвазивные тесты позволяют оценивать активность энзимов без использования интубации ДПК. Основными показаниями для назначения этих тестов являются: оценка экзокринной функции ПЖ при среднем и тяжелом течении ХП; динамическое наблюдение за изменением экзокринной функции ПЖ при ХП; оценка эффективности заместительной ферментной терапии. Существуют пероральные, дыхательные тесты и определение энзимов в кале. В последние годы для выявления панкреатической недостаточности отдается предпочтение определению панкреатической эластазы (Е-1) в кале. Этот фермент обладает высокой стабильностью во время пассажа по кишечнику. Диагностическая чувствительность и специфичность теста была достаточно высоко оценена в ряде клинических испытаний [10, 11]. По результатам этого теста можно достоверно высказываться о тяжелой степени панкреатической недостаточности (уровень эластазы ниже 100 мкг/г).

Больных с недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ и нарушением полного пищеварения беспокоят вздутие живота, избыточное газообразование, переливание и урчание в животе. В более выраженных случаях появляются полифекалия, стеаторея, диарея, снижение массы тела.

Показаниями к заместительной терапии являются, прежде всего, клинические симптомы и стеаторея более 15 г/сут (норма 7 г/сут). Цель ферментной заместительной терапии — попадание достаточного количества активной липазы в ДПК, проксимальный отдел тощей кишки.

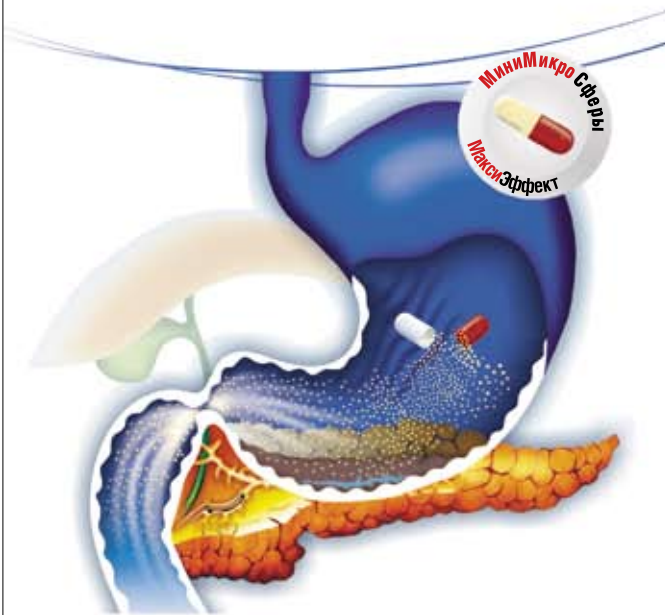
В настоящее время выпускается много коммерческих аналогов панкреатических ферментов. По своей структуре выделяют энтеросолюбильные микросферические и таблетированные ферментные препараты. Отдельно хотелось бы отметить, что таблетированные ферментные препараты, содержащие 3500 ЕД липазы, в своем составе согласно инструкции вообще не имеют кишечнорастворимой оболочки, что ставит под сомнение факт их эффективности. Минимикросферические ферментные препараты имеют преимущество в купировании экзокринной недостаточности ПЖ, благодаря своему размеру и большому количеству частиц в капсуле. Исследование Adler G. et al. (1993) продемонстрировало, что ферментный препарат, имеющий диаметр частиц 1–2 мм, обладает более высокой липолитической активностью и улучшает всасывание жиров в среднем на 25% по сравнению с ферментным препаратом, имеющим частицы более крупного размера (2–3 мм) [15].

Разовая доза ферментов, рекомендуемая при внешнесекреторной недостаточности, должна содержать не менее 25 000–40 000 ЕД липазы на основной прием пищи, а в сутки доза ферментного препарата может варьировать от 100 000 до 180 000 ЕД липазы.



Креон® —

эффективная терапия
нарушений пищеварения¹





Креон® — ферментный препарат № 1 в мире по числу назначений при ВСНПЖ²

Креон® — более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут³

Минимикросферы — технология, защищенная патентом^{3,4}

Креон® (Kreon®)
Регистрационный номер: ЛСР – 000832/08
Международное непатентованное название или группировочное название: панкреатин.
Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые. **Фармакологические свойства:** ферментный препарат, участвующий в процессах пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке.
Показания к применению: заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы при следующих состояниях: муковисцидоз; хроническом панкреатите; панкреатэктомии; раке поджелудочной железы; протоковой обструкции вследствие новообразования (например, обструкция протоков поджелудочной железы или общего желчного протока); синдроме Шахмана-Даймонда; старческом возрасте. Для симптоматической терапии нарушений процессов пищеварения в следующих случаях: состояния после холецистэктомии; частичная резекция желудка (Бильрот II); тотальная гастрэктомия; дуодено- и гастростаз; билиарная обструкция; холестатический гепатит; цирроз печени, патология терминального отдела тонкой кишки; избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.
Противопоказания: повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или к любому из наполнителей. **Беременность и период лактации:** препарат следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** внутрь. Рекомендуется принимать разовую дозу во время приема пищи, капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Муковисцидоз: доза зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц/кг на каждый прием пищи для детей младше четырех лет, и 500 липазных единиц/кг во время приема пищи для детей старше четырех лет. Дозировку следует определять в зависимости от выраженности симптомов, результатов контроля за стеатореей и поддержания хорошего состояния питания. У большинства пациентов доза не должна превышать 10000 единиц/кг массы тела в сутки. Дозировка при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы: дозировку следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в стуле. С основным приемом пищи в среднем требуется от 20000 до 75000 ЕД Евр. Ф. липазы, а во время приема легкой пищи — приблизительно от 5000 до 25000 ЕД Евр. Ф. липазы.
Побочные эффекты: общая частота возникновения неблагоприятных реакций, связанных с применением панкреатина, была схожей с таковой при применении плацебо. Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе (часто); в отдельных случаях запор, изменения стула, диарея, а также тошнота/рвота. Со стороны кожи, подкожной клетчатки: в отдельных случаях возникновение кожных аллергических реакций или реакций гиперчувствительности. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** сообщений о взаимодействии с другими лекарственными средствами или об иных формах взаимодействия не имеется.
См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.

1. Safdi M. et al. Pancreas 2006; 33: 156–162; 2. IMS Health, September 2010; 3. Lohr JM. et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024–1033; 4. Creon® (pancreatin). Master SmPC, March 16th, 2010.

ООО «Эбботт Продактс»
119334, Москва, ул. Вавилова, 24
Телефон: +7 (495) 411 6911, факс: +7 (495) 411 6910
www.abbott-products.ru, www.gastrosite.ru, www.mucoviscidosis.ru



КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАРТ

«КЛАССИЧЕСКАЯ И ПРИКЛАДНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»

XXXVIII сессия ЦНИИ Гастроэнтерологии
XII съезд Научного общества гастроэнтерологов России
1–2 марта, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
www.infomedfarmdialog.ru

«АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: ОТ А. Л. МЯСНИКОВА ДО НАШИХ ДНЕЙ»

VIII Всероссийский конгресс
5–7 марта, Москва, ул. 3-я черепковская, 15а, Российский кардиологический научно-производственный комплекс
www.gipertonik.ru, www.cardioweb.ru

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

IV Научно-практическая конференция
6–7 марта, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
www.infomedfarmdialog.ru

«ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ – 2012»

VII Московский городской съезд эндокринологов
13–14 марта, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
www.infomedfarmdialog.ru

XIX КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ

(«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»)
13–15 марта, Москва, Центральный Дом Предпринимателя,
ул. Покровка, 47/24
www.gastroportal.ru

VII МЕЖДУНАРОДНАЯ (XVI ВСЕРОССИЙСКАЯ) ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

15 марта, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова
www.pirogovka.rsmu.ru

IV ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

26–28 марта, Москва, Гостиница «Рэдиссон Славянская»,
Площадь Европы, 2
www.congress-infection.ru

«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ – 2012»

Научно-практическая конференция
27–28 марта, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
www.infomedfarmdialog.ru

АПРЕЛЬ

XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки
РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса www.medlife.ru

МАЙ

«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2012»

14-й международный Славяно-Балтийский научный форум
14–16 мая, Санкт-Петербург, конгресс-центр «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота» (Московский пр., 97а,
ст. м. «Московские Ворота»)
www.gastroforum.ru,
www.gastroenterology.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

Доза препарата подбирается индивидуально и зависит от состава принимаемой диеты и от выраженности внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы. При этом предпочтение отдается энтеросолюбильным микросферическим препаратам как наиболее эффективным. Одним из таких высокоэффективных препаратов является Креон®, производящийся в дозах 10000, 25000 и 40000 ЕД липазы и доказавший свою эффективность в многих клинических исследованиях. При использовании оптимального ферментного препарата в индивидуально подобранной дозе происходит нормализация пищеварения в 60%. В качестве объективной оценки рекомендуется использовать не только клинические симптомы заболевания, а также коэффициент абсорбции жира [12, 13]. С этой целью в качестве альтернативы можно применять дыхательный тест с использованием смеси ¹³C-триглицеридов. Однако данные доказательной медицины, указывающие на оптимальный оценивающий показатель для выбора адекватной дозы фермента, в настоящее время отсутствуют, то есть данная проблема требует дальнейшего изучения [13, 14].

В настоящее время, учитывая недавние публикации, наиболее эффективными ферментными препаратами при лечении внешнесекреторной недостаточности являются препараты IV поколения, таким препаратом на фармацевтическом рынке России является препарат Креон®. ■

Литература

1. Коротко Г. Ф. Секрция поджелудочной железы. Краснодар: КГМУ, 2-е изд., доп. 2005. 311 с.
2. Chey W. Y., Chang T. M. Neural control of the release and action of secretin // J. of Physiology and Pharmacology. 2003. Vol. 54 (4). P. 105–112.
3. Егоров В. И., Кубышкин В. А., Кармазановский Г. Г. Гетеротопия ткани поджелудочной железы как причина хронического панкреатита. Типичные и редкие варианты // Хирургия. 2007. № 11. С. 24–31.
4. Beger H. G., Matsuno S., Cameron J. L. (ed). Diseases of the Pancreas. Current Surgical Therapy. Springer. Berlin Heidelberg New York, 2007. 949 p.
5. Alien A., Leonard A. Mucus structure // Gastroenterol. clin. biol. 1985. Vol. 9, 12. P. 9–12.
6. Ushijima K., Southgate D. A., Riby J. E., Ketchmer N. Carbohydrate malabsorption // Pediatr. Clin. North. Am. 1995. Vol. 42. P. 899.
7. Маев И. В., Самсонов А. А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М.: МЕДпресс, 2005. 511 с.
8. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. Ю., Левин Л. А. Лечебное питание больных после операций на органах пищеварения. СПб: Диалект, 2006. 155 с.
9. Лоранская Т. И. Диетотерапия при хроническом панкреатите // Медицинский вестник. 2009. № 3. 474 с
10. Dominguez-Munoz J. E., Hieronymus C., Sanerbruch T., Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test // Am. J. Gastroenterol. 1995. Vol. 90 (10). P. 1834–1837.
11. Katschiski M., Schirra J., Bross A. et al. Дуоденальная секреция и фекальная экскреция панкреатической эластазы-1 у здоровых лиц и больных хроническим панкреатитом // Pancreas. 1997. Vol. 15. P. 191–200.
12. Ахмедов В. А., Ширинский Н. В., Шадевский В. М. Патофизиологические и терапевтические аспекты хронического панкреатита. М.: ООО «Анахарсис», 2007. 119 с.
13. Dominguez-Munoz J. Enrigue. Chronic Pancreatitis and Persistent Steatorrhea: What Is the Correct Dose of Enzymes? // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2011. № 9. P. 541–546.
14. Кучерявый Ю. А. Пациент с хроническим панкреатитом: ошибки ведения, возможные причины и пути решения // Consilium Medicum. 2011. № 1. С. 46–51.
15. Adler G. et al., New methods for assessment of enzyme activity: do they help to optimize enzyme treatment? // Digestion, 1993; 54 Suppl 2: 3–9.

Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы

О. Н. Минушкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ, Москва

Ключевые слова: неалкогольный стеатоз печени, жировая дистрофия печени, жировая печень, жировая инфильтрация, триглицериды, гепатоцит, стеатогепатит, фиброз, цирроз, метаболический синдром, избыточная масса тела, инсулинорезистентность, диета.

Неалкогольный стеатоз печени (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), жировая дистрофия печени, жировая печень, жировая инфильтрация) — первичное заболевание печени или синдром, формируемый избыточным накоплением жиров (преимущественно триглицеридов) в печени. Если рассматривать эту нозологию с количественной точки зрения, то «жир» должен составлять не менее 5–10% веса печени, или более 5% гепатоцитов должны содержать липиды (гистологически) [1].

Если не вмешиваться в течение болезни, то в 12–14% НАЖБП трансформируется в стеатогепатит, в 5–10% случаев — в фиброз, в 0–5% фиброз переходит в цирроз печени; в 13% случаев стеатогепатит сразу трансформируется в цирроз печени [2].

Эти данные позволяют понять, почему эта проблема на сегодняшний день вызывает всеобщий интерес, если при этом будут ясны этиология и патогенез, то будет понятно, как наиболее эффективно лечить эту часто встречаемую патологию. Уже сейчас понятно, что у части больных это может оказаться болезнью, а у части — симптомом или синдромом.

Признанными факторами риска развития НАЖБП являются:

- ожирение;
- сахарный диабет 2-го типа;
- голодание (резкое снижение веса > 1,5 кг/неделю);
- парентеральное питание;
- наличие илеоцекального анастомоза;

- избыточный бактериальный рост в кишечнике;
- многие лекарственные препараты (кортикостероиды, антиаритмические препараты, противоопухолевые, нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические эстрогены, некоторые антибиотики и многие другие) [3–5].

Перечисленные факторы риска НАЖБП показывают, что значительная часть их является компонентами метаболического синдрома (МС), который представляет собой комплекс взаимосвязанных факторов (гиперинсулинемия с инсулинорезистентностью — сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, гиперкоагуляция, гиперурикемия, подагра, НАЖБП). МС составляет основу патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний и указывает на тесную связь их с НАЖБП. Таким образом, круг заболеваний, который формирует НАЖБП, заметно расширяется и включает не только стеатогепатит, фиброз, цирроз печени, но и артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. По крайней мере, если прямые связи этих состояний требуют дальнейшего изучения доказательной базы, их взаимное влияние несомненно [6].

Эпидемиологически различают: первичную (метаболическую) и вторичную НАЖБП. К первичной форме относят большинство состояний, развивающихся при различных метаболических расстройствах (они перечислены выше). К вторичной форме НАЖБП относят состояния, которые формируются: алиментарными нару-

шениями (переедание, голодание, парентеральное питание, трофологическая недостаточность — квашиоркор); лекарственными воздействиями и взаимоотношениями, которые реализуются на уровне печеночного метаболизма; гепатотропными ядами; синдромом избыточного бактериального роста кишечника; заболеваниями тонкой кишки, сопровождаемыми синдромом нарушенного пищеварения; резекцией тонкой кишки, тонкокишечным свищом, функциональной недостаточностью поджелудочной железы; болезнями печени, в т. ч. и генетически детерминированными, острой жировой болезнью беременных и др. [7–9].

Если врач (исследователь) располагает морфологическим материалом (биопсия печени), то морфологически различают три степени стеатоза:

- 1-я степень — жировая инфильтрация < 33% гепатоцитов в поле зрения;
- 2-я степень — жировая инфильтрация 33–66% гепатоцитов в поле зрения;
- 3-я степень — жировая инфильтрация > 66% гепатоцитов в поле зрения.

Приведя морфологическую классификацию, мы должны констатировать, что эти данные носят условный характер, так как процесс никогда не носит равномерно-диффузного характера, и в каждый конкретный момент мы рассматриваем ограниченный фрагмент ткани, и уверенности в том, что в другом биоптате мы получим то же самое, нет, и, наконец, 3-я степень жировой инфильтрации печени должна была бы сопровождаться функциональной печеночной недостаточностью (хотя бы по каким-либо



компонентам: синтетическая функция, дезинтоксикационная функция, билиарная состоятельность и др.), что практически не свойственно НАЖБП.

В вышеизложенном материале показаны факторы и состояния метаболизма, которые могут участвовать в развитии НАЖБП, а в качестве современной модели патогенеза предложена теория «двух ударов»:

первый — развитие жировой дистрофии;

второй — стеатогепатит.

При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК), при этом развивается стеатоз печени (первый удар). В условиях инсулинорезистентности увеличивается липолиз в жировой ткани, а избыток СЖК поступает в печень. В итоге количество жирных кислот в гепатоците резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс — «второй удар» с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита. Это связано в значительной степени с тем, что функциональная способность митохондрий истощается, включается микросомальное окисление липидов в системе цитохрома, что приводит к образованию активных форм кислорода и повышению продукции провоспалительных цитокинов с формированием воспаления в печени, гибели гепатоцитов, обусловленной цитотоксическими эффектами TNF-альфа1 — одного из основных индукторов апоптоза [10, 11]. Последующие

этапы развития патологии печени и их интенсивность (фиброз, цирроз) зависят от сохраняющихся факторов формирования стеатоза и отсутствия эффективной фармакотерапии.

Диагностика НАЖБП и состояний ее прогрессирования (стеатоз печени, стеатогепатит, фиброз, цирроз)

Жировая дистрофия печени — формально морфологическое понятие, и, казалось бы, диагностика должна была бы сводиться к биопсии печени. Однако такого решения международными гастроэнтерологическими ассоциациями не принято и вопрос обсуждается. Это связано с тем, что жировая дистрофия — понятие динамическое (она может активизироваться или подвергаться обратному развитию, может носить как относительно диффузный, так и очаговый характер). Биоптат всегда представлен ограниченным участком, и трактовка данных всегда достаточно условна. Если признать биопсию как обязательный диагностический критерий, то ее нужно проводить достаточно часто; сама биопсия чревата осложнениями, а метод исследования не должен быть опаснее самой болезни. Отсутствие решения о биопсии не является отрицательным фактором, тем более что на сегодняшний день стеатоз печени это понятие клинко-морфологическое с наличием многих факторов, участвующих в патогенезе.

Из представленных выше данных видно, что диагностика может начинаться на разных стадиях болезни: стеатоз → стеатогепатит → фиброз → цир-

роз, и в диагностический алгоритм должны входить методы, определяющие не только жировую дистрофию, но и стадию ее.

Так, на стадии стеатоза печени основным симптомом является гепатомегалия (обнаруженная случайно или при диспансерном обследовании). Биохимический профиль (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТ), холестерин, билирубин) устанавливает при этом наличие или отсутствие стеатогепатита. При повышении уровня трансаминаз необходимо проведение вирусологических исследований (которые либо подтвердят, либо отвергнут вирусные формы гепатита), а также диагностика других форм гепатита: аутоиммунного, билиарного, первичного склерозирующего холангита. Ультразвуковое исследование не только устанавливает увеличение размеров печени и селезенки, но и признаки портальной гипертензии (по диаметру селезеночной вены и размерам селезенки). Менее употребляемым (а может быть, и известным) является оценка жировой инфильтрации печени, состоящая в измерении «столба затухания», по динамике которого в разные промежутки времени можно судить о степени жировой дистрофии (рис.) (методика УЗИ описана) [12].

Более ранние модели ультразвуковых аппаратов оценивали денситометрические показатели (по динамике которых можно было судить о динамике и степени стеатоза). В настоящее время денситометрические показатели получают с помощью компьютерной томографии печени. Рассматривая патогенез НАЖБП, оценивают общий осмотр, антропометрические показатели (определение массы тела и окружности талии — ОТ). Так как МС занимает значительное место в формировании стеатоза, то в диагностике необходимо оценивать: абдоминальное ожирение — ОТ > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин; триглицериды > 150 мг/дл; липопротеины высокой плотности (ЛПВП): < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин; артериальное давление (АД) > 130/85 мм рт. ст.; индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²; гликемия натощак > 110 мг/дл; гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой 110–126 мг/дл; СД 2-го типа, инсулинорезистентность.

Представленные выше данные рекомендуются ВОЗ и Американской

Таблица 1

Метод оценки фиброза. Классификационная (дискриминантная) счетная шкала Bonacini

Параметр	Количество баллов						
	0	1	2	3	4	5	6
МНО*	< 1,1	1,1–1,4	> 1,4				
АЛТ/АСТ	> 1,7	1,2–1,7	0,6–1,19	< 0,6			
Тромбоциты	> 340	280–340	220–279	160–219	100–159	40–99	< 40

*МНО (или INR) — международное нормализованное отношение (international normalized relationship), параметр, характеризующий свертываемость крови. Для определения МНО определяют отношение протромбинового времени (ПВ) пациента к ПВ нормальной плазмы, которое затем возводят в степень МИЧ (МИЧ указан производителем в паспорте к тромбопластину).

Таблица 2

Соответствие индекса фиброза по ДСШ стадиям фиброза по METAVIR и ISHAK

ИФ	Интенсивность фиброза	Стадия фиброза METAVIR	Стадия фиброза ISHAK
0–3	Слабый фиброз	F0–F1	F0–F2
4–6	Умеренный фиброз	F2–F3	F3–F5
7 и >	Цирроз	F4	F6

На основании собственных данных по изучению соответствия ИФ по ДСШ стадиям фиброза по результатам гистологической оценки METAVIR и ISHAK были определены диагностические пороги для минимального и умеренно выраженного фиброза, а также для цирроза печени.

ассоциацией клинических эндокринологов. Важным диагностическим аспектом является также установление фиброза и его степени. Несмотря на то, что фиброз также понятие морфологическое, его определяют по различным расчетным показателям. С нашей точки зрения дискриминантная счетная шкала Bonacini, определяющая индекс фиброза (ИФ), является удобным методом, соответствующим стадиям фиброза. Мы провели сравнительное изучение расчетного показателя ИФ с результатами биопсий. Эти показатели представлены в табл. 1 и 2.

Практическое значение ИФ:

- 1) ИФ, оцененный по дискриминантной счетной шкале, достоверно коррелируется со стадией фиброза печени по данным пункционной биопсии;
- 2) изучение ИФ позволяет с высокой степенью вероятности оценить стадию фиброза и использовать его для динамического наблюдения за интенсивностью фиброзообразования у больных с хроническим гепатитом, НАЖБП и другими печеночными диффузными заболеваниями, в том числе и для оценки эффективности проводимой терапии [13].

И наконец, если проводится пункционная биопсия печени, то она назначается, как правило, в случае дифференциальной диагностики опухолевых образований, в т. ч. и очаговой формы стеатоза. При этом в ткани печени этих больных выявляются:

- жировая дистрофия печени (крупнокапельная, мелкокапельная, смешанная);
- центрлобулярная (реже портальная и перипортальная) воспалительная инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами, гистиоцитами;
- фиброз (перигепатоцеллюлярный, перисинусоидальный и перивенулярный) различной степени выраженности.

Диагноз НАЖБП (стеатоз печени) формулируется на основании совокупности следующих симптомов и положений:

- ожирение;
- МС;
- синдром мальабсорбции (как последствия наложения илеоюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, расширенной резекции тонкой кишки);
- длительное (более двух недель парентеральное питание).

Диагностика также предполагает исключение основных печеночных нозологических форм:

- алкогольного поражения печени;
- вирусного поражения (В, С, D, TTV);
- болезни Вильсона—Коновалова (исследуется уровень циркулоплазмина крови);
- болезни врожденной недостаточности альфа1-антитрипсина);
- гемахроматоза;
- аутоиммунного гепатита;
- лекарственного гепатита (лекарственный анамнез и отмена возможного препарата, формирующего липопротеины промежуточной плотности (ЛППП)).

Таким образом, диагноз формируется с определения гепатомегалии, определения патогенетических факторов, способствующих стеатозу, и исключения других диффузных форм поражения печени.

Лечебные принципы

Так как основным фактором развития неалкогольного стеатоза печени является избыточная масса тела (МТ), то снижение МТ является основополагающим условием лечения больных НАЖБП, что достигается изменением образа жизни, включающим диетические мероприятия и физическую активность, в т. ч. и в случаях, когда необходимость в снижении МТ отсутствует [14]. Диета должна быть гипокалорийной — 25 мг/кг в сутки с ограничением жиров животного происхождения (30–90 г/день) и уменьшением углеводов (особенно быстро усваиваемых) — 150 мг/сутки. Жиры должны быть преимущественно полиненасыщенными, которые содержатся в рыбе, орехах; важно употреблять не менее 15 г клетчатки за счет фруктов и овощей, а также продукты, богатые витамином А.

Помимо диеты необходимо как минимум 30 минут ежедневных аэробных физических нагрузок (плавание, ходьба, гимнастический зал). Физическая активность сама по себе снижает инсулинорезистентность и улучшает качество жизни [15].

Вторым важным компонентом терапии является воздействие на метаболический синдром и инсулинорезистентность в частности. Из препара-

Таблица 3

Сравнительная характеристика эффектов различных печеночных протекторов

Эффекты/протекторы	Иммуно-модулирующий	Антиапоптотический	Антифибротический	Холеретический	Гипохолестеринемический	Литолитический	Цитопротективный	Индукция микросомальных систем	Восстановление целостности, текучести клеточной мембраны
Эссенциальные фосфолипиды	—	—	+	—	—	—	+	—	++
Хофитол	—	—	—	+	+	—	+	+	—
Урсодезоксихолиевая кислота (Урсосан)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Адеметионин (Гептрал)	—	+	—	—	—	—	+	—	—

Таблица 4

Результаты лечения I. Динамика клинических симптомов

Жалобы	До лечения	4 недели	8 недель
Общее самочувствие (слабость, утомляемость)	30	5	—
Боль, дискомфорт, чувство тяжести в верхней половине живота	20	10	—
Метеоризм	30	10	—
Масса тела	Повышена у всех больных: 15 — +++ 10 — ++ 5 — +	У 30 сохраняется, у 5 МТ снизилась (-2 кг)	У 30 — сохраняется, еще у одного снизилась (-2 кг)

Таблица 5

Результаты лечения II. Динамика биохимических показателей

Показатели	До лечения	После лечения	Норма
АЛТ моль/г/л	4,3 ± 0,4	2,4 ± 0,2	0,1–2,3
АСТ моль/г/л	3,2 ± 0,4	1,9 ± 0,1	0,1–2,4
ГГТ моль/г/л	5,3 ± 1,0	3,1 ± 0,2	0,1–2,5

Таблица 6

Результаты лечения III. Ультразвуковые критерии: «столб затухания»

Исходно	4-я неделя	24-я неделя
63,6 ± 5,4	37,4 ± 4,9	25,4 ± 6,2

тов, ориентированных на ее коррекцию, наиболее изучен метформин [16, 17]. При этом показано, что лечение метформином приводит к улучшению лабораторных и морфологических показателей воспалительной активности в печени. При СД 2-го типа используются инсулиновые сенситайзеры, при этом метаанализ не показал преимуществ их влияния на инсулинорезистентность [18].

Третьим компонентом терапии является исключение использования гепатотоксических лекарственных средств и препаратов, вызывающих повреждение печени (основным морфологическим субстратом этого повреждения является стеатоз печени и стеатогепатит). В этом отношении важным является сбор лекарственного анамнеза и отказ от препарата (препаратов), повреждающих печень.

Так как синдром избыточного бактериального роста (СИБР) играет важную роль в формировании стеатоза печени, то его необходимо диагностировать и проводить коррекцию (препараты с антибактериальным действием — желательно не всасывающиеся; пробиотики; регуляторы моторики, печеночные протекторы), причем выбор терапии зависит от исходной патологии, формирующей СИБР.

Не совсем корректно на сегодняшний день решается вопрос об использовании печеночных протекторов. Есть работы, показывающие их малую эффективность, есть работы, которые показывают их высокую эффективность. Создается впечатление, что их использование не учитывает стадию НАЖБП. Если есть признаки стеатогепатита, фиброза, цирроза печени, то их использование представляется обо-

снованным. Хотелось бы представить аналитические данные, на основании которых и в зависимости от количества факторов, участвующих в патогенезе НАЖБП, можно выбрать гепатопротектор (табл. 3).

Из представленной таблицы видно (введены наиболее употребляемые протекторы, при желании ее можно расширить, введя другие протекторы), что препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) действуют на максимальное количество патогенетических звеньев поражения печени.

Мы хотим представить результаты лечения Урсосаном больных НАЖБП. Изучено 30 больных (у 15 из них в основе лежало ожирение, у 15 — МС; женщин было 20, мужчин — 10; возраст от 30 до 65 лет (средний возраст 45 ± 6,0 лет).

Критериями отбора служили: повышение уровня АСТ — в 2–4 раза; АЛТ — в 2–3 раза; ИМТ > 31,1 кг/м² у мужчин и ИМТ > 32,3 кг/м² у женщин. Больные получали Урсосан в дозе 13–15 мг/кг веса в сутки; 15 больных в течение 2 месяцев, 15 больных продолжали прием препарата до 6 месяцев. Результаты лечения представлены в табл. 4–6.

Критерием исключения служили: вирусная природа болезни; сопутствующая патология в стадии декомпенсации; прием препаратов, потенциально

способных формировать (поддерживать) жировую дистрофию печени.

2-я группа продолжала получать Урсосан в той же дозе 6 месяцев (при нормальных биохимических показателях). При этом стабилизировался аппетит, постепенно (1 кг/месяц) уменьшалась масса тела. По данным УЗИ — структура и размер печени существенно не изменились, продолжалась динамика по «столбу затухания» (табл. 6).

Таким образом, по нашим данным использование печеночных протекторов у больных НАЖБП в стадии стеатогепатита эффективно, что выражается в нормализации биохимических показателей и уменьшении жировой инфильтрации печени (по данным УЗИ — уменьшение «столба затухания» сигнала), что в целом является важным обоснованием их использования. ■

Литература

1. Morrison Y.A. и др. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs // *Am. J. Psychiatry*. 2002. vol. 159, p. 655–657.
2. Цит. по: Шекина М. И. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Cons. Med.* Т. 11, № 8, с. 37–39.
3. Исаков В. А. Статины и печень: друзья или враги // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. Т. 1, № 5, 372–374.
4. Diche A. M. NaSH: bench to bedside — lessons from animal models. Presentation at the Session Falk Symposium 157, 2006.
5. Lindor K. D. In behalf of the UDCA/NASH Study group. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized, placebo-controlled // *Trial gastroenterology*. 2003, 124 (Suppl): A-708.
6. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола // *Фарматека*. 2010, № 15, с. 28–33.
7. Шекина М. И. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Cons. Med.* Т. 11, № 8, 37–39.
8. Буверов А. О., Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*. 2000, № 1, 3–8.
9. Савельев В. С. Липидный дистресс — синдром в хирургии. Материалы 8-й открытой сессии РАМН. М. С. 56–57.
10. Карейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001, № 3, с. 12–15.
11. Augulo P. Non-alcoholic fatty liver disease // *New Engl. J. Med.* 2002, vol. 346, p. 1221–1231.
12. Соколов Л. К., Минушкин О. Н. и др. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреато-дуоденальной зоны. М., 1987, с. 30–39.
13. Минушкин О. Н. и др. Возможности клинико-лабораторной оценки фиброза печени. В кн.: *Избранные вопросы клинической медицины*. Т. III. М., 2005, с. 96–102.
14. Berrram S. R., Venter Y, Stewart R. Y. Weight loss in obese women exercise v. dietary education // *S. Afr. Med. J.* 1990, 78, 15–18.
15. Hickman Yg и др. Modest weight loss and physical activity in overweight patient with chronic liver disease result in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life // *Gut*. 2004, 53, 413–419.
16. Bugianesi E. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. gastroenterol.* 2005, vol. 100, № 5, т. 1082–1090.
17. Uygun A. et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Pharmacol Ther.* 2004, vol. 19, № 5, p. 537–544.
18. Angelico F. et al. Drugs improving insulin resistance for non — alcoholic fatty liver disease and/or non alcoholic steatohepatitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. CD005166.

УРСОСАН
урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

15 ЛЕТ В РОССИИ:
• БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
• БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ

Реклама. П. № 016302/01 от 26.01.2010

Урсосан
урсодезоксихолевая кислота
50 капсул
1 капсула содержит
250 мг урсодезоксихолевой кислоты
PRO.MED.CS Praha a.s.

PRO.MED.CS Praha a.s. www.ursosan.ru
Представительство в Москве: тел./факс: (495) 665 61 03

Урсосан – это:

- препарат выбора для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- эффективный и безопасный препарат с европейским качеством, представленный в РФ компанией-производителем и отвечающий стандартам качества ЕС
- препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- включен в перечень льготных лекарственных средств Федеральной программы ДЛО/ОНЛС с 2004 года

Подходы к диагностике и терапии гастрита, ассоциированного с рефлюксом желчи

М. Ф. Осипенко*, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Ливзан**, доктор медицинских наук

* ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет

Минздравоохранения России», Новосибирск

** ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздравоохранения России», Омск

Ключевые слова: рефлюкс-гастрит, билиарный рефлюкс, *Helicobacter pylori*, желчь, рН-метрия, цитопротекторы, соли висмута, прокинетики, урсодезоксихолиевая кислота.

Широкое распространение в клинической практике рефлюкс-гастрита при отсутствии единого термина [2] (синонимы: гастрит типа С, щелочной гастрит, реактивная гастропатия), а также понимание механизмов формирования, стандартов диагностики и терапии делают актуальным анализ и освещение имеющихся представлений об этом варианте гастрита.

Гастрит, ассоциированный с билиарным рефлюксом (лат. *refluo* — течь назад), редко носит первичный характер [2, 3], преимущественно развиваясь вторично вследствие анатомических изменений, связанных с оперативным вмешательством: резекцией желудка, гастроэнтеростомией, энтеростомией, ваготомией, холецистэктомией. Несостоятельность сфинктерного аппарата, антродуоденальная дискоординация (нарушение координации между антральным, пилорическим отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой), а также резекции части желудка, приводящая к ликвидации естественного антирефлюксного барьера, являются причиной формирования рецидивирующего заброса содержимого двенадцатиперстной кишки, содержащего желчь, в желудок с повреждением его слизистой оболочки.

Любой диагностический процесс начинается с опроса и сбора анамнеза. При наличии симптомов диспеп-

сии, которые не носят специфического характера и в ряде случаев рефлюкс-гастрита могут отсутствовать, а также при заболеваниях и состояниях, имеющих высокую степень риска билиарного рефлюкса (желчно-каменная болезнь, состояния после резекции желудка, ваготомии и др.), необходимо проведение эндоскопического исследования с биопсией слизистой оболочки желудка для выяснения наличия, степени и стадии гастрита, а также инфицирования *Helicobacter pylori* (НР).

Эндоскопическая картина при рефлюкс-гастрите характеризуется гиперемией и отеком слизистой оболочки, которые распространяются циркулярно от пилорического отдела в проксимальном направлении. При этом на ней часто обнаруживаются пятна желчи, отмечается видимый заброс желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок или высокое содержание желчи в просвете желудка.

«Золотого стандарта» диагностики дуоденогастрального рефлюкса пока не существует. В качестве метода функциональной диагностики используют 24-часовую рН-метрию, рентгеноскопию и ультразвуковое исследование желудка. Основным методом диагностики билиарных забросов в настоящее время является рН-мониторинговая система Bilitest 2000, которая довольно качественно оценивает желчный рефлюкс и рН в желудке. Barrett M. W. с соавторами [4] показали высокую чувствительность данного устройства для мониторинга желчного рефлюкса *in vivo*, но несколько меньшую *in vitro*, с частотой ложноотрица-

тельных результатов около 23%. В кислых условиях объем абсорбции билирубина, определяемый данным прибором, уменьшается, что может привести к росту ложноотрицательных результатов и, соответственно, уменьшению ложноположительных. Хотя этот метод не может быть отнесен к «золотым стандартам» дуоденогастрального рефлюкса, но он наиболее удобен и употребим для динамического мониторинга рефлюкса желчи [5].

Чем же опасен рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, какие структурные изменения происходят в слизистой оболочке желудка под воздействием дуоденального рефлюксата?

Известно, что желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, способствуют солюбилизации липидов мембран поверхностного эпителия, при этом их негативное влияние в отношении эпителия зависит от их концентрации, конъюгации и рН окружающей среды, а также от продолжительности времени, в течение которого слизистая оболочка подвергается действию желчи [6]. При низких значениях рН слизистую оболочку повреждают только тауриновые конъюгаты, а при высоких значениях рН (например, в культе желудка после операции) именно неконъюгированные желчные кислоты оказывают негативный эффект. Помимо собственно желчных кислот лизолецитин, образующийся под воздействием панкреатической фосфолипазы А из лецитина, обладает повреждающим действием, с увеличением обратной диффузии

ионов водорода, а также усилением высвобождения гистамина и гастрина. В последние годы обсуждается и возможное взаимодействие желчных кислот с определенным подтипом мускариновых рецепторов, локализованных на главных клетках, вследствие чего в слизистой оболочке желудка развивается активное воспаление, атрофия желез, интестинальная метаплазия и очаговая гиперплазия [7].

Помимо этого, забросы желчи, меняя химический состав поверхности слизистой оболочки, могут потенцировать действие других патогенных факторов: инфекции НР и желудочного сока [8, 9]. Chen S. L. с соавторами [10], оценивая влияние билиарного рефлюкса на выраженность повреждений слизистой оболочки желудка у 49 пациентов с диспепсией и хроническим гастритом, не установили взаимосвязи между длительностью дуоденального рефлюкса и pH в полости желудка, что свидетельствует о наличии сложных механизмов обратной связи, включающих регулирование секреторной и эвакуаторной функции желудка. Вместе с тем степень изменений слизистой оболочки, как и колонизация инфекцией НР, коррелировали с длительностью билиарного рефлюкса. При этом полученные данные отчетливо демонстрировали взаимосвязь между билиарным рефлюксом и выраженностью повреждения слизистой оболочки желудка. Так, выраженный рефлюкс коррелировал с активным воспалением ($r = 0,3949$, $P < 0,05$), хроническим воспалением ($r = 0,8938$, $P = 0,0001$), атрофией слизистой ($r = 0,4619$, $P < 0,005$) и колонизацией НР в теле желудка ($r = 0,8938$, $P = 0,0001$). В данной работе, как и в некоторых других [11], был продемонстрирован суммирующий патогенный эффект на слизистую оболочку желудка НР инфекции и билиарного рефлюкса. Можно предположить комплексный механизм этого воздействия. Так, абсорбция рефлюктанта желчи на поверхности слизистой оболочки желудка оказывает прямой повреждающий эффект, а также усиливает действие пепсина и соляной кислоты; повреждение слизистой оболочки, в свою очередь, способствует колонизации НР от антрального отдела до тела желудка. В отсутствии инфицирования НР вследствие забросов щелочного содержимого из двенадцатиперстной кишки и изменения pH

возможна бактериальная контаминация микрофлорой нижележащих отделов пищеварительного тракта, что также приводит к более выраженному повреждению слизистой оболочки желудка.

К характерным морфологическим признакам этого варианта поражения желудка можно отнести феномен фовеолярной гиперплазии, пролиферации гладкомышечных клеток в собственной пластинке, а также изменение продукции мукоцитами муцинов, играющих важную роль в протекции слизистой оболочки [12] (рис.). Модификация секретируемых муцинов, выявляемая иммуногистохимически, приводит к реактивному/регенеративным изменениям, сходным с проявлениями гастропатии, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП-гастропатии) [13]: нарушается экспрессия мембранного муцина (MUC1), который вовлечен в процессы адгезии и полярности, и секреторных муцинов (MUC5AC и MUC6). Обнаруженные изменения отличаются от НР-ассоциированного гастрита, при котором уменьшается экспрессия MUC5AC на поверхностном эпителии, а муцин MUC6 распространяется на поверхность мукоцитов [14].

В прогностическом плане крайне важен и еще один аспект изменений слизистой оболочки желудка, ассоциированный с билиарным рефлюксом. Персистенция воспаления с гиперпродукцией свободных радикалов, нарушением микроцир-

куляции и, как следствие, нарушении процессов клеточного обновления приводит к более частой встречаемости в сравнении с аналогичной возрастной популяцией атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка. Здесь уместно напомнить о более высоком риске развития рака кишечного типа в культе желудка, который был продемонстрирован как в экспериментальных, так и в эпидемиологических исследованиях [15, 16].

Безусловно, наличие и выраженность воспалительного инфильтрата, а также атрофии слизистой оболочки желудка не определяют наличия у больного клинических симптомов диспепсии, возникающих вследствие нарушений желудочной секреции, гастродуоденальной моторики, висцеральной чувствительности. Почему же тогда так важно клиницисту адекватно интерпретировать данные заключения патолога? Ответ кроется в целевых установках классификационной системы гастрита — оценить состояние слизистой оболочки, дать характеристику воспалительного процесса для прогноза и персонификации программы наблюдения больного, прежде всего с целью предупреждения прогрессирования воспалительных изменений и развития атрофии, кишечной метаплазии, дис/неоплазии.

Тщательный анализ синдрома диспепсии, данных эндоскопического, биопсийного и функциональных исследований, проведенный клиници-

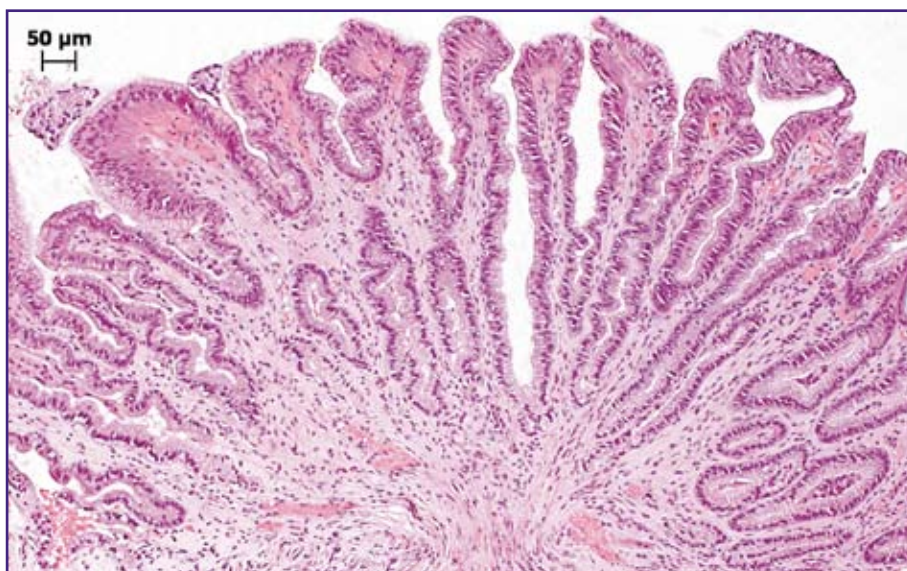


Рис. Выраженная извитость валяков и ямок, снижение продукции муцинов в покровно-ямочном эпителии. В собственной пластинке слизистой полнокровные сосуды, признаки отека. Гематоксилин и эозин. $\times 100$ (препарат д.м.н. С. И. Мозгового)

Сравнительная характеристика муко/цитопротекторов [22, 23, 24]

Механизм действия	Препараты			
	Висмута трикалия дицитрат	Сукральфат	Мизопростол	Пентоксифиллин
Повышение синтеза слизи и бикарбонатов	+			
Повышение синтеза простагландинов	+	+	+	
Антиоксидантный эффект	+			
Снижение содержания провоспалительных цитокинов	+			+
Снижение активности пепсина	+	+		(ТНФ-альфа)
Связывание желчных кислот	+/-	+		
Связывание с белками в зонах воспаления и некроза	+	+		
Улучшение микроциркуляции в слизистой оболочке	+		+	+
Повышение содержания эпидермального фактора роста	+			
Ингибирование NO-синтазы и адгезии бактерий к слизистой оболочке ЖКТ	+			

стом, создает основу для формирования целей терапии больного:

- купировать проявления диспепсии (при их наличии) для повышения качества жизни пациента;
- редуцировать изменения слизистой оболочки для профилактики формирования атрофии с кишечной метаплазией, а при их наличии — остановить прогрессирование изменений слизистой оболочки для профилактики рака желудка.

Важной составляющей лечебной программы следует признать модификацию образа жизни и характера питания пациента. Своевременный прием пищи, отсутствие в рационе избытка животных жиров, сладких газированных напитков, прекращение курения и приема алкоголя способствуют позитивным изменениям в течении гастрита с синдромом диспепсии.

При наличии инфицирования НР следует запланировать проведение эрадикационной терапии для элиминации дополнительного фактора, повреждающего слизистую оболочку желудка и увеличивающего риск рецидивирования синдрома диспепсии.

Поскольку в формировании рефлюкс-гастрита ключевую позицию занимают моторные нарушения, целесообразно курсовое назначение прокинетиков (Ганатон, Тримедат) в качестве одного из средств патогенетической терапии. Однако лишь назначением препаратов этой группы нельзя достичь всех целей терапии рефлюкс-гастрита.

Следующей группой средств патогенетической терапии, рациональной для ряда пациентов с желчно-каменной болезнью, функциональными нарушениями билиарного тракта, сопутствующими хроническими диффузными заболеваниями печени, являются препараты урсодезоксиголевой кислоты (Урсосан, Урсофальк, Урдокса, Урсодекс), которые назначаются в суточной дозе 10–13 мкг/кг веса курсами по 6–8 недель, а при необходимости — и на более длительный период.

Классическим консервативным подходом к лечению гастрита, ассоциированного с билиарным рефлюксом, признано назначение антацидов и солей висмута. В одном из хорошо спланированных исследований применение сукральфата и рабепразола у больных с билиарным рефлюксом после холецистэктомии продемонстрировало свою эффективность как на клинические проявления, так и на выраженность макроскопических признаков воспаления, диагностируемых по результатам эндоскопического исследования [17].

Таким образом, назначение курсовой терапии прокинетиками, антисекреторными средствами и мукоцитопротекторами позволяет купировать симптомы диспепсии. Редуцировать изменения слизистой оболочки с целью профилактики развития атрофии с кишечной метаплазией, а при их наличии — остановить прогрессирование изменений слизистой оболоч-

ки для профилактики рака желудка возможно и в результате включения в терапию муко/цитопротекторов.

Группа муко/цитопротекторов включает несколько лекарственных средств (табл.), среди которых следует отдельно выделить терапевтические возможности солей висмута, в том числе Де-Нола. В многочисленных исследованиях показано, что препараты висмута образуют защитный слой на пораженных участках слизистой оболочки, предохраняя ее от воздействия агрессивных факторов, стимулируют секрецию слизи и гидрокарбоната, ингибируют активность пепсина, предохраняют эпителиальные факторы роста от распада, способствуя регенерации клеток эпителия, улучшают микроциркуляцию, стимулируют секрецию гастро-защитных простагландинов. Наряду с цитопротективными эффектами, перечисленными выше, два фактора следует упомянуть отдельно. Это — бактерицидный эффект Де-Нола в отношении хеликобактера и способность Де-Нола к связыванию желчных кислот [26]. Эрадикация хеликобактера с помощью четырехкомпонентной схемы, включающей Де-Нол, значительно уменьшает выраженность дуоденогастрального рефлюкса, что было убедительно показано в исследовании S. D. Ladas и соавт. [27]. Нейтрализация желчных кислот и их солей также чрезвычайно важна в плане устранения одного из ведущих патогенетических факторов рефлюкс-гастрита. Учитывая изложенное выше, примене-

ние Де-Нола при гастрите, обусловленном дуоденогастральным рефлюксом, является абсолютно обоснованным с патогенетической точки зрения.

В условиях контаминации слизистой оболочки желудка не-НР микроорганизмами [18], в том числе *Helicobacter* spp. [19], *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, с дополнительным стимулом к персистенции воспалительного инфильтрата, активизации процессов перекисного окисления липидов и выработкой бактериями нитрозаминов, несущих проканцерогенный потенциал [20], клиницисту также важно использовать эффекты солей висмута. Во-первых, не являясь антибиотиком, Де-Нол подавляет активность бактериальной флоры без риска формирования резистентности, что успешно применяется уже в течение многих лет в стандартной эрадикационной терапии. Во-вторых, в условиях персистенции воспаления становятся необходимыми свойства Де-Нола, влияющие на активность воспалительного процесса, а именно снижение содержания провоспалительных цитокинов и наличие антиоксидантного эффекта. Следует отметить, что эти свойства препарата успешно используются и при лечении других заболеваний, в т. ч. и кишечника. В-третьих, пациенты с рефлюкс-гастритом, особенно с атрофией, особенно нуждаются в мукоцитопротекторной терапии с повышением продукции слизи, простагландинов, улучшением микроциркуляции в слизистой оболочке желудка [25].

Наконец, предпринимаются попытки хирургическими методами скорректировать негативное влияние рефлюкса [21] (наложение энтероэнтероанастомоза по Брауну, Roux-en-Y), особенно после резекции желудка в качестве «средства резерва», если все другие методы терапии оказались неэффективны.

Таким образом, гастрит, ассоциированный с рефлюксом желчи, несмотря на отсутствие стандартов диагностики и лечения, при использовании комплексного подхода может быть своевременно выявлен и для его терапии существуют достаточно надежные, безопасные и эффективные препараты. ■

Литература

1. Kawiorski W., Herman R. M., Legutko J. Current diagnosis of gastroduodenal reflux and biliary gastritis // *Przegl Lek.* 2001; 58: 90–94.
2. Hermans D., Sokal E. M., Collard J. M., Romagnoli R., Buts J. P. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents // *Eur J Pediatr.* 2003, Sep; 162 (9): 598–602. Epub 2003, Jun 26.
3. Lin J. K., Hu P. J., Li C. J., Zeng Z. R., Zhang X. G. A study of diagnosis of primary biliary reflux gastritis // *Zhonghua Neike Zazhi.* 2003; 42: 81–83.
4. Barrett M. W., Myers J. C., Watson D. I., Jamieson G. G. Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitec fibreoptic system // *Dis Esophagus.* 2000; 13: 44–45.
5. Barrett M. W., Myers J. C., Watson D. I., Jamieson G. G. Dietary interference with the use of Bilitec to assess bile reflux // *Dis Esophagus.* 1999; 12: 60–64.
6. Stathopoulos P., Zundt B., Spelsberg F. W., Kolligs L., Diebold J., Goke B., Jungst D. Relation of gallbladder function and *Helicobacter pylori* infection to gastric mucosa inflammation in patients with symptomatic cholecystolithiasis // *Digestion.* 2006; 73 (2–3): 69–74.
7. Raufman J. P., Cheng K., Zimniak P. Activation of muscarinic receptor signaling by bile acids: physiological and medical implications // *Dig Dis Sci.* 2003; 48: 1431–1444.
8. Chen S. L., Mo J. Z., Chen X. Y., Xiao S. D. The influence of bile reflux, gastric acid and *Helicobacter pylori* infection on gastric mucosal injury: Severity and localization // *Weichang Bingxue.* 2002; 7: 280–285x.
9. Johannesson K. A., Hammar E., Stael von Holstein C. Mucosal changes in the gastric remnant: long-term effects of bile reflux diversion and *Helicobacter pylori* infection // *Eur. J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 35–40.
10. Chen S. L., Mo J. Z., Cao Z. J., Chen X. Y., Xiao S. D. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis // *World J Gastroenterol.* 2005. May 14; 11 (18): 2834–2847.
11. Abe H., Murakami K., Satoh S., Sato R., Kodama M., Arita T., Fujioka T. Influence of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal gastrectomy // *J Gastroenterol.* 2005, Jun; 40 (6): 563–569.
12. Mino-Kenudson M., Tomita S., Lauwers G. Y. Mucin expression in reactive gastropathy: an immunohistochemical analysis // *Arch Pathol Lab Med.* 2007, Jan; 131 (1): 86–90.
13. Mino-Kenudson M., Tomita S., Lauwers G. Y. Mucin expression in reactive gastropathy: an immunohistochemical analysis // *Arch Pathol Lab Med.* 2007, Jan; 131 (1): 86–90.
14. Corfield A. P., Myerscough N., Longman R., Sylvester P., Arul S., Pignatelli M. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease // *Gut.* 2000. 47: 589–594.
15. Ma Z., Wang Z., Zhang J. Carcinogenicity of duodenogastric reflux juice in patients undergoing gastrectomy // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2001, Oct; 39 (10): 764–766.
16. Oba M., Miwa K., Fujimura T., Harada S., Sasaki S., Hattori T. Chemoprevention of glandular stomach carcinogenesis through duodenogastric reflux in rats by a COX-2 inhibitor // *Int J Cancer.* 2008, Oct 1; 123 (7): 1491–1498.
17. Santarelli L., Gabrielli M., Candelli M., Cremonini F., Nista E. C., Cammarota G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralate versus rabeprazole or no treatment // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003, Sep; 15 (9): 975–979.
18. Takako Osaki, Katsuhiko Mabe, Tomoko Hanawa, Shigeru Kamiya. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Journal of Medical Microbiology.* 2008, 57, 814–819.
19. Cinthia G. Goldman and Hazel M. Mitchell. *Helicobacter* spp. other than *Helicobacter pylori* 2010 Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter* 15 (Suppl. 1): 69–75.
20. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // *Cancer Res.* 1988; 48: 3554–3560.
21. Madura J. A. Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment // *Am J Surg.* 2003, Sep; 186 (3): 269–273.
22. Slomiany B. L., Nishikawa H., BHski J., Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucosa_epidermal growth factor in vitro // *Amer. J. Gastroenterol.* 1990. V. 85. P. 390–393.
23. Lambert J. R., McLean. Pharmacology of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and use in non ulcer dyspepsia // *Helicobacter pylori* in peptic ulceration and gastritis; eds. B. J. Marshall, R. W. McCallum, R. L. Guerrant. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1991. P. 201–209.
24. Кононов А. В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2006. № 3. С. 12–16.
25. O'Connor A., Gisbert J. P., McNamara, O'Morain C. Treatment Of *Helicobacter pylori* Infection 2011 // *Helicobacter.* 2011. Sep. 16: 53–58.
26. Wagstaff A. J., Benfield P., Monk J. P. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease // *Drugs.* 1988; 36: 132–157.
27. Ladas S. D., Katsogridakis J., Malamou H. et al. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between *H. pylori* and bile induced injury to gastric epithelium // *Gut.* 1996; 38: 15–18.

Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита

А. С. Воротынцев, кандидат медицинских наук, доцент

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

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, гепатобилиарная система, обмен холестерина, билирубин, холелитиаз, холецистэктомия, желчная колика, хронический калькулезный холецистит, холецистокардиальный синдром, диспепсия, желтуха, панкреатохолангиография, гастродуоденоскопия.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся нарушением обмена холестерина и билирубина с образованием камней в желчном пузыре и желчных протоках.

Желчнокаменная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний человека, занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. По данным VI Всемирного конгресса гастроэнтерологов, 10% населения земного шара страдает желчнокаменной болезнью. В развитых странах частота заболевания составляет 10–15% и увеличивается в два раза за каждое десятилетие. В России распространенность заболевания достигает 12%. Наибольшая заболеваемость 71,1% приходится на возраст 40–59 лет. Отмечается «омоложение» желчнокаменной болезни, увеличение заболеваемости в детском возрасте и среди мужского населения. Женщины страдают этим заболеванием в 3–4 раза чаще мужчин. После 70 лет половые различия в заболеваемости исчезают, заболеваемость постепенно увеличивается и достигает 30–40%.

С увеличением частоты холелитиаза растет число больных острым холециститом и осложненными формами ЖКБ.

В связи с высокой распространенностью ЖКБ и тенденцией к ее росту увеличивается количество операций по поводу холелитиаза, поэтому холецистэктомия в настоящее время по числу операций вышла на второе место в мире после аппендэктомии. Например, в США холецистэктомия является самой частой операцией, которая выполняется ежегодно более 500 тыс. пациентам. В России холецистэктомия производится более 110 тыс. больных. Поэтому проблема диагностики и лечения ЖКБ приобрела не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение.

Факторы риска

1. Женский пол:

- частые беременности и роды, приводящие к изменению гормонального фона, повышению уровня эстрогенов, снижению уровня желчных кислот, нарушению эвакуаторной функции желчного пузыря и образованию желчного сладжа;
- пероральная контрацепция и заместительная терапия эстрогенами.

2. Возраст:

- повышение содержания холестерина в желчи;
- снижение обменных процессов, сократительной функции желчного пузыря.

3. Наследственность.

4. Избыточная масса тела:

- ожирение приводит к повышению синтеза и экскреции холестерина;
- низкокалорийная диета с целью похудения сопровождается образованием замазкообразной желчи и конкрементов;
- шунтирующие операции по поводу ожирения увеличивают вероятность холелитиаза.

5. Гиподинамия.

6. Питание:

- употребление пищи с высоким содержанием холестерина;
 - увеличение потребления жиров, рафинированных углеводов;
 - несбалансированное питание, беспорядочный режим питания;
 - длительное парантеральное питание;
 - голодание, быстрое похудание.
7. Длительное применение эстрогенов, клофибрата, октреотида, цефтриаксона.
8. Сахарный диабет, цирроз печени, болезнь Крона.

Классификация желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита

I. По стадии заболевания:

- бессимптомная;
- симптоматическая без осложнений;
- симптоматическая с осложнениями ЖКБ.

II. По клиническим формам:

- латентная (каменосительство);

- желчная колика;
- хронический калькулезный холецистит:
 - хронический рецидивирующий холецистит;
 - хронический резидуальный холецистит;
 - первично-хронический холецистит;
- стенокардитическая форма, синдром Сейнта.

Латентная форма ЖКБ, или камне-носительство, характеризуется наличием конкрементов в желчном пузыре и отсутствием клинической картины заболевания. Около 60% больных с камнями в желчном пузыре и 10% в общем желчном протоке в течение нескольких лет не предъявляют существенных жалоб. У 30–50% из них в короткий период времени 1–5 лет появляются клинические проявления хронического калькулезного холецистита и развиваются серьезные осложнения.

Желчная колика — наиболее частое первое клиническое проявление ЖКБ и хронического калькулезного холецистита, характеризуется внезапно возникающими, периодически повторяющимися резкими, интенсивными, сначала кратковременными болями приступами печеночной колики. Приступ может провоцироваться погрешностью в диете, физической нагрузкой, появляться без видимых причин.

ЖКБ и хронический калькулезный холецистит неотделимы друг от друга. Хронический калькулезный холецистит является основной клинической формой ЖКБ. После первых приступов желчной колики, которые рецидивируют с частотой 35–50% в год, с каждым разом становятся тяжелее и продолжительнее, можно уже говорить о хроническом калькулезном холецистите, с которым больные обращаются к врачам поликлиники.

Хронический калькулезный холецистит — хроническое воспалительное заболевание желчного пузыря на фоне холелитиаза, сочетающееся с моторно-тоническими функциональными нарушениями желчевыделительной системы, характеризующееся вовлечением в патологический процесс соседних органов и развитием осложнений. Первично-хронический холецистит выделяется на основании концепции формирования желчных камней вторично в желчном пузыре на фоне развития в нем инфекции и хронического

воспаления. Однако основным путем развития хронического калькулезного холецистита является присоединение инфекции и развитие хронического воспаления при имеющемся холелитиазе. При этой форме болевой симптом редкий и не выраженный. Преобладают жалобы на диспептические расстройства: чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье, метеоризм, неустойчивый стул, изжога, горечь во рту, возникающие периодически или постоянно, после употребления обильной, жирной, острой, жареной пищи, алкоголя. При пальпации удается обнаружить незначительную болезненность в эпигастрии и правом подреберье, точке желчного пузыря.

Хронический рецидивирующий холецистит — основная клиническая форма, которая характеризуется периодами обострения и ремиссии, частыми повторными приступами острых болей в правом подреберье и эпигастрии, сопровождающихся характерными признаками воспаления желчного пузыря. Клиника обострения напоминает клинику острого холецистита, поэтому каждый рецидив заболевания должен рассматриваться как острый калькулезный холецистит, требующий активного лечения и госпитализации в хирургический стационар.

Хронический резидуальный холецистит. При этой форме после купирования приступа острого калькулезного холецистита, нормализации температуры тела сохраняется болевой синдром и пальпаторная болезненность в области проекции желчного пузыря, полного благополучия между приступами пациенты не отмечают, возможно, из-за развития осложнений.

Стенокардитическая форма — холецистостенокардиальный синдром (С.П. Боткин), при котором боли распространяются на область сердца, провоцируя приступ стенокардии. После холецистэктомии приступы стенокардии исчезают.

Синдром Сейнта — сочетание хронического калькулезного холецистита с диафрагмальной грыжей и дивертикулезом толстой кишки генетической природы.

Клинические варианты проявления хронического калькулезного холецистита

Торпидная форма:

- отсутствие болевых приступов желчной колики, тупые, ноющие боли

в правом подреберье, диспептические явления;

- редкие (1 раз в несколько лет) и быстро купирующиеся болевые приступы, длительные периоды ремиссии, отсутствие жалоб между приступами.

Болевая приступообразная форма:

- нечастые (1–3 раза в год), непродолжительные (не более 30–40 мин), легко купируемые болевые приступы. Отмечаются постоянные, умеренные боли и диспептические явления в межприступном периоде;
- частые (1–2 раза в месяц), быстро купирующиеся, частые, продолжительные, трудно купирующиеся приступы, которые сопровождаются вегетативными реакциями. В межприступном периоде сохраняются боли в правом подреберье и диспептические расстройства;
- частые, продолжительные, длящиеся часами болевые приступы, с короткими периодами ремиссии, сопровождаются ознобом, лихорадкой, желтухой.

Осложнения:

- 1) отключенный желчный пузырь;
- 2) перихолецистит;
- 3) сморщенный желчный пузырь;
- 4) водянка желчного пузыря;
- 5) холедохолитиаз, механическая желтуха;
- 6) холангит;
- 7) папиллит, стеноз большого дуоденального сосочка;
- 8) желчные свищи, кишечная непроходимость;
- 9) билиарный панкреатит;
- 10) билиарный гепатит, цирроз печени;
- 11) острый холецистит:
 - эмпиема желчного пузыря;
 - околопузырный инфильтрат;
 - околопузырный абсцесс;
 - перфорация желчного пузыря, перитонит.

Клиническая картина

- Боль:

- 1) периодическая разной продолжительности или постоянная тупая, ноющая, неинтенсивная боль, чувство тяжести, дискомфорта в правом подреберье, не связанные с приемом пищи;
- 2) боль и ощущение дискомфорта в правом подреберье, различной интенсивности и продолжи-

тельности, связанные с приемом пищи;

3) приступ желчной колики:

- острая, интенсивная, нетерпимая, жгучая, распирающая, сжимающая, схваткообразная боль в эпигастрии и правом подреберье, заставляющая больного метаться в кровати, продолжительностью от 15 мин до 5 ч, достигая максимума в течение 20–30 мин;
- иррадирует в правое плечо, надплечье, правую половину шеи, правую лопатку, спину, правую половину грудной клетки, иногда носит опоясывающий характер;
- появляется внезапно, поздно вечером или ночью, после погрешности в диете, физического и эмоционального напряжения, у женщин часто связана с менструальным циклом;
- вначале при движении больного интенсивность боли не меняется, но если приступ не купируется в течение 10–12 ч, развивается острое воспаление стенки желчного пузыря, клиника острого холецистита, боль приобретает постоянный характер, усиливается при изменении положения тела;
- боли рецидивируют.
- Лихорадка с повышением температуры тела не выше 38 °С, носит нервно-рефлекторный характер, после окончания приступа нормализуется, сопровождается ознобом, холодным липким потом. Сохранение температуры выше 38 °С свидетельствует о развитии осложнений.
- Рвота. Обильная, не приносящая облегчения, вначале пищевой, затем содержимым с примесью желчи, сопровождается тошнотой.
- Желтуха. Иктеричность склер, кратковременное обесцвечивание кала, потемнение мочи. Обусловлена нарушением проходимости общего желчного протока: конкремент, папиллит, стеноз большого дуоденального сосочка (БДС), сдавление увеличенной отечной головкой поджелудочной железы.
- Диспептические явления часто предшествуют развитию приступа и сохраняются в межприступный период:
 - постоянное или периодическое ощущение горечи во рту;

- тошнота;
- изжога;
- постоянное или периодическое ощущение сухости во рту;
- отрыжка воздухом или пищей;
- снижение аппетита;
- неустойчивый стул со склонностью к запорам;
- неустойчивый стул со склонностью к поносам;
- вздутие живота.

Объективные данные (приступ желчной колики)

- беспокойное поведение больного, бледность кожных покровов, тахикардия, потливость;
- язык обложен белым налетом, влажный;
- живот умеренно вздут, может отставать в акте дыхания;
- пальпаторная болезненность в правом подреберье, возможно умеренное напряжение мышц, может пальпироваться увеличенный желчный пузырь;
- симптом Ортнера–Грекова — боль при поколачивании ребром ладони по правой реберной дуге;
- симптом Кера — усиление болезненности при пальпации в правом подреберье;
- симптом Мерфи — резкая болезненность на вдохе при предварительном введении левой кисти глубоко в правое подреберье;
- симптом Мюсси–Георгиевского — болезненность при надавливании в правой надключичной области между ножками кивательной мышцы;
- симптом Захарьина — боль при перкусии кончиками пальцев в проекции желчного пузыря.

Диагностика

- Ультразвуковое исследование. Основной неинвазивный метод диагностики. Позволяет выявить конкременты в желчном пузыре в 98%, холедохолитиаз — в 40–70%.
- Динамическая гепатобилисцинтиграфия — по скорости перемещения радиофармпрепарата по желчным путям в двенадцатиперстную кишку позволяет выявить нарушение функции печени, желчного пузыря, проходимости желчных протоков.
- Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ) — метод прямого контрастирования

желчных протоков и желчного пузыря, с высокой точностью позволяет установить желчную гипертензию, наличие конкрементов в желчных протоках, сужения терминального отдела.

- Гастродуоденоскопия — позволяет выявить патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осмотреть БДС.
- Компьютерная томография — в сложных случаях дифференциальной диагностики позволяет установить поражение печени и поджелудочной железы.
- Эндоскопическая ультрасонография — позволяет выявить мелкие конкременты терминального отдела общего желчного протока, поражение БДС и головки поджелудочной железы.
- Лабораторные методы исследования — позволяют оценить тяжесть заболевания, контролировать эффективность лечения.

Дифференциальная диагностика

- острый и хронический бескаменный холецистит, аденомиоматоз, холестероз желчного пузыря;
- дискинезии желчных путей;
- хронический панкреатит;
- хронический гепатит;
- хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- правосторонняя почечная колика;
- синдром раздраженной толстой кишки, хронический колит.

Лечение

Консервативное лечение:

- диета;
- купирование приступа желчной колики, постоянного или периодического болевого синдрома;
- купирование диспептических расстройств;
- экстренная холецистэктомия, плановая холецистэктомия (традиционная, лапароскопическая, мини-лапаротомная);
- литолитическая терапия;
- литотрипсия.

Купирование приступа желчной колики, болевого синдрома:

- 1) голод в течение 1–3 суток, затем диетотерапия — стол № 5, 5 А;

Но-Шпа®, в отличие от большинства
болеутоляющих, не скрывает боль,
а устраняет главную причину – спазм.

НО-ШПА®

- при периодических болях у женщин
- желчных спазмах
- почечных коликах
- болях в желудке
- головных болях напряжения

*По данным ритейл-аудита компании IMS, 2011 г.



№1 от болей,
вызванных спазмом*

SANOFI

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

2) спазмолитическая терапия:

- атропина сульфат 0,1% — 1 мл внутримышечно;
- платифиллин 0,2% — 2 мл внутримышечно;
- раствор Но-шпы (дротаверин) 2% — 2–4 мл внутримышечно, внутривенно капельно в физиологическом растворе хлористого натрия, при затянущемся приступе — до 40–80 мг. После купирования болей и в межприступный период — в таблетках 40–80 мг 3 раза в день;
- Бускопан (гидасцин бутилбромид) 2% — 2 мл внутримышечно, внутривенно капельно, затем в драже по 10 мг × 3 раза в день;
- Папаверин 2% — 2 мл внутримышечно, внутривенно капельно, затем в таблетках 50 мг × 3 раза в день;
- Дюспаталин (мебеверин) в капсулах по 200 мг × 2 раза в день;
- при тяжелом приступе комбинация двух спазмолитических препаратов с Церукалом (метоклопрамид) и обезболивающими средствами;

3) купирование болевого синдрома:

- Анальгин 50% — 2 мл внутримышечно;
- Баралгин 5 мл внутримышечно, внутривенно;
- Кеторол 1 мл × 2 раза внутримышечно, Кетонал 100 мг × 2 раза внутримышечно, свечи утром и вечером.

Если в течение 5 часов болевой приступ не купируется, больного необходимо госпитализировать в хирургический стационар!

Купирование диспептических расстройств:

- Омез 20 мг × 2 раза;
- Мотилиум 20–40 мг × 2 раза;
- Церукал (метоклопрамид) 2 мл × 2 раза внутримышечно, внутривенно, 10 мг в таблетках × 2 раза;
- Эссенциале форте Н 2 капсулы × 3 раза в день;
- Одестон 200–400 мг в таблетках × 3 раза в сутки;
- Фестал 1–2 драже × 3 раза в день после еды.

При хроническом калькулезном холецистите спазмолитики являются основными лекарственными препаратами выбора для лечения при остром болевом приступе и болях в межприступный период. Они позволяют купировать болевой синдром, восстановить проходимость пузырного протока

и нормальный отток желчи в двенадцатиперстную кишку, устранить диспептические нарушения.

Но-шпа относится к классу миотропных спазмолитиков. Механизм действия — ингибирование фосфодиэстеразы (ФДЭ), которая играет ведущую роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры.

Фармакодинамические эффекты дротаверина лежат в основе патогенетического действия для снятия острого болевого синдрома при длительной фармакотерапии желчнокаменной болезни. Отсутствие антихолинергической активности сказывается на безопасности дротаверина, расширяя круг лиц, которым он может быть назначен, в частности, у детей, у мужчин пожилого возраста с патологией предстательной железы, при сопутствующей патологии и совместно с другими препаратами при одновременном приеме двух и более препаратов.

Лекарственные формы: для парентерального применения — ампулы 2 мл (40 мг) дротаверина, для приема внутрь — 1 таблетка Но-шпы (40 мг дротаверина), 1 таблетка Но-шпы форте (80 мг дротаверина).

Преимущества препарата Но-шпа:

- быстрая абсорбция и высокая биодоступность, полная элиминация;
- наличие лекарственной формы Но-шпы как для перорального, так и парентерального введения делает препарат широкое использование препарата в неотложных ситуациях;
- быстрое начало действия, продолжительный эффект;
- парентеральное введение дротаверина (Но-шпы) обеспечивает быстрый (в течение 2–4 мин) и выраженный спазмолитический эффект, что особенно важно для купирования острых болей;
- высокая клиническая эффективность в небольших дозах;
- проверенная временем безопасность;
- отсутствие серьезных побочных эффектов за период более 50 лет.

Таким образом, использование препарата Но-шпа (дротаверин) в течение многих лет остается актуальным, вследствие своей эффективности, доступности и невысокой стоимости, наличия как таблетированных, так и инъекционных форм введения, что позволяет использовать препарат в клинических ситуациях разной степени тяжести. ■

Литература

1. Дадвани С. А., Ветшев П. С., Шулуто А. М. и др. Желчнокаменная болезнь. М.: Видар-М, 2000. 139 с.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 860 с.
3. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеванию желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 264 с.: ил.
4. Гальперин Э. И., Ветшев П. С. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд. М.: Издательский дом Видар-М, 2009. 568 с.
5. Галеев М. А., Тимебулатов В. М., Гарипов Р. М. и др. Желчнокаменная болезнь и холецистит. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 280 с.: ил.
6. Майстренко Н. А., Нечай А. И., Еременко В. П. и др. Гепатобилиарная хирургия: Рук-во для врачей. СПб: Специальная литература, 1999. 268 с.: ил.
7. Королев Б. А., Пиковский Д. Л. Экстренная хирургия желчных путей. М.: Медицина, 1990. 240 с.: ил.
8. Родионов В. В., Вилимонов М. И., Мозучев И. М. Калькулезный холецистит (осложненный механической желтухой). М.: Медицина. 1991. 320 с.: ил.
9. Шалимов А. А., Шалимов С. А., Ничитайло М. Е. и др. Хирургия печени и желчевыводящих путей. К.: Здоров, я. 1993. 512 с.: ил.
10. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. М.: Анахарсис. 2006. 448 с.: ил.
11. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис. 2004. 200 с.: ил.
12. Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Издательство «Атмосфера», 2006. 416 с.: ил.
13. Бутлов М. А., Шелухина С. В., Ардамова В. Б. К вопросу фармакотерапии дисфункции билиарного тракта / Тезисы V съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 3–6 февраля 2005 г., Москва. С. 330–332.
14. Ежовская Е. Н., Мехтиев С. Н., Кравчук Ю. А. и др. Консервативная терапия больных желчнокаменной болезнью в сочетании с хроническим панкреатитом перед лапароскопической холецистэктомией / Материалы V съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 3–6 февраля 2005 г., Москва. С. 360–362.
15. Mathur S. K., Soonawalla Z. F., Shah S. R. et al. Role of biliary scintiscan in predicting the need for cholangiography // Br. J. Surg. 2000. № 87 (2). P. 181–185.
16. Papi C. T., Catarci M., Ambrosio L. D. et al. Timing of cholecystectomy to acute calculous cholecystitis: A meta-analysis//Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. P. 145–147.

Внепеченочные проявления первичного склерозирующего холангита

Е. А. Александрова*

Э. З. Бурневич*, кандидат медицинских наук, доцент

Е. А. Арион**

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

** Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева, Москва

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, первичный склерозирующий холангит, внепеченочные проявления, хронические воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, геморрагический васкулит, лимфома.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — это хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени неясной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилатацией внутри- и внепеченочных желчных протоков, приводящее к развитию вторичного билиарного цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности [1]. Распространенность ПСХ в разных странах отличается. Так, в Северной Европе она составляет 10 на 100 тысяч населения, а в Азии ПСХ встречается в 10–100 раз реже. Болезнь развивается чаще у мужчин (женщины болеют в 1,5–2 раза реже) [2]. Чаще всего заболевание начинается в возрасте 30–40 лет, хотя известны случаи развития ПСХ в детском и пожилом возрасте [3].

В патогенезе ПСХ важная роль принадлежит нарушению иммунной толерантности. Доказательством этого являются обнаружение широкого спектра аутоантител в сыворотке крови таких больных: обнаружены антитела к ДНК, к гладкой мускулатуре, к билиарному эпителию, к тиреопероксидазе, антимитохондриальные антитела и некоторые другие (описано более 25 видов аутоантител у больных ПСХ), а также частое сочетание ПСХ с другими аутоиммунными заболеваниями, которые могут быть рас-

смотрены как системные проявления ПСХ [4]. Хронические воспалительные заболевания кишечника обнаруживают у 80–90% больных ПСХ, чаще это язвенный колит, реже встречается болезнь Крона с поражением толстой кишки [2, 3]. Реже ПСХ сочетается с аутоиммунным гепатитом, аутоиммунным тиреоидитом, сахарным диабетом 1-го типа, псориазом (до 10% случаев). Описаны отдельные наблюдения развития ревматоидного артрита, системной склеродермии, системной красной волчанки, склерита, увеита у больных ПСХ [5]. Частое сочетание ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника легло в основу предположения о триггерной роли бактериальных антигенов в возникновении ПСХ, однако доказать это не удалось [2]. У родственников больных ПСХ в 11,5 раз повышен риск развития ПСХ, в 3 раза — язвенного колита и в 1,4 раза — болезни Крона [6]. Было сделано предположение о ключевой роли некоторых генов в развитии ПСХ. Были проведены исследования генов HLA-A, HLA-B, HLA-DR, MST1R, NOD2, ATG16L1, однако какого-либо одного гена, специфичного для ПСХ, не было найдено [2].

ПСХ можно заподозрить при наличии у больного синдрома холестаза, не объяснимого другими причинами. Чаще всего больных беспокоит выраженный кожный зуд, желтуха, лихорадка (чаще субфебрильная, при присоединении бактериального холангита — фебрильная), боли в правом подреберье, тошнота, общая слабость, быстрая утомляемость. Нередко (примерно у трети боль-

ных) жалобы отсутствуют, и холестаз выявляется случайно при лабораторном исследовании по другому поводу [3]. При лабораторном исследовании выявляют повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемии (при развитии бактериального холангита уровень билирубина может резко возрастать), гиперлипидемию, повышение скорости оседания эритроцитов, иногда эозинофилию [7]. Диагноз подтверждают при магнитно-резонансной холангиографии или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии («золотой стандарт»). При этих исследованиях выявляются участки сужения желчных протоков с неравномерными контурами, чередующиеся с нормальными или расширенными участками; мелкие внутрипеченочные протоки видны не все или не видны совсем (симптом «обгорелого дерева») [2]. При биопсии печени можно выявить особую форму ПСХ — мелкопротоковую (поражаются только мелкие внутрипеченочные протоки), а также иногда удается получить участки пораженных крупных протоков [3]. Морфологически ПСХ характеризуется негнойным деструктивным холангитом с облитерацией просветов желчных протоков и склерозом их стенок, выраженным перидуктальным фиброзом (феномен «луковичной шелухи»). Чаще всего (в 75% случаев) поражаются и крупные, и мелкие протоки, хотя встречаются случаи поражения только крупных или только мелких желчных протоков [2].

Препаратом выбора при консервативном лечении ПСХ является

Таблица 1

Частота встречаемости системных проявлений в группе больных ПСХ

Внепеченочное проявление ПСХ	Частота встречаемости в группе больных, %	Частота встречаемости в группе больных, количество больных
Хроническое воспалительное заболевание кишечника	65,2	15
- Язвенный колит	43,5	10
- Болезнь Крона	21,7	5
Геморрагический васкулит	8,7	2
Аутоиммунный тиреоидит	8,7	2
Поражение глаз	4,3	1
Синдром Шегрена	4,3	1

урсодезоксихолевая кислота в дозе 20–30 мг/кг/сут (Урсофальк, Урсосан, Урдокса). Урсодезоксихолевая кислота обладает гепатопротективным действием — она образует нетоксичные мицеллы с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой), а также включается в состав мембран гепатоцитов и холангиоцитов, увеличивая их стабильность. Это уменьшает степень повреждения клеток печени токсичными желчными кислотами. Урсодезоксихолевая кислота обладает свойствами иммуномодулятора, угнетая экспрессию HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов. Кроме того, препарат уменьшает литогенность желчи за счет уменьшения абсорбции холестерина в кишечнике, а также стимулирует холерез, что увеличивает выведение желчных кислот через кишечник [2, 3]. При неэффективности монотерапии урсодезоксихолевой кислотой к терапии добавляют фибраты, которые способствуют уменьшению холестаза [2].

Получены данные о том, что лактулоза (Дюфалак, Нормазе) в дозе 15–45 мл/сут обладает гепатопротективным действием, которое может реализовываться посредством нескольких механизмов: 1) ингибирование продукции аммиака и других ксенобиотиков; 2) утилизация образовавшегося аммиака; 3) нарушение всасывания и быстрое выведение аммиака с калом [7, 8]. Уменьшение образования аммиака в кишечнике под действием лактулозы связано с уменьшением количества кишечной микрофлоры, продуцирующей уреазу. Утилизация аммиака происходит при помощи бактерий, использующих азотсодержащие соединения в качестве субстрата для синтеза собственных белков; лактулоза способствует увеличению количества этих микроорганизмов в кишечнике. Кроме того, лактулоза способна

связывать молекулы аммиака и увеличивать скорость транзита содержимого по кишечнику, что способствует быстрому выведению аммиака из организма. Лактулоза обладает свойствами пребиотика: под ее воздействием в кишечнике увеличивается количество бифидобактерий и уменьшается количество патогенных бактерий, что предотвращает избыточный бактериальный рост и снижает риск проникновения антигенов патогенных бактерий из кишечника в кровь [14]. Недавно в России было проведено исследование, согласно результатам которого при лечении больных с холестазом урсодезоксихолевой кислотой в комбинации с лактулозой (Урсолив) наблюдается большее уменьшение выраженности холестаза, чем при лечении только урсодезоксихолевой кислотой [9].

Таким образом, совместное применение урсодезоксихолевой кислоты и лактулозы приводит к синергизму гепатопротективного эффекта обоих веществ.

При сочетании ПСХ с аутоиммунным гепатитом к лечению добавляют глюкокортикостероиды и/или иммуносупрессанты в дозах, стандартных для лечения аутоиммунного гепатита [9]. С целью устранения зуда в качестве препарата первой линии применяют Холестирамин (4 г/сут), однако не все пациенты хорошо его переносят: наиболее частыми причинами отказа от препарата являются его вкус, вздутие живота, запоры или диарея. При непереносимости Холестирамина применяют Рифампицин (300 мг/сут), Сертралин (75–100 мг/сут), Налтрексон (50 мг/сут). При выраженном зуде может потребоваться альбуминовый диализ или плазмаферез. Нестерпимый зуд, не купирующийся консервативными методами, может являться самостоятельным показанием к трансплантации печени. Длительный холестаз

является фактором риска развития остеопороза, поэтому таким пациентам в схему лечения необходимо включать кальций (1500 мг/сут) и витамин D (1000 МЕ/сут). Витамин К назначается при наличии геморрагического синдрома, особенно перед инвазивными диагностическими процедурами [3, 10].

К хирургическим методам лечения ПСХ относятся установка стентов, резекция пораженных участков желчных протоков, трансплантация печени. Стентирование, баллонная дилатация и резекция пораженных участков протоков лишь временно уменьшают выраженность холестаза, не останавливая прогрессирование ПСХ. Наиболее эффективным хирургическим методом лечения ПСХ является трансплантация печени, которая улучшает выживаемость больных. Однако у 15–20% больных развивается рецидив ПСХ в трансплантате, что ухудшает прогноз таких пациентов [2, 3, 10].

При естественном течении ПСХ часто развивается холангиокарцинома (до 40% больных), повышен риск развития рака поджелудочной железы и колоректального рака, поэтому необходимы как можно более ранние диагностика и лечение этого заболевания [11, 12].

Цель исследования. Изучение распространенности и спектра внепеченочных проявлений первичного склерозирующего холангита.

Материалы и методы. Объектом исследования были 23 больных первичным склерозирующим холангитом, наблюдавшихся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е. М. Тареева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в период с 1984 по 2010 гг. В группе было 12 мужчин и 11 женщин, средний возраст данной группы составил $36,4 \pm 13,7$ года, средний возраст начала заболевания $30,6 \pm 15$ лет, средняя продолжительность заболевания $5,8 \pm 5,2$ года.

Материалами исследования служили данные из архивных записей в историях болезни и амбулаторных картах. Критерием включения в исследование являлся подтвержденный диагноз ПСХ (морфологически, посредством магнитно-резонансной холангиографии или ретроградной эндоскопической холангиопанкреатографии). Критерием исключения являлось наличие у больного сочетания ПСХ и аутоиммунного гепатита, так как аутоиммунный гепатит также харак-

Урсолив®

капсулы



УДХК + **250 мг**
ЛАКТУЛОЗА **300 мг**

**двойной
гепатопротективный
эффект**

- более выраженно защищает клетки печени от гепатотоксичных факторов
- эффективнее восстанавливает секреторную функцию печени
- нормализует липидный обмен:
достоверно снижает уровень холестерина,
триглицеридов и ЛПНП
- эффективно растворяет холестериновые камни
и устраняет внутрипеченочный холестаз
- восстанавливает собственную
микрофлору кишечника

**по 10, 50 и 100
капсул в упаковке**



Таблица 2

Распространенность внепеченочных проявлений ПСХ в зависимости от пола больных

	Мужчины (количество больных, % в подгруппе)	Женщины (количество больных, % в подгруппе)
Всего	12	11
Внепеченочные проявления ПСХ	10 (83,3%)	6 (54,6%)
Хронические воспалительные заболевания кишечника	9 (75%)	6 (54,6%)
- Язвенный колит	5 (41,7%)	5 (45,5%)
- Болезнь Крона	4 (33,3%)	1 (9,1%)
Геморрагический васкулит	1 (8,3%)	1 (9,1%)
Аутоиммунный тиреоидит	0 (0%)	2 (18,2%)
Поражение глаз	1 (8,3%)	0 (0%)
Синдром Шегрена	1 (8,3%)	0 (0%)

Таблица 3

Распространенность внепеченочных проявлений ПСХ в зависимости от возраста, в котором возникли первые проявления ПСХ

Возраст начала заболевания (годы)	Количество больных	Внепеченочные проявления ПСХ (количество больных, % в возрастной подгруппе)
10–17	6	5 (83,3%)
20–66	17	12 (70,6%)

теризуется широким спектром системных проявлений. Изучалось наличие следующих системных проявлений ПСХ: хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), поражение глаз (склерит, кератит), аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, геморрагический васкулит.

Результаты и обсуждение. У 16 больных (69,6%) были выявлены внепеченочные проявления ПСХ. Из данных, представленных в табл. 1, видно, что в обследованной группе были выявлены хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), синдром Шегрена, геморрагический васкулит, поражение глаз (склерит, кератит), поражение щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит).

У пациентов с сочетанием ПСХ и болезни Крона (5 больных) в 1 случае была поражена только толстая кишка; в 2 случаях — и тонкая, и толстая кишка; в 2 случаях — только тонкая кишка. Отсутствие поражения толстой кишки у двух больных с болезнью Крона при ПСХ указывает на необходимость длительного динамического наблюдения за этими пациентами, так как в дальнейшем у них возможно присоединение поражения толстой кишки.

У 4 больных (17,4%) отмечено сочетание нескольких системных проявлений ПСХ. У 3 больных выявлено два вне-

печеночных проявления ПСХ (2 случая — язвенный колит в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, 1 случай — язвенный колит в сочетании с геморрагическим васкулитом). У 1 пациента выявлено три внепеченочных проявления ПСХ — язвенный колит в сочетании с геморрагическим васкулитом и поражением глаз (склерит, кератит).

В связи с повышенным риском развития онкологических заболеваний у больных ПСХ мы изучили распространенность злокачественных заболеваний в изучаемой группе больных. Онкологические заболевания были выявлены у 3 больных (13%): 1 случай (пациент с ПСХ в сочетании с болезнью Крона) — лимфома с поражением тонкой кишки, выявлена одновременно с подтверждением диагноза ПСХ; 1 случай (больная с ПСХ без системных проявлений) — лимфома с поражением печени, лимфатических узлов ворот печени, забрюшинных лимфатических узлов, выявлена одновременно с подтверждением диагноза ПСХ; 1 случай (пациентка с ПСХ в сочетании с язвенным колитом) — аденокарцинома толстой кишки, выявлена через 13 лет после подтверждения диагноза ПСХ. В связи с частым развитием злокачественных опухолей у больных ПСХ необходима постоянная онкологическая настороженность врачей, работающих с этой категорией больных.

Также мы проанализировали распространенность системных проявлений ПСХ в зависимости от пола больных и возраста первых проявлений ПСХ (табл. 2 и 3).

Как видно из табл. 2, хронические воспалительные заболевания кишечника, поражение глаз и синдром Шегрена встречались чаще у мужчин, а поражение щитовидной железы было зарегистрировано только у женщин. Возможно, меньшая подверженность женщин хроническим воспалительным заболеваниям кишечника связана с большей концентрацией эстрогенов в их крови, чем у мужчин. В эксперименте на мышах (Harnish D. C. et al., 2004) был доказан положительный эффект эстрогенов при лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника, однако необходимо дальнейшее исследование этого вопроса [13]. Более частое развитие аутоиммунного тиреоидита у женщин, наиболее вероятно, связано с более низким содержанием тестостерона в их крови, чем у мужчин. В исследовании, проведенном на мышах, Ansar A. S. et al. (1986) доказали положительный эффект тестостерона при лечении аутоиммунного тиреоидита [14].

С целью изучения связи частоты обнаружения системных проявлений ПСХ и возраста начала заболевания мы разделили больных ПСХ на две подгруппы — тех, у кого заболевание началось в детском возрасте (6 человек, возраст начала заболевания от 10 до 17 лет), и тех, у кого первые проявления ПСХ возникли во взрослом состоянии (17 человек, возраст начала заболевания от 20 до 66 лет) (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что в группе больных, у которых ПСХ начался в детском возрасте, внепеченочные проявления регистрировались чаще, чем в группе

пациентов, заболевших во взрослом состоянии. Причина такого различия распространенности системных проявлений ПСХ в различных возрастных группах в настоящее время неясна, необходимы дальнейшие исследования этого вопроса, в том числе обследование больших групп больных ПСХ.

Выводы

1. ПСХ часто сопровождается внепеченочными проявлениями, наиболее распространенные из которых — хронические воспалительные заболевания кишечника.
2. У одного больного может встречаться сочетание нескольких системных проявлений ПСХ.
3. Поражение кишечника при ПСХ чаще развивается у мужчин, поражение щитовидной железы — у женщин.
4. ПСХ, развившийся в детском возрасте, сопровождается системными проявлениями чаще, чем ПСХ, начавшийся у взрослых. ■

Литература

1. Лазебник Л. Б., Рыбак В. С., Ильченко Л. Ю.

Первичный склерозирующий холангит // Consilium Medicum. 2003; 6: 28–30.

2. Авдеев В. Г. Первичный склерозирующий холангит // Гепатологический форум. 2009; 1: 24–32.
3. Karlsen T. H., Schrumpf E., Boberg K. M. Update on primary sclerosing cholangitis // Digestive and Liver Disease. 2010; 42: 390–400.
4. Hov J. R., Boberg K. M., Karlsen T. H. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis // World J. Gastroenterol. 2008; 14 (24): 3781–3791.
5. Saarinen S., Olerup O., Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis // Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 3195–3199.
6. Bergquist A., Montgomery S. M., Bahmanyar S. et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 6 (8): 939–943.
7. VanBerge-Henegouwen G. P., Portincasa P., van Erpecum K. J. Effect of lactulose and fiber-rich diets on bile in relation to gallstone disease: an update // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1997; 222: 68–71.
8. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения // Российский гастроэнтерологический журнал. 2000; № 2: 71–78.
9. Кучмин А. Н., Резван В. В., Евсюков К. Б. и соавт. Исследование клинической эффективности совместного применения урсодезоксихолевой кислоты и лактулозы у больных с гепатобилиарной патологией // Русский медицинский журнал. 2011; Том 19, № 12: 742–747.
10. Авдеев В. Г., Бурневич Э. З., Северов М. В. Первичный склерозирующий холангит. В кн.: Практическая гепатология. Под ред. Мухина Н. А. М.: Проект «Мы». 2004. 111–115.
11. Duclos-Vallée J. C., Sebah M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation // Liver Transpl. 2009; 15 (Suppl. 2): S25–S34.
12. Мухин Н. А., Абдурахманов Д. Т., Лопаткина Т. Н. и соавт. Первичный склерозирующий холангит у молодой женщины // Клиническая гепатология. 2006; 3: 34–39.
13. Harnish D. C., Albert L. M., Leathurby Y. et al. Beneficial effects of estrogen treatment in the HLA-B27 transgenic rat model of inflammatory bowel disease // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2004; 286 (1): G118–125.
14. Ansar Ahmed S., Young P. R., Penhale W. J. Beneficial effect of testosterone in the treatment of chronic autoimmune thyroiditis in rats // J. Immunol. 1986; 136 (1): 143–147.

14-й Международный
Славяно-Балтийский
научный форум

14–16 мая
2012 года

Санкт-Петербург — Гастро-2012

В программе:

- 14-я Международная научная конференция «Гастроэнтерологические и гепатологические аспекты врачебной практики»
- Пленум Правления Научного общества гастроэнтерологов России
- Всероссийская научная конференция по вопросам колопроктологии и расширенное заседание Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника
- Северо-Западная научная конференция по вопросам гастроинтестинальной эндоскопии
- 12-я Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» и Межрегиональный симпозиум по вопросам детского питания (при участии НЦЗД РАМН, ЦНИИ гастроэнтерологии, НИИ питания РАМН)
- Межрегиональный симпозиум по генетически детерминированным заболеваниям органов пищеварения
- 11-я Всероссийская научная конференция «Клиническое и функциональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики и БАД к пище в практике врача» (совместно с НИИ питания РАМН, Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Московским НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, НИИЭМ им. И.Ф. Гамалеи РАМН и НИИ экспериментальной медицины РАМП)
- IV Международный конкурс молодых ученых
- «Новые технологии в гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии»
- Заседание Санкт-Петербургского «Гастро-Интеллект-Клуба»
- Мини-симпозиумы и презентации фармацевтических и медико-технических компаний
- Выставка лекарственных средств, медицинской техники, лечебного питания и БАД к пище

реклама

www.gastroforum.ru
info@gastroforum.ru
gastroforum@list.ru
+7 (812) 499-44-40

Конгресс-холл «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
Санкт-Петербург, Московский пр., д.97а

Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей.

Лечебные подходы, выбор спазмолитика

О. Н. Минушкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ, Москва

Ключевые слова: органы пищеварения, кишечные нарушения, синдром раздраженного кишечника, запор, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, дисфункция желчных путей, дисфункция сфинктера Одди.

К функциональным расстройствам органов пищеварения относятся различные устойчивые комбинации хронических или рецидивирующих гастроинтестинальных симптомов, не объяснимых на сегодняшний день структурной, органической или известной биохимической патологией.

Согласно рекомендациям Римского консенсуса III (2006 г.) к функциональным расстройствам кишечника и билиарного тракта относят [1]:

I. Функциональные кишечные нарушения:

- синдром раздраженного кишечника (СРК);
- функциональный запор;
- функциональная диарея;
- функциональный метеоризм;
- функциональные абдоминальные боли.

II. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта:

- дисфункция желчных путей;
- дисфункция сфинктера Одди.

По характеру моторных расстройств билиарного тракта их подразделяют на гиперфункциональные и гиподисфункциональные.

Общими клиническими проявлениями при разных формах функциональных расстройств желчевыводящей системы и кишечника являются: абдоминальные боли, метеоризм, изменение частоты и характера стула.

В регуляции двигательной активности кишечника и билиарной системы принимают участие парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы, обеспечива-

ющие их сбалансированное влияние с последующей передачей импульсов на интрамуральные сплетения.

Сокращение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возникает при стимуляции ацетилхолином мускариновых рецепторов на поверхности мышечной клетки. Это приводит к открытию натриевых каналов и входу Na^+ в клетку. Появившаяся деполяризация клетки, в свою очередь, способствует открытию кальциевых каналов и входу Ca^{2+} в клетку. Увеличившийся внутриклеточный уровень Ca^{2+} способствует фосфорилированию миозина и, соответственно, сокращению мышц. В зависимости от интенсивности сигнала может возникнуть мышечный спазм, который формирует боль.

В свою очередь симпатические импульсы содействуют выходу K^+ из клетки и Ca^{2+} из кальциевого депо, закрытию кальциевых каналов и расслаблению мышцы [2, 3].

Таким образом, учитывая тот факт, что в формировании боли при билиарной дисфункции и функциональных расстройствах кишечника лежит чрезмерное сокращение гладкой мускулатуры, в купировании их основное место должны занимать антиспазматические средства.

В настоящее время для купирования боли используют релаксанты гладкой мускулатуры, которые включают в себя следующие группы:

1. Миотропные спазмолитики:

- блокаторы ионных каналов:
 - селективные блокаторы кальциевых каналов (Дицетел);
 - блокаторы натриевых каналов: мебеверин (Мебеверина гидрохлорид, Дюспаталин);

- ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (дротаверин (Но-шпа), папаверин);
- нитраты (донаторы окиси азота):
 - изосорбида динитрат;
 - нитроглицерин;
 - натрия нитропруссид.

2. Нейротропные спазмолитики (блокируют процесс передачи нервных импульсов в вегетативных ганглиях и нервных окончаниях, стимулирующих гладкомышечные клетки):

- природные (атропин, гиосцинамин, препараты красавки, платифиллин, скополамин);
- синтетические и полусинтетические центральные (адифенин, апрофен, Апрофен, циклозил);
- полусинтетические периферические (гиосцина бутилбромид — Бускопан).

3. Прокинетики — группа препаратов, нормализующих моторную активность ЖКТ; усиливают пропульсивную активность верхних отделов ЖКТ за счет антагонизма с дофаминовыми рецепторами (метоклопроламид, домперидон (Мотилиум) и итроприд (Ганатон), который помимо блокады дофаминовых рецепторов ингибирует активность холинэстеразы, подавляя разрушение ацетилхолина, расширяя зону регуляции).

4. Универсальные модуляторы моторики ЖКТ (блокаторы μ -, δ -рецепторов и активаторы κ -рецепторов) — тримебутин (Тримедат).

Таким образом, в основе функциональных расстройств ЖКТ лежат расстройства моторики, а представленная выше группа препаратов так или иначе влияет на тонико-перистальтическую активность, причем спектр этих влияний очень разнообразный и нередко, используя их, мы сталкиваемся

Таблица 1

Выраженность и зона распространения спазмолитического эффекта

	Но-шпа	Папаверин	Гиосцина бутилбромид	Мебеверин	Дицетел	Дицикловерин	Гимекромон	Тримебутин
Желудок	+++	+	++	—	+	—	—	+
Желчевыводящие пути	+++	+	++	++	++	++	++	+
Сфинктер Одди	+++	+	++	+	++	+	++++	+
Кишечник	+++	++	+	+++	++	++	—	+++
Мочевыводящие пути	+++	+	+/-	—	+/-	+/-	—	—
Матка	++	+	—	—	—	—	—	—
Сосуды	+	++	—	—	—	—	—	—

с эффектами, нежелательными в данной конкретной ситуации. Так, нейротропные спазмолитики имеют широкий спектр «побочных» эффектов, ограничивающих их длительное применение, а у отдельных категорий больных их применение вообще нецелесообразно. Основным недостатком миотропных спазмолитиков являются отсутствие селективности и возможность развития гипомоторной дискинезии и гипотонии всего сфинктерного аппарата ЖКТ [4].

Подводя итог всего вышеизложенного, можно констатировать, что на сегодняшний день мы располагаем большим арсеналом препаратов, действующих на разные патогенетические звенья спазма гладкой мускулатуры, формирующие боль. Наша задача состоит в том, чтобы выбрать наиболее адекватный спазмолитик, свести к минимуму побочные эффекты, максимально быстро купировать боль, ограничить, не допустить ее возврата.

Почему боль является главным проявлением, определяющим выбор препарата? Потому что она нередко является единственным симптомом, свидетельствующим о функциональном расстройстве, а остальные проявления требуют доказательного обследования.

Как же выбрать наиболее рациональный препарат для лечения? Мы предлагаем следующий алгоритм выбора препарата:

- I. В зависимости от степени выраженности и зоны распространения спазмолитического эффекта (табл. 1).
- II. В зависимости от сочетания зон спазма:
 - а) желудок + мочеполовая сфера;
 - б) пищевод, желудок + кишечник;
 - в) пищевод + мочевого пузыря;
 - г) желчевыводящие пути + мочеточники (почки);
 - д) желчевыводящие пути;
 - е) кишечник (без определенной локализации);
 - ж) кишечник (правые отделы);



Рис. Алгоритм диагностики при функциональных расстройствах органов ЖКТ

- з) кишечник + сфинктер Одди;
 - и) «спастическая дискинезия» + патология предстательной железы;
 - к) спастическая дискинезия + пожилой и старческий возраст.
 - III. В зависимости от интенсивности боли (острая — парентеральный вариант введения препарата).
 - IV. В зависимости от возраста.
 - V. В зависимости от издержек использования спазмолитиков:
 - а) «стирание» симптоматики;
 - б) распространение зон действия;
 - в) отрицательные эффекты при сочетании с другими фармпрепаратами;
 - г) вариант исходного состояния вегетативной нервной системы.
- Предложенный алгоритм выбора препарата не является догмой — он только показывает ориентиры, которые помогают в выборе. Выбрав и начав лечение, мы оцениваем эффективность:
- при достаточном эффекте мы продолжаем лечение;

- при наличии эффекта, но его недостаточности мы изменяем дозу, достигнув эффекта, продолжаем лечение;
- при отсутствии достаточного эффекта и максимальных дозах приступаем к сочетанному лечению (другая группа препаратов, их сочетание, комбинированный вариант лечения).

Но главным в лечении является диагностика «клинической ситуации», которая позволяет говорить либо об органической патологии и вторичном характере функциональных расстройств, либо о функциональной патологии (рис.).

Таким образом, диагностика функциональной патологии на сегодняшний день является диагностикой исключения органической патологии. Установив это, мы оцениваем характер функциональных расстройств и определяем комплекс расстройств в целом.

Мы решили представить результаты лечения 60 больных препаратом Дицетел: 30 из них страдали синдромом раздра-

Таблица 2

Характеристика диспепсического синдрома и характер стула у больных разных групп			
Параметр	ГДЖП	ДСО	ГрДЖП
Чувство горечи во рту	5	4	2
Изжога	2	2	0
Отрыжка	5	3	1
Тошнота	4	3	5
Чувство быстрого насыщения	3	1	3
Метеоризм	4	4	3
Тяжесть в правом подреберье	7	5	5
Стул:			
• нормальная частота	7	2	7
• запоры	3	1	2
• диарея	0	4	1
• неустойчивый стул	0	2	0
ГДЖП — гипокинетическая дискинезия желчного пузыря; ДСО — дисфункция сфинктера Одди 3-го типа; ГрДЖП — гиперкинетическая дискинезия желчного пузыря.			

женного кишечника (по 10 — вариант с запором, вариант с диареей, болями и вздутием живота). Возраст больных от 18 до 60 лет; преобладали женщины — 2:1. Диарейный синдром характеризовали отсутствием диареи ночью; позывы к стулу возникали утром, после завтрака, стулу предшествовали боли «спастического» характера, которые проходили после стула. Запоры носили постоянный характер (у 8), у 2 больных — периодический. Вариант СРК с болями и вздутием у 7 больных носил постоянный характер, у 3 — характер приступообразного вздутия.

Исследование исключало органическую патологию (ирригоскопия, колоноскопия). Контролем за моторикой являлась: электромиография, «карболовая проба» в динамике. Лечение Дицетелом проводили на протяжении 4 недель в суточной дозе 150 мг. Если эффект оценивали как недостаточный, доза могла быть увеличена до 300 мг/сутки; если не удавалось справиться с диареей, то лечение дополнялось Смектой; если не удавалось справиться с запором, то назначали Форлак. Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических симптомов, по скорости и полноте купирования болей.

Результаты лечения

На фоне проводимой терапии Дицетелом в течение 2 недель общая эффективность составила 63% (при этом боли купированы полностью у всех больных). Запоры, в основном, были купированы на дозе 150 мг/сутки — у 77% больных, у 5 больных потребовалось увеличение дозы Дицетела до 300 мг/сутки и у одного больного потребовалось назначение Форлакса. При варианте с диареей

эффект составил 74%, у 5 больных (15%) потребовалось назначение Смекты, хотя общее количество послаблений уменьшилось до 1–2 раз в сутки; у 1 больного исчезли императивные позывы, хотя утренний (жидкий, полуоформленный) стул сохранился. При изучении «карболовой пробы» было зарегистрировано удлинение времени пассажа по кишечнику с 14,3 часа до 18,1 часа. В группе больных с болями и метеоризмом в течение первых двух недель лечения достигнуто уменьшение степени вздутия и болей у 63% больных и только увеличение дозы Дицетела до 300 мг/сутки привело к регрессии симптоматики у 83% больных; 17% больных нуждались в лекарственной коррекции дисбиоза, и только после этого был достигнут полный эффект у 87% больных (4 больных сохранили умеренную степень вздутия живота, постоянную или приступообразную).

Таким образом, использование Дицетела для лечения больных СРК (разные варианты) в дозе 150 мг/сутки оказалось эффективным у 63% больных, увеличение дозы препарата до 300 мг/сутки позволило добиться эффекта в целом у 77% больных; у 17% больных потребовался сочетанный вариант лечения (Смекта у больных с послаблением; Форлак — у больных с запором и Бактисубтил — у больных с вздутием и болями).

У 2 больных (6%) достаточный эффект получен не был, и мы рассмотрели их в плане более сложного генеза функциональных расстройств, хотя боли значительно уменьшились.

Вторую группу составили 30 больных в возрасте от 20 до 74 лет с различными дискинезиями желчевыводящих путей.

10 больных имели гипокинетическую дискинезию желчного пузыря (ГДЖП), 10 — дисфункцию сфинктера Одди 3-го типа (ДСО), 10 — гиперкинетическую дискинезию желчного пузыря (ГрДЖП). Средний возраст больных составил 54,6 года. Мужчин было — 3, женщин — 27.

Все пациенты предъявляли жалобы на боли различного характера, диспепсические проявления и кишечные расстройства. Боли локализовывались, в основном, в правом подреберье, не иррадиировали, провоцировались едой, интенсивность была умеренной.

Результаты изучения диспепсического синдрома и характер стула представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, диспепсические проявления регистрировались у 70% больных (с разной частотой в разных группах, максимально у больных с гипокинезией желчного пузыря и ДСО) и практически у половины больных фиксировались те или иные нарушения стула.

Рандомизированные в группы больные получали монотерапию Дицетелом в суточной дозе 50 мг × 3 раза. Общая продолжительность лечения составила 20 дней.

Результаты лечения

- Положительная динамика в отношении болевого синдрома отмечена у 83% больных (у 17% — боли уменьшились, но полностью не прошли); при этом у больных с ГДЖП и ГрДЖП — в среднем к 5-му дню, а у больных с ДСО — к 10-му дню.
- Диспепсический синдром:
 - тошнота купировалась к 4-му дню у больных ДСО; к 5–6 дням у больных с ГрДЖП; — к 7-му дню у больных с ГДЖП;
 - метеоризм — полностью купирован к 7–8 дню у 7 больных, у 4 больных сохранился в степени малой выраженности и только после еды.

В целом положительный эффект в отношении диспепсического синдрома достигнут у 80% больных.

Нормализация работы кишечника и при запорах (6 больных), и при поносах (5 больных) наступила к 10–14 дню лечения у всех больных.

Среди побочных эффектов — у 2 пациентов наблюдали усиление болей в верхних отделах живота — в одном случае в начале лечения, а в другом на 6–9 дни лечения, что послужило причиной отмены препарата.

Таким образом, положительный эффект в отношении болевого синдрома

получен в 83% случаев, диспепсического — в 80% случаев и синдрома кишечной дисфункции — в 100% случаев.

Было оценено также влияние Дигестела на состояние желчного пузыря, при этом отмечено преимущественное влияние препарата на гипертонус желчного пузыря и восстановление нормокинезии у 80% больных, что, по всей вероятности, связано с восстановлением градиента давления и нормализацией опорожнения желчного пузыря в связи с этим.

При оценке влияния Дигестела на функциональную патологию кишечника (СРК) и дискинезию желчевыводящих путей на основании проводимого исследования следует отметить эффект у 80% больных. Это хороший показатель, при этом фиксируется небольшое количество «побочных» эффектов, что связано, по всей вероятности, с селективным эффектом его действия, реализующимся только на уровне кишечника. Недостаточность эффекта у отдельной категории больных может быть усилена дозой (максимальные дозы не использовались) или сочетанным вариантом лечения на отдельные симптомы кишечной диспепсии.

Отсутствие эффекта у небольшой части больных (6–10%) связано, ско-

рее всего, с нарушением других регулирующих систем (опиодных, вегетативной нервной системы, гормональной системы), которые подлежат использованию в случаях неуспеха лечения.

Заключение

В настоящем сообщении представлены данные о функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящих путей, а также лекарственные препараты, влияющие на тонус и сократительную способность ЖКТ. На основании собственных данных предложен алгоритм выбора препарата, влияющего на дисфункциональные расстройства и результаты лечения больных с разными вариантами СРК и дисфункциональными расстройствами желчевыводящих путей (всего 60 больных). В лечении использован представитель миотропных спазмолитиков — селективный блокатор кальциевых каналов Дигестел. Показана высокая эффективность препарата в лечении (83% — эффективность в лечении СРК и 80% — в лечении функциональных расстройств желчевыводящих путей).

Селективность препарата обеспечила небольшое количество побочных

эффектов (3,3%). В отношении дисфункции кишечника препарат обладает прямым спазмолитическим эффектом, в отношении дисфункции желчевыводящих путей — преимущественно прямым эффектом, связанным с уменьшением внутрипросветного давления в кишечнике, восстановлением градиента давления и пассажа желчи. Препарат может быть рекомендован для лечения указанных расстройств. ■

Литература

1. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1377–1390.
2. McCallum R. W. The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract. In: *Calcium antagonism & Gastrointestinal motility* // *Experta Medica*. 1989, p. 28–31.
3. Wesdorp I. C. E. The central role of Ca^{++} as mediator of gastrointestinal motility. In: *Calcium antagonism & Gastrointestinal motility* // *Experta Medica*. 1989, p. 20–27.
4. Махов В. М., Ромасенко Л. В., Турко Т. В. Коморбидность дисфункциональных расстройств органов пищеварения // *РМЖ*. 2007, т. 9, № 2, с. 37–41.



ХІХ КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ («Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей») Москва, 13-15 марта 2012 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2012 года в Москве состоится очередной Конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На Конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей. Участие в Конгрессе и публикация тезисов бесплатные!

Специальные темы: «Паразитарная патология в практике педиатра-гастроэнтеролога», «Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии».

В рамках Конгресса будет проходить цикл лекций, посвященный актуальным проблемам современной педиатрии — «Таболинские чтения».

Текущую информацию о Конгрессе Вы можете найти на сайте www.gastroportal.ru

Начало заседаний в 9-00

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.

Место проведения Конгресса: Москва, Центральный Дом Предпринимателя (бывший кинотеатр «Новороссийск»), ул. Покровка, дом 47/24. Ближайшие станции метро: «Красные ворота» и «Курская».

Все вопросы по поводу участия можно согласовать по телефону (495) 936-94-74 и e-mail: rdcb2000@gmail.com (проф. Бельмер Сергей Викторович) или по телефону (495) 487-46-81 и по e-mail: gastropedclin@gmail.com (проф. Хавкин Анатолий Ильич).

Почтовый адрес: 119517 Россия Москва, Ленинский проспект, 117. Российская детская клиническая больница. Кафедра детских болезней N2 РГМУ. Проф. С.В. Бельмеру.

Реклама

Синдром раздраженного кишечника: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

С. В. Бельмер, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Коваленко, кандидат медицинских наук

Т. В. Гасилина, кандидат медицинских наук

А. Н. Акопян

Н. М. Наринская

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

Ключевые слова: функциональные нарушения органов пищеварения, синдром раздраженного кишечника, абдоминальный дискомфорт, функциональные расстройства, висцеральная гиперчувствительность, пищевая аллергия, моторика кишечника, прокинетики, спазмолитики, пребиотики, пробиотики.

Существенное нарастание частоты функциональных нарушений органов пищеварения как у взрослых, так у детей в значительной степени способствовало поиску новых подходов к лечению данной группы заболеваний.

Согласно общепринятому определению (по D.A. Drossman, 1994) под функциональными нарушениями органов пищеварения подразумевают разнообразную комбинацию гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений. В то же время сущностью функциональных нарушений является то, что в их основе лежит нарушение регуляции функций того или иного органа, а не первичная патология органа-мишени.

Среди многочисленных форм функциональных нарушений особое внимание на протяжении многих десятилетий привлекает синдром раздраженного кишечника (СРК), который характеризуется приступами абдоминального дискомфорта или болей в животе, проходящими после дефекации, связанными с изменением характера стула или его частоты, без признаков воспалительных, метаболических, анатомических или неопластических нарушений и процессов, которые могли бы объяснить данную симптоматику (Римские критерии III, 2006). Дополнительными симптомами могут быть затруднение акта дефекации или ощущение неполного

опорожнения прямой кишки, обильное выделение слизи, урчание или вздутие живота.

Согласно Римским критериям клиническими признаками, говорящими в пользу СРК, также являются изменчивость и многообразие жалоб, отсутствие прогрессирования, нормальный вес и общий вид ребенка, усиление жалоб при стрессе, отсутствие симптомов ночью, связь с другими функциональными расстройствами. Нередко боли возникают перед дефекацией и проходят после нее. В определенной степени спорным является указанное отсутствие прогрессирования, т.к. со временем на фоне СРК может формироваться хронический колит. Важным критерием является также то, что абдоминальные боли или ощущение дискомфорта наблюдаются, по крайней мере, в течение 3 дней каждого месяца за последние 3 месяца.

В зависимости от доли времени, в течение которого наблюдаются изменения стула того или иного характера (запор или диарея), СРК подразделяются на СРК с запором (IBS-C, СРК-З), СРК с диареей (IBS-D, СРК-Д), смешанный СРК (IBS-M, СРК-См) и недифференцированный СРК (IBS-U, СРК-Н).

Лечение любого заболевания в идеальном случае должно исходить из знания его этиологии и патогенеза. К сожалению, многие стороны патогенеза функциональных нарушений, включая СРК, остаются недостаточно изученными. Тем не менее, имеющиеся данные позволяют достаточно целенаправленно подходить к вопросам его терапии.

Традиционно причину функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта усматривают в нарушениях нейрогуморальной регуляции моторики органов пищеварения, связанных с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной чувствительностью. В последние годы к этим ключевым позициям прибавились новые, значение которых широко обсуждается. К таким механизмам, в частности, относится воспаление.

Выявление воспалительного процесса при СРК может вызвать некоторое недоумение, т.к. его наличие, по сути, противоречит самому понятию функционального заболевания. Однако его развитие при СРК может быть вполне закономерным. С одной стороны, воспаление может быть вторичным, т.е. последствием нарушений моторики, приводящих к изменению состава внутренней среды в просвете кишки и повреждению слизистой оболочки. С другой стороны, оно все-таки может входить в структуру самого заболевания, обнаруживая при этом черты, отличающие его от других воспалительных заболеваний кишечника. Такой особенностью является преобладание в клеточном инфильтрате тучных клеток, преимущественно в зоне нервных окончаний. Данный феномен получил в англоязычной научной литературе обозначение, которое можно перевести как «воспаление в слизистой оболочке низкой степени активности» (Low-grade mucosal inflammation). Увеличение числа тучных клеток у больных СРК в тонкой и толстой кишке было выявлено во мно-

гих исследованиях [1–6], а в одном из них было показано также повышение степени их дегрануляции [4].

Тучные клетки тесно соприкасаются с нервными окончаниями и могут взаимодействовать с ними мембранными образованиями [7], а медиаторы тучных клеток (гистамин, триптаза, простагландины и др.) могут влиять на моторику желудочно-кишечного тракта [8]. Однако особенно важно то, что это воспаление может приводить к развитию висцеральной гиперчувствительности — важного субстрата СРК [9]. И действительно, в отдельных исследованиях была установлена корреляция между степенью инфильтрации тучными клетками слизистой оболочки и характером клинических проявлений, а также с характером психоэмоциональных нарушений [1, 2, 6, 10]. Более того, в уникальном рандомизированном контролируемом исследовании был показан эффект применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты при СРК, коррелирующий с уменьшением выраженности клеточной инфильтрации в слизистой оболочке толстой кишки [11].

Рассматриваемый воспалительный процесс может быть последствием инфекционного процесса (острой кишечной инфекции при т. н. постинфекционном СРК), но также быть обусловленным изменениями в составе микрофлоры кишечника, нейрогуморальными механизмами (в т. ч. стрессом) или пищевой аллергией. Установленными причинами развития постинфекционного СРК являются инфекции *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* и, возможно, некоторые вирусы [12].

Интересны, но неоднозначны взаимоотношения СРК и пищевой аллергии. Тучные клетки несут на своей поверхности высокоаффинные рецепторы к IgE [13], а их дегрануляция может обуславливать симптоматику СРК. Действительно, у пациентов с пищевой аллергией наблюдается сходная с СРК клиническая картина [14] и аналогичная клиническая картина наблюдается при системном мастоцитозе [15]. При этом препараты, стабилизирующие мембраны тучных клеток, как хромгликат натрия, положительно влияют на симптоматику при СРК [16]. В исследовании G. Mekkel и соавт. было показано, что частота IgE-опосредованных реакций при СРК составляет около 34,5%. Среди наиболее значимых аллергенов можно выделить белки молока, сои, томаты, арахис, яичный белок [17]. Вместе с тем при СРК достаточно часто

обнаруживаются реакции непереносимости различных нутриентов, не опосредованные IgE. Клиницисту хорошо известна распространенная ситуация, когда сложно понять, что первично — СРК или пищевая непереносимость. У больного с пищевой аллергией, проявляющейся атопическим дерматитом или/и бронхиальной астмой, нередко наблюдается сходная с СРК картина. Является ли она проявлением гастроинтестинальной аллергии, дополняющей кожные и респираторные симптомы, или это СРК? Далеко не всегда на этот вопрос можно однозначно ответить, не прибегая к специальным методам исследования. При этом имеющиеся данные указывают на некоторую общность эффекторных механизмов при обоих заболеваниях. Результаты же исследований, касающихся взаимосвязи пищевой аллергии и СРК, достаточно противоречивы, и требуется дальнейшая проработка данной проблемы.

Взаимодействия между центральной нервной системой и кишечником сложны и до конца не изучены. Хорошо известно, что вегетативные расстройства существенным образом влияют на моторику желудочно-кишечного тракта, нередко опосредуя влияния психоэмоциональной сферы. Стрессы, психические расстройства, психологические отклонения в значительной степени определяют состояние органов пищеварения, вызывая как функциональные, так и серьезные органические поражения. Вместе с тем нейрогуморальные механизмы контролируют и воспалительные процессы.

В частности, стресс способствует продукции кортизол-рилизинг-гормона, оказывающего влияние на моторику кишечника, что было показано в исследованиях как на животных, так и у человека [18, 19], а также на процессы инфильтрации стенки кишечника тучными клетками в синергизме с другими нейромедиаторами [20]. С другой стороны, из просвета кишечника этому же процессу способствуют пищевые антигены [21], а также кишечная микрофлора, через иммунную систему оказывающая влияние на патологический процесс в кишечной стенке [22].

Таким образом, механизмы развития укладываются в общую структуру, связывающую центральную нервную систему, собственную нервную систему кишечника, воспаление, иммунные реакции и кишечную микрофлору.

Современные представления о патогенезе СРК позволили предло-

жить несколько принципиальных подходов к его лечению, которые целесообразно сочетать в процессе лечения больного.

Первое направление — коррекция психоэмоциональных и вегетативных расстройств. Учитывая ключевое значение этих нарушений в патогенезе функциональных заболеваний органов пищеварения, этому направлению следует всегда уделять особое внимание, привлекая, по возможности, к лечению психолога, невропатолога, психиатра. Спектр как медикаментозных, так и немедикаментозных подходов к решению проблемы весьма широк, и выбор конкретного подхода определяется исходя из индивидуальных особенностей пациента. Среди препаратов, влияющих на психоэмоциональную сферу, при СРК (по данным метаанализа) достоверным положительным эффектом на клинические проявления обладают, в частности, трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина [22].

Второе направление — воздействие на уровне кишечника.

В настоящее время в реальной практике наиболее представлены препараты, оказывающие эффект через различные рецепторы органов желудочно-кишечного тракта и регулирующие таким образом его моторику.

Широкое распространение получили агонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина (серотонина) 4-го подтипа, обладающие значительной фармакологической эффективностью на уровне средних и дистальных отделов кишечника (tegaserod и prucalopride). Широко применявшийся на протяжении многих лет препарат цизаприд в настоящее время снят с производства в связи с выявленными побочными эффектами на проводящую систему сердца. Обобщение значительного числа клинических испытаний препарата следующего поколения тега-серода у взрослых пациентов и подростков с СРК-3 показало, что его применение достоверно приводит к увеличению частоты стула и, в целом, к уменьшению выраженности клинических проявлений заболевания [23]. Однако и этот препарат, хотя и в меньшей степени, обладает потенциальными побочными кардиоваскулярными эффектами. Последующие исследования привели к появлению препарата пруклоприд, характеризующегося достаточно высокой эффективностью и значительно меньшей частотой побочных эффектов в виде болей в области сердца и диареи [24].

Интересные перспективы предполагают также разработка снижающих висцеральную чувствительность антагонистов рецепторов 5-гидрокситриптамина 3-го подтипа (alosetron), особенно для лечения СРК с диареей.

К рассматриваемой группе относятся также селективные антагонисты мускариновых рецепторов (такие как *zamorafenacin* и *darifenacin*) и антагонисты бета3-адренорецепторов (находящийся в стадии разработки SR-58611 A). Новым направлением является применение блокаторов рецепторов холецистокинина (ССКА-рецепторов), обладающих одновременно стимулятором рецепторов мотилина, единственным представителем которых является дошедший на сегодня до этапа клинических испытаний *loxiglumide* (и его правоповорачивающий изомер *dexloxiglumide*). Препарат стимулирует моторику желудка и кишечника, сокращает время транзита по толстой кишке, а также снижает висцеральную чувствительность [25].

Некоторое время назад в качестве прокинетики применялся и эритромицин, хорошо известный препарат из группы макролидов, а также другие 14-членные макролиды. Эритромицин также является агонистом рецепторов мотилина на клетках гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Препарат ускоряет опорожнение желудка и сокращает время транзита по кишечнику. В толстой кишке его влияние в большей степени прослеживается в восходящем отделе, по сравнению с нисходящим отделом.

Еще одно направление — применение просекреторных препаратов, в частности, агониста гуанилат-циклазы C, препарата *Linacotide*, находящегося сейчас в фазе 3 клинических испытаний. Препарат не всасывается в кишечнике и оказывает стимулирующее действие на хлоридные каналы второго типа клеток слизистой оболочки кишечника, что вызывает усиление секреции, увеличение объема и разжижение стула и, как следствие, усиление моторики. Испытания показали его эффективность в плане увеличения частоты дефекаций при СРК-3, уменьшения болевого синдрома, дискомфорта, вздутия живота. Побочным эффектом препарата может быть обусловленная им диарея [26]. Также указывается на возможность рвоты и боли в области сердца [24], однако частота развития этих побочных эффектов относительно невелика [27].

С сожалением, однако, следует отметить, что большинство из перечисленных

выше препаратов или находятся в стадии разработки, или отсутствуют на отечественном рынке и все они не могут применяться в педиатрической практике.

Исключение составляет агонист опиатных рецепторов тримебутин.

Тримебутин (2-(диметиламино)-2-фенилбутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты) был впервые синтезирован Laboratoires Jouveinal (Франция) в 1969 г. На протяжении многих лет он применялся и применяется в различных странах мира для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых.

Тримебутин (Тримедат®) является агонистом периферических опиатных рецепторов трех основных типов (μ , δ , κ), расположенных на гладкомышечных клетках на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Результатом этого является модулирующий эффект тримебутина на моторику пищеварительной системы. Кроме того, он влияет на висцеральную чувствительность органов пищеварения, оказывая умеренное анальгетическое действие, в т. ч. и при СРК. В основе этого эффекта лежит влияние препарата на антиноцицептивную систему организма с повышением порога болевой чувствительности, модификацией оценки боли, снижением чувствительности рецепторов к медиаторам воспаления. Более того, тримебутин обладает местным обезболивающим действием [28, 29]. Тримебутин оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики желудочно-кишечного тракта, повышая секрецию мотилина и снижая уровень гастрина, глюкагона, панкреатического полипептида, инсулина и вазоактивного кишечного пептида [30].

Другими фармакологическими эффектами тримебутина являются снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, ускорение опорожнения желудка. Благодаря действию на различные типы опиатных рецепторов тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника, снижая ее в случае повышения и наоборот, в связи с чем может применяться при всех формах СРК.

При исследовании прокинетики тримебутина на здоровых добровольцах было показано ускорение эвакуации жидкости из желудка на 19% при пероральном приеме в дозе 200 мг в сутки и модулирующее действие на электрическую активность желудочно-кишечного тракта [31, 32]. По данным J. C. Schang и соавт. через один месяц

терапии тримебутином в дозе 300 мг/сут регресс частота стула увеличилась у 86% пациентов с СРК-3 [33]. Тримебутин в дозе 400 мг при внутривенном введении был эффективен при послеоперационном парезе кишечника и сокращал время восстановления моторики кишечника у пациентов, перенесших операцию на брюшной полости [34]. При СРК с диареей тримебутин устраняет повышенную моторику кишечника, ускоряет транзит по кишечнику в случае запора, снижает висцеральную гиперчувствительность, оказывает спазмолитический эффект [30, 35].

Накоплен значительный опыт применения тримебутина в педиатрической практике. Так, в открытом исследовании C. Dupont и соавт. был показан достоверный положительный эффект применения тримебутина у детей с функциональными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта [36].

Тримебутин выпускается в форме таблеток по 200 мг с одной риской и 100 мг с двумя рисками. Детям в возрасте до 6 мес препарат назначается по 12,5 мг 2–3 раза в сутки, в возрасте от 6 мес до одного года — по 25 мг 2 раза в сутки, в возрасте 1–5 лет — по 25 мг 3 раза в сутки, в возрасте старше 5 лет — по 50 мг 3 раза в сутки, детям в возрасте старше 14 лет и взрослым — по 100–200 мг 3 раза в сутки.

В проведенном нами исследовании мы предполагали изучить влияние препарата тримебутин (Тримедат®) на электрическую активность различных отделов желудочно-кишечного тракта при функциональных нарушениях в детском возрасте. Тримедат® применялся нами в составе комплексной терапии у 23 детей (средний возраст — 10,6 года) с функциональными нарушениями органов пищеварения. На фоне приема препарата Тримедат® наблюдалась разнонаправленная динамика электромиографических показателей в зависимости от исходного состояния моторики, приводящая к ее восстановлению, что подтверждает модулирующее (регулирующее) действие препарата. При этом Тримедат® оказывал влияние как на собственно активность миоцитов, так и на активность водителей ритма [37].

Для лечения СРК также применяются препараты, обладающие спазмолитическим действием, включая блокаторы K^+ - и Na^+ -каналов (например, мебеверин), селективные ингибиторы кальциевых каналов (например, пинаверия бромид) и многие другие. Метаанализ эффективности спазмолитиков при СРК

показал их достоверное положительное влияние на уменьшение болей в животе и общую выраженность клинических проявлений [38].

В значительном числе случаев при СРК выявляются нарушения микробиотоза, которые могут прямо или опосредованно оказывать влияние на моторику кишечника, во-первых, изменяя характер метаболических процессов в его просвете, а во-вторых, способствуя низкоактивному воспалительному процессу в слизистой оболочке кишки. В связи с этим применение препаратов, влияющих на кишечную микрофлору, может быть патогенетически оправданным. Среди антибиотиков в настоящее время наиболее признанным в этой области применения является рифаксимин. Метаанализ установил значительную его эффективность, по сравнению с плацебо, для купирования симптомов СРК. Побочные эффекты наблюдаются относительно редко в виде болей в области сердца, рвоты, диареи и болей в животе. Наиболее серьезные из них наблюдаются менее чем в 1% случаев, и их частота не отличается от таковой в случае применения плацебо [39].

Достоверными эффектами, показанными в метаанализах, обладают пре- и пробиотики, положительно влияющие на общую симптоматику при СРК, абдоминальные боли и вздутие живота [40, 41]. Показано также, что пищевые волокна эффективны для лечения запоров, однако мало влияют на болевую симптоматику при СРК [42]. При запорах в педиатрической практике также широко применяются препараты лактулозы (например, Дюфалак), обладающие не только слабительным, но выраженным пребиотическим действием. Перспективным может быть применение комбинированных средств, содержащих пребиотик и масляную кислоту, в качестве ключевого метаболита кишечной микрофлоры, необходимого для нормальной функции толстой кишки (например, Закофальк). Это направление требует дальнейшей разработки.

Таким образом, арсенал медикаментозной терапии СРК достаточно разнообразен. Он включает в себя прокинетики (тримебутин в педиатрической практике), спазмолитики, слабительные средства пребиотического действия, пре- и пробиотики, а в отдельных случаях

и антибиотики. Дальнейшие работы в этом направлении, несомненно, расширят наши представления о патогенезе СРК и дадут новые средства для эффективного его лечения. ■

Литература

1. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A. M., Santini D., Cogliandro R. F., De Giorgio R., Stanghellini V., Corinaldesi R., Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms // *Am J Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. P. 392–400.
2. Piche T., Saint-Paul M. C., Dainese R., Marine-Barjoan E., Iannelli A., Montoya M. L., Peyron J. F., Czerucka D., Cherikh F., Filippi J., Tran A., Hebuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome // *Gut.* 2008. Vol. 57. P. 468–473.
3. Walker M. M., Talley N. J., Prabhakar M., Pennaneach C. J., Aro P., Ronkainen J., Storskrubb T., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Agreus L. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009. Vol. 29. P. 765–773.
4. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R.,

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ? ТРИМЕДАТ®!

- Эффективное лечение болей, тяжести, запоров, вздутия живота
- Быстрое действие
- Отличная переносимость



Мой ласковый и нежный доктор



Реклама

ОАО «Валента Фармацевтика»
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, 18, стр. 2
тел.: +7 (495) 933-60-80, факс: +7 (495) 933-60-81
www.valentapharm.com
www.trimedat.ru

VALENTA

ОАО «Валента Фармацевтика»

- Cremon C., Cottrell G. S., Santini D., Pasquinelli G., Morselli-Labate A. M., Grady E. F., Bunnett N. W., Collins S. M., Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. P. 693–702.
5. Guilarde M., Santos J., de Torres I., Alonso C., Vicario M., Ramos L., Martinez C., Casellas F., Saperas E., Malagelada J. R. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum // *Gut*. 2007. Vol. 56. P. 203–209.
6. Lee K. J., Kim Y. B., Kim J. H., Kwon H. C., Kim D. K., Cho S. W. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors // *J Gastroenterol Hepatol*. 2008. Vol. 23. P. 1689–1694.
7. Shanahan F., Denburg J. A., Fox J., Bienenstock J., Befus D. Mast cell heterogeneity: effects of neuroenteric peptides on histamine release // *J. Immunol*. 1985. Vol. 135. P. 1331–1337.
8. Gao C., Liu S., Hu H. Z., Gao N., Kim G. Y., Xia Y., Wood J. D. Serine proteases excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine // *Gastroenterology*. 2002; 123: 1554–1564.
9. Spiller R. C. Overlap between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease // *Dig Dis*. 2009. Vol. 27. Suppl 1. P. 48–54.
10. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G., Trevisani M., Campi B., Geppetti P., Tonini M., Bunnett N. W., Grundy D., Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 26–37.
11. Corinaldesi R., Stanghellini V., Cremon C., Gargano L., Cogliandro R. F., De Giorgio R., Bartsaghi G., Canovi B., Barbara G. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009. Vol. 30. P. 245–252.
12. De Giorgio R., Barbara G. Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? // *Curr Gastroenterol Rep*. 2008. Vol. 10. P. 385–390.
13. Ohman L., Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010. Vol. 7. P. 163–173.
14. Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010. Vol. 7. P. 380–400.
15. Valent P. Systemic mastocytosis // *Cancer Treat Res*. 2008. Vol. 142. P. 399–419.
16. Klooker T. K., Braak B., Koopman K. E., Welting O., Wouters M. M., van der Heide S., Schemann M., Bischoff S. C., van den Wijngaard R. M., Boeckstaens G. E. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *Gut*. 2010. Vol. 59. P. 1213–1221.
17. Mekkel G., Barta Z., Röss Z., Gyimesi E., Sipka S., Zeher M. Increased IgE-type antibody response to food allergens in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases // *Orv Hetil*. 2005. Vol. 146. № 17. P. 797–802.
18. Bradesi S., Eutamene H., Garcia-Villar R., Fioramonti J., Bueno L. Acute and chronic stress differently affect visceral sensitivity to rectal distension in female rats // *Neurogastroenterol Motil*. 2002. Vol. 14. P. 75–82.
19. Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal Philpott H., Gibson P., Thien F. Irritable bowel syndrome — An inflammatory disease involving mast cells // *Asia Pac Allergy*. 2011; 1: 36–42. Inflammation // *J Gastroenterol*. 2007. Vol. 42 Suppl. 17. P. 48–51.
20. Keita A. V., Soderholm J. D. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors // *Neurogastroenterol Motil*. 2010. Vol. 22. P. 718–733.
21. Tobin M. C., Moparty B., Farhadi A., DeMeo M. T., Bansal P. J., Keshavarzian A. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations // *Ann Allergy Asthma Immun*. 2008. Vol. 100. P. 49–53.
22. Ruepert L., Quarero A. O., de Wit N. J., van der Heijden G. J., Rubin G., Muris J. W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. Aug 10 (8): CD003460.
23. Evans B. W., Clark W. K., Moore D. J., Whorwell P. J. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation // *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. Oct 17 (4): CD003960.
24. Gale J. D. The use of novel promotility and prosecretory agents for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation // *Adv Ther*. 2009. Vol. 26. № 5. P. 519–530.
25. Scarpignato C., Pelosini I. Management of irritable bowel syndrome: novel approaches to the pharmacology of gut motility // *Can J Gastroenterol*. 1999. Vol. 13 Suppl. A: 50 A–65 A.
26. Wensel T. M., Luthin D. R. Linaclotide: A Novel Approach to the Treatment of Irritable Bowel Syndrome // *Ann Pharmacother*. 2011. Nov 1. [Epub ahead of print].
27. Lembo A. J., Kurtz C. B., Macdougall J. E., Lavins B. J., Currie M. G., Fitch D. A., Jęgłinski B. I., Johnston J. M. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138. № 3. P. 886–895.e1. Epub 2010 Jan 4.
28. Schang J. C., Devroede G., Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection // *Dis Colon Rectum*. 1993. Vol. 36. № 4. P. 330–336.
29. Roman F. J., Lanet S., Hamon J. et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine // *J Pharmacol Exp Ther*. 1999. Vol. 289. N3. P. 1391–1397.
30. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // *J Int Med Res*. 1997. Vol. 25. № 5. P. 225–246.
31. Taniyama K., Sano I., Nakayama S. et al. Dual effect of trimebutine on contractility of the guinea pig ileum via the opioid receptors // *Gastroenterology*. 1991. Vol. 101. № 6. P. 1579–1587.
32. Grandjouan S., Chaussade S., Couturier D. et al. A comparison of metoclopramide and trimebutine on small bowel motility in humans // *Aliment Pharmacol Ther*. 1989. Vol. 3. № 4. P. 387–393.
33. Schang J. C., Muller J., Rico E., Grenier J. F. Accelerator effects of Debridat (trimebutine) on duodenal transit // *Med Chir Dig*. 1982. Vol. 11. № 5. P. 371–374.
34. Walters J. M., Crean P., McCarthy C. F. Trimebutine, a new antispasmodic in the treatment of dyspepsia // *Ir Med J*. 1980. Vol. 73. № 10. P. 380–381.
35. Kountouras J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome // *Hepatogastroenterology*. 2002. Vol. 49. № 43. P. 193–197.
36. Dupont C. Effect du Trimebutine dans les colopathies fonctionnelles de l'enfant // *Medicine Enfance*. 1982. Vol. 2. P. 6.
37. Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Коваленко А. А., Карпина Л. М. Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей // *Вопросы детской диетологии*. 2011. № 2. С. 10–14.
38. Ruepert L., Quarero A. O., de Wit N. J., van der Heijden G. J., Rubin G., Muris J. W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. Aug 10; (8): CD003460.
39. Menees S. B., Maneeratannaporn M., Kim H. M., Chey W. D. The Efficacy and Safety of Rifaximin for the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Gastroenterol*. 2011. Nov 1. [Epub ahead of print.]
40. Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011. Vol. 14. № 6. P. 581–587.
41. Nikfar S., Rahimi R., Rahimi F., Derakhshani S., Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Dis Colon Rectum*. 2008. Vol. 51. P. 1775–1780.
42. Bijkerk C. J., Muris J. W., Knottnerus J. A., Hoes A. W., de Wit N. J. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther*. 2004. Vol. 19. P. 245–251.



Теоретические и клинические аспекты тромбоцитопении новорожденных

Н. М. Судакова*, доктор медицинских наук, профессор

Н. И. Гревцева**

О. М. Зубов**

О. В. Лазарева**

* Белгородский государственный университет, **МУЗ «Городская детская больница», Белгород

Ключевые слова: тромбоцитопения, новорожденный, изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, диагностический поиск, геморрагический синдром, лабораторная диагностика, тромбоконцентрат, иммуноглобулин человека нормальный.

К тромбоцитопениям относят состояния, при котором количество тромбоцитов периферической крови составляет менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Это довольно частый гематологический синдром в неонатальном периоде. У 1–5% детей тромбоцитопения регистрируется при рождении, но только у 0,1–0,5% новорожденных она является тяжелой (количество тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$) [1, 2]. Примерно в половине случаев тромбоцитопения проявляется геморрагическим синдромом.

Причины тромбоцитопений у новорожденных весьма вариабельны [3]. Это могут быть первичные тромбоцитопении, в основе которых, как правило, лежат иммунопатологические процессы. Вторичные (симптоматические) тромбоцитопе-

нии возникают на фоне различных состояний, среди которых чаще вирусные или бактериальные инфекции, тяжелые гипоксические проявления, иммунодефицитные состояния, синдром внутрисосудистого свертывания крови и др. Все формы тромбоцитопенической пурпуры по механизму возникновения являются приобретенными, даже в случаях рождения ребенка с клинической картиной тромбоцитопенической пурпуры.

Механизмы развития тромбоцитопений в неонатальном периоде различны. Среди них выделяют:

1. Повышенное разрушение тромбоцитов — в результате иммунных процессов:

а) изоиммунная (аллоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура. Развитие данного заболевания схоже с гемолитической болезнью, однако иммунологический конфликт обусловлен несовместимостью плода и матери по тромбоцитарным анти-

генам (чаще всего по PLAI-антигену, который отсутствует у матери). В sensibilized материнском организме появляются анти-тромбоцитарные антитела, которые, проникая через плаценту, вызывают разрушение тромбоцитов у плода. Изосенсибилизация может быть как при повторной, так и при первой беременности. Встречается с частотой 1 случай на 1000 новорожденных [4];

б) трансиммунная тромбоцитопеническая пурпура развивается у детей, родившихся от матерей, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенией. Это бывает при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, системной красной волчанке, аутоиммунном тиреоидите, синдроме Эванса и др. Аутоантитела матери проникают через плаценту и вызывают разрушение тромбоцитов у плода. Поскольку после рождения ребенка проникновение антител от матери к ребенку прекраща-

ется, то данная форма заболевания имеет благоприятный прогноз.

Механическое разрушение тромбоцитов в результате повышенного их потребления в кавернозных сосудистых образованиях встречается при синдроме Казабаха–Мерритта.

2. Повышенное потребление тромбоцитов при синдроме внутрисосудистого свертывания крови, искусственной вентиляции легких, гемолитико-уремическом синдроме.

3. Недостаточная продукция тромбоцитов — а-, гипомегакариоцитозы. Выделяют исключительно амега-кариоцитарные тромбоцитопении, которые не сочетаются с какими-либо другими видами патологии. Гипомегакариоцитозы — сочетаются или с синдромом отсутствия лучевой кости (ТАР-синдром), или с другими костными и органическими дефектами и дисплазиями. Панцитопении — когда а-, гипомегакариоцитоз сочетается с аплазией других ростков кроветворения, с различными нарушениями пигментации, врожденными аномалиями скелета, глаз, ушей, сердца.

Помимо вышеперечисленных механизмов и форм заболевания выделяют гетероиммунные тромбоцитопении, при которых антитела вырабатываются против чужого антигена, расположенного на поверхности тромбоцитов. Примером чужеродного антигена являются лекарства, вирусы. Также возможно развитие тромбоцитопении в результате изменения антигенной структуры тромбоцитов, под влиянием вирусного воздействия. После выведения лекарства из организма или выздоровления от вирусной инфекции признаки болезни исчезают и больной выздоравливает.

Развитию тромбоцитопении новорожденных способствует и ряд токсических и лекарственных форм, употребляемых беременными женщинами. В их числе — алкоголь, тиазидные препараты, гидралазин, сульфаниламиды, фуразолидон, фенилбутазон, эстрогены, гепаринотерапия и др.

Механизм развития тромбоцитопений при внутриутробных инфекциях довольно сложен и связан с недостаточной продукцией тромбоцитов костным мозгом, угнетением мегакариоцитарного ростка токсинами возбудителя, гиперспленизмом, ДВС-синдромом.

Алгоритм диагностического поиска в случае выявления тромбоцитопении у новорожденного предусматривает:

- 1) сбор анамнестических данных: у матери — наличие аутоиммунной тромбоцитопении (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, синдром Эванса и др.); аномалий плаценты (хориоангиоматоз, отслойка, тромбоз), применения лекарственных препаратов. У новорожденного — преморбидный фон (гипоксические состояния, недоношенность, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), переносимость и т. д.); наличие основного заболевания (внутриутробная инфекция, иммунодефицитные состояния, гигантская гемангиома и т. д.);
- 2) определение характера тромбоцитопении — первичности или вторичности;
- 3) изучение клинических данных: геморрагический синдром в первые дни жизни ребенка в виде кожных проявлений (петехии, экхимозы), кровотечений из микроциркуляторного русла (носовые, десневые и пр.), кровотечения из пуповинного остатка, мелена. Для геморрагического синдрома при тромбоцитопениях характерны спонтанность, несимметричность, полиморфность и полихромность. Локализацию кровоизлияний в склерах и конъюнктиве следует расценивать как прогностически неблагоприятный признак в плане возникновения кровоизлияний в головной мозг. При транзиторной форме геморрагический синдром постепенно идет на спад, поскольку поступление антитромбоцитарных антител к ребенку от матери прекращается и разрушения тромбоцитов не происходит [5]. В случае вторичных тромбоцитопений геморрагии развиваются на фоне основного заболевания, характерным симптомом является гепатоспленомегалия. Выраженность геморрагического синдрома у новорожденных при TORCH-инфекциях зависит не только от возбудителя, но и от гестационного возраста, в котором плод подвергся действию инфекционного агента. Для синдрома Казабаха–Мерритта характерно развитие мелены новорожденных;
- 4) оценку лабораторных показателей. О наличии тромбоцитопении свидетельствует:
 - число тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$

на фоне нормальных других ее показателей;

- увеличение продолжительности кровотечения по Дукке более 4 мин;
- снижение ретракции кровяного сгустка менее 60%;
- гиперплазия мегакриоцитарного ростка (более 54–114 в 1 мкл) в миелограмме;
- отсутствие отклонений в лабораторных тестах, характеризующих коагуляционное звено гемостаза.

Обнаружение антитромбоцитарных антител подтверждает иммунный характер заболевания. Выявление диагностически значимого повышения титра антител к какому-либо возбудителю (цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр, вирусу краснухи, простого герпеса и др.) подтверждает вторичность тромбоцитопении (гетероиммунные формы заболевания).

Только последовательное и тщательное проведение всех этапов диагностического поиска позволяет врачу получить четкое представление о происходящих в организме ребенка процессах и выработать правильную тактику лечения.

Наличие геморрагического синдрома независимо от характера тромбоцитопений (первичный или вторичный) ставит в основу лечебных мероприятий купирование геморрагических проявлений.

При иммунных тромбоцитопениях в случае легкого течения заболевания, сопровождающегося только кожным синдромом. В качестве препаратов выбора служат ангиопротекторы — этамзилат 12,5% раствор по 0,1 мл/кг в/в или в/м 2–4 раза в сутки или по 500 мг 4–6 раз в сутки внутрь. Фармакологическое действие препарата связано с повышением устойчивости капилляров, уменьшением их проницаемости, улучшением микроциркуляции, а также стимуляцией образования фактора свертывания крови III, нормализации адгезии тромбоцитов [6]. Ингибиторы фибринолиза — эпсилон-аминокапроновая кислота в дозе 50 мг/кг в/в капельно один раз в сутки. Ее действие базируется на торможении активирующего влияния стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ на фибринолиз, нейтрализации эффектов калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшении проницаемости капилляров [6]. Подавление иммунопатологического процесса достигается путем примене-

Таблица

Показатели гемограммы ребенка Георгия Б.

Параметры гемограммы, единицы измерения	День жизни/день госпитализации					
	8/1	9/2	12/4	14/5	20/12	26/18
RBC, $\times 10^6/\text{мм}^3$ (эритроциты)	3,48	3,2	3,3	3,6	3,19	3,5
HGB, г/дл (гемоглобин)	11,9	11,2	11,4	12,5	10,0	11,7
HCT, % (гематокрит)	32,4	31,3	30,1	32,8	28,8	32,3
MCV, фл (средний объем эритроцита)	93	93	91	90	86	90
MCH, пг (среднее содержание гемоглобина в эритроците)	34,2	33,1	34,4	34,2	29,7	33,2
MCHC, г/дл (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)	36,8	35,7	37,8	38,2	34,5	34,5
RDW, % (показатель распределения эритроцитов по объему)	16,6	16,8	15,4	15,8	13,1	14,5
PLT, $\times 10^3/\text{мм}^3$ (тромбоциты)	22,1	16,4	35	163	191	195
MPV, мкм ³ (средний объем тромбоцита)	8,5	8,0	8,5	9,5	9,7	9,8
PDW, % (показатель распределения тромбоцитов по объему)	8,0	7,8	15,4	13,2	13,1	13,2
WBC, $\times 10^3/\text{мм}^3$ (лейкоциты)	12,6	12,0	14,5	10,9	9,2	9,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0	1	4	3	1	2
Сегментоядерные нейтрофилы, %	39	37	70	25	18	32
Лимфоциты, %	47	45	22	53	63	58
Моноциты, %	11	13	4	17	8	6
Эозинофилы, %	3	4	0	2	2	2

ния глюкокортикоидов — преднизолон в дозе не менее 2 мг/кг в сутки в два приема. Возможно проведение альтернативной терапии — иммуноглобулины человека нормальные (Иммуновенин, Пентаглобин, Октагам) в дозе 0,4 г/кг в сутки в/в в течение 5 дней. Положительный эффект иммуноглобулинов обусловлен блокадой Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. Применение иммуноглобулинов позволяет получить более быстрый (через 24–48 часов), но менее стойкий эффект, чем при применении глюкокортикоидов. Поэтому довольно часто прибегают к комбинированному использованию этих препаратов. Однако по данным зарубежных авторов использование преднизолона и иммуноглобулинов при аллоиммунной форме заболевания остается дискуссионным [7, 8].

В случае развития жизнеугрожающих кровотечений показано применение тромбоцитарного концентрата. К его применению необходим тщательный и взвешенный подход, поскольку при иммунных формах переливание тромбоконцентрата противопоказано, т. к. его использование может еще

больше усугубить процесс в связи с избыточным образованием антител. Показанием к трансфузии тромбоцитов является число тромбоцитов менее 20/нл без признаков кровотечения и менее 30/нл при признаках кровотечения [7]. Расчетной дозой для переливания тромбоконцентрата является 10 мл/кг, однако оптимальная доза может быть получена при проведении индивидуального математического расчета в пересчете на один из параметров (массу тела, объем циркулирующей крови, площадь тела). После трансфузии необходим контроль уровня тромбоцитов. Клиническим критерием эффективности трансфузий тромбоконцентрата служит купирование геморрагического синдрома, увеличение количества тромбоцитов у больного через 1 час после трансфузии не менее чем на $50\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$ и удержание результата через 24 часа.

При вторичных тромбоцитопениях необходимо проводить терапию основного заболевания, поскольку прогноз определяется именно его течением.

Таким образом, диагностика тромбоцитопений новорожденных является весьма сложным процессом, грамотное проведение которого во многом предопределяет успех терапевтических

мероприятий, а следовательно — прогноз и качество жизни пациента.

Приводим собственное клиническое наблюдение новорожденного с диагнозом «изоиммунная тромбоцитопеническая пурпура», которая была диагностирована у ребенка с сопутствующим заболеванием — врожденным пороком сердца.

Георгий В., поступил в отделение для новорожденных детей МУЗ «Городская детская больница г. Белгород» на 8-е сутки жизни из родильного дома.

Анамнез жизни. От первой беременности, протекала на фоне кандидозного кольпита. Обследование на пренатальные инфекции, обнаруживались антитела класса IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа. Роды в срок, масса при рождении 3060 г, длина 53 см. К груди приложен сразу, сосал активно. При рождении на коже отмечались множественные элементы от петехий до экхимозов, местами сливные. В раннем неонатальном периоде желтуха физиологическая появилась на третьи сутки жизни, уровень общего билирубина 170 мкмоль/л, глюкоза — 4,3 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) менее 5 нг/мл. Максимальная убыль первоначальной массы тела составила 8,5%, пупочный остаток

отпал на четвертые сутки жизни. Отмечалась легкая неврологическая симптоматика в виде снижения рефлекторной активности, мышечной гипотонии. Гемограмма в первые сутки жизни: гемоглобин 150 г/л, эритроциты — $4,6 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель — 0,9, лейкоциты — $9,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 3%, сегментоядерные — 65%, лимфоциты — 27%, моноциты — 4%, эозинофилы — 1%. СОЭ 3 мм/час. В течение раннего неонатального периода кожно-геморрагический синдром сохранялся и имел тенденцию к усилению в виде появления новых элементов. Проведено лечение: этамзилат, менадиона натрия бисульфит (Викасол), фототерапия. В связи с отсутствием положительной динамики ребенок переведен на второй этап лечения.

При поступлении. Состояние тяжелое. Кожа бледно-розовая, акроцианоз, периорбитальный цианоз в покое, геморрагии по всему туловищу от мелкоточечных до экхимозов 3–4 см в диаметре, полихромные. Слизистые оболочки неба, глотки, конъюнктивы, склеры чистые. Со стороны внутренних органов: дыхание через нос свободное, при аускультации над всей поверхностью легких проводится пуэрильное дыхание, хрипов нет, перкуторно — коробочный оттенок перкуторного звука, частота дыхания 45 в минуту. Область сердца визуально не изменена, при аускультации сердечные тоны приглушены, ритм сохранен, частота сердечных сокращений 123 в минуту. Живот при пальпации мягкий, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Пупочная область без особенностей. Стул, диурез не нарушены. В течение последующих трех дней сохранялось прежнее состояние, на туловище множественные геморрагии, в т. ч. и «свежие», аппетит снижен. Со стороны сердца при аускультации во втором межреберье слева грудины выслушивался систолический шум средней интенсивности. Печень +3,5 см из-под края реберной дуги, селезенка +1,0 см. Масса тела 2850 г.

Обследование. Динамика результатов гемограммы представлена в таблице.

СОЭ на протяжении всей госпитализации не превышала 6 мм/час. Анализ мочи без отклонений от нормы (пятикратно). В биохимическом анализе крови уровень СРБ менее 10 нг/мл, печеночные пробы в норме, умеренная гипопроотеинемия. Иммуноферментный анализ (ИФА) на специфические анти-

тела к антигенам ЦМВ — отрицательные, ИФА на специфические антитела к антигенам вируса Эбштейна–Барр — отрицательные, ИФА с герпесвирусами 1-го, 2-го типа — IgM — отрицательные, IgG — положительный, индекс avidности 72%. ИФА на специфические антитела к хламидийному антигену — отрицательные, ИФА с микоплазменным антигеном — отрицательные, ИФА к токсоплазменному антигену — отрицательные. В коагулограмме: протромбиновый тест — международное нормализованное отношение (МНО) — 1,0, протромбиновый индекс (ПТИ) — 100%, протромбиновое время — 15,3 сек; фибриноген — 1,62 г/л, тромбиновое время — 16 сек. Миелограмма на 14-е сутки жизни (5-й день госпитализации): бластные клетки 0,5%, индекс созревания нейтрофилов — 1,0, индекс созревания эритрокариоцитов — 0,8, лейкоэритробластические соотношения — 1,3:1,0 (норма 2,1:4,5). Заключение: тип кроветворения нормобластический. Отшнуровка тромбоцитов слабо выражена, имеется много мегакариоцитов разной степени зрелости.

Исследование крови у матери отклонений в гемограмме не выявило.

На электрокардиограмме признаки гипертрофии правого желудочка и межжелудочковой перегородки. ЭХО-КГ-исследование: выявлены дополнительные трабекулы левого желудочка, дефект межпредсердной перегородки 6 мм, сброс крови слева направо. Сократительная способность миокарда желудочков удовлетворительная, фракция выброса 68%. УЗИ органов брюшной полости: печень 53 мм, структура однородная. Селезенка размер 44 × 26 мм, структура однородная. Почки: слева — лоханка 7 мм, размер 46 × 21 мм, справа — размер 45 × 22 мм. Нейросонография: гипоксические изменения и признаки незрелости структур головного мозга.

Проведено лечение: этамзилат 12,5% раствор 12,5 мг/кг в/в 4 раза в день 14 дней, иммуноглобулин человека нормальный 400 мг/кг/сут в/в 6 дней, преднизолон 2 мг/кг/сут внутрь 7 дней, плазма свежезамороженная 10 мл/кг в/в дважды, пентоксифиллин 0,1 мл/кг в/в, инозин 10 мг/кг в/в, фуросемид 1 мг/кг/сут в/в, левокарнитин 75 мг 3 раза в день внутрь, интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 по 150 000 2 раза в сутки. Ребенок получал кормление заменителями женского молока, с шестых суток госпи-

тализации — грудное. На фоне лечения к пятым суткам госпитализации количество тромбоцитов увеличилось в семь раз, кожно-геморрагический синдром не рецидивировал. Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии на 26-е сутки жизни (18-й день госпитализации).

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует сложность интерпретации клинико-лабораторных показателей у детей периода новорожденности. Лабораторная диагностика иммунных тромбоцитопений во многих лечебных учреждениях нашей страны еще недостаточно развита. Только четкий алгоритм диагностического поиска позволит врачу достаточно быстро и четко оценить все многообразие причин, приводящих к развитию тромбоцитопений новорожденных и оперативно и правильно назначить адекватную терапию. Поэтому распространение информации о патогенезе и существующих методах исследования различных форм иммунных тромбоцитопений и внедрение этих методов в клиническую практику является необходимым условием улучшения диагностики и повышения эффективности лечения этих заболеваний. ■

Литература

1. Масчан А. А., Румянцев А. Г. Иммуноопосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010, т. 9, № 3, с. 13–18.
2. Пшеничная К. И. Врожденные тромбоцитопатии у детей: особенности диагностики, симптоматики и лечения: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб, 2002. 28 с.
3. Шабалов Н. П. Неонатология: Учебн. пособие. Т. 2. М.: МЕДпресс-информ. 2004. 640 с.
4. Durand-Zaleski I., Schlegel N., Blum-Boisgard C. et al. Screening primiparous women and newborns for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a prospective comparison of effectiveness and costs. Immune Thrombocytopenia Working Group // Am J Perinatol. 1996; 13 (7): 423–431.
5. Головкин О. К., Линчевский Г. Л., Воробьева О. В. Клинические аспекты иммунных тромбоцитопений в неонатологии // Здоровье ребенка. 2006. № 2. С. 115–122.
6. Регистр лекарственных средств. М.: РЛС-2005. 1440 с.
7. Рооз Р. Неонатология. Практические рекомендации: пер. с нем. М.: Мед. лит. 2011. 592 с.
8. Berkowitz R. L., Kolb E. A., McFarland J. G. et al. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia // Am. J. Obstet Gynecol. 2006; 107 (1): 91–96.

Диагностика заболеваний печени

Заболевания печени широко распространены и представляют проблему для здравоохранения во всем мире. Причин для данных заболеваний очень много. Так, болезни печени в мире имеют миллионы людей, которые инфицированы вирусами гепатита В и С. Наблюдается рост заболеваемости вирусными гепатитами из-за распространенности наркомании, несоблюдения правил гигиены, недостатка информации о путях заражения и мерах защиты. Возрастает употребление алкоголя и других токсических веществ, что представляет вторую причину развития подобных заболеваний.

Заболевания печени могут длительно не проявляться никакими признаками. Основными симптомами являются увеличенная печень, желтуха, кожный зуд, увеличение селезенки. Желтуха наиболее часто наблюдается при гепатите (например, вирусном гепатите В), при циррозе печени, жировом гепатозе. При хроническом гепатите желтуха наблюдается редко — только при выраженных обострениях заболевания. При заболеваниях печени при отсутствии печеночных симптомов могут наблюдаться и другие проявления: слабость, недомогание, боли в суставах, мышцах, высыпания или кровоизлияния на коже, признаки поражения почек. Из-за этого больные часто обращаются к ревматологам, дерматологам, нефрологам и специалистам другого профиля.

В диагностике хронических заболеваний печени используется большой спектр лабораторных тестов и инструментальных методов обследования. Среди лабораторных показателей большое значение имеет биохимический анализ крови с определением печеночных ферментов цитолиза (или некроза клеток печени) — аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, показателей холестаза (т. е. нарушения образования и выделения желчи) — уровней щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и билирубина, показателей белково-синтетической функции печени — уровней альбумина, протромбинового индекса, холинэстеразы и некоторых других. Широко используется в настоящее время ряд лабораторных исследований, направленных на уточнение причины поражения печени — исследование маркеров вирусов гепатита, специальные биохимические (уровень церулоплазмينا, показатели обмена меди, обмена железа и др.) и иммунологические тесты.

Среди инструментальных методов диагностики наиболее распространены и удобны в клинической практике является ультразвуковое исследование, при котором уточняются размеры печени, проводится оценка характера паренхимы органа, исключаются/выявляются очаговые образования. Использование таких методов инструментальной диагностики, как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, проводится с целью уточнения характера очаговых образований печени или состояния желчных протоков. Используются также рентгенологические методы исследования (при диагностике абсцесса, гуммы, опухоли или эхинококка печени), осмотр пищевода и желудка с помощью гастроскопа. Метод доплеровского исследования сосудов печени оценивает гемодинамические показатели кровотока в печени, которые изменяются по мере прогрессирования процесса в печени и возникновения блока току крови в результате разрастания фиброзной мембраны вдоль синусоидов.

Диагноз при заболеваниях печени верифицируется при морфологическом исследовании, позволяющем уточнить этиологию заболевания, оценить локализацию и распространенность патологического процесса. Однако широкое внедрение биопсии печени в клиническую практику ограничивается наличием нескольких проблем: отсутствие нормативных документов, регламентирующих проведение манипуляции; нехватка квалифицирован-

ных морфологов, способных объективно описать и дать количественную оценку морфологическим признакам; инвазивный характер процедуры и потенциальный риск развития осложнений, которые напрямую связаны с опытом врача, выполняющего биопсию печени. Страх пациентов перед проведением биопсии, возможность болевых ощущений в месте прокола и побочные эффекты на анестезию заставляют до 1/3 больных отказываться от выполнения биопсии, что приводит к замедлению принятия решения о начале противовирусной терапии и продлению сроков госпитализации.

Современный этап развития гепатологии характеризуется постепенным отходом от традиционно принятого и служившего в течение веков основного пути накопления врачебных знаний — морфологического метода исследования ткани печени. В последние годы активно ведутся разработки неинвазивных методов диагностики фиброза. Эластометрия печени позволяет оценить наличие фиброза печени, генерируя вибрационные импульсы, и путем компьютерного анализа судить об изменении ее эластических свойств и темпов прогрессирования процесса. Теоретической предпосылкой для разработки эластометрии послужил клинический опыт расшифровки уплотнения печени при пальпации в пользу ее выраженного фиброза или цирроза. Преимуществами методики являются ее неинвазивность, отсутствие побочных эффектов и осложнений, немедленный результат, получаемый сразу после окончания исследования, возможность использовать аппарат для мониторинга проводимой терапии и оценки ее эффективности. Недостатки метода заключаются в отсутствии возможности оценки выраженности некрвоспалительного процесса, низкой информативности у пациентов с избытком подкожного жирового слоя, возможном искажении значения результатов у пациентов в стадии биохимической ремиссии, с острым воспалением и с острым гепатитом.

Наиболее ощутимых результатов в лечении любого заболевания можно добиться путем устранения его причины, или этиологического фактора. В лечении заболеваний печени возможно устранение почти всех из известных причинных факторов, в том числе наиболее частых — вирусов гепатита, воздействия алкоголя, лекарств и других токсических веществ, заражения паразитами. Благодаря разработке и широкому внедрению в практику (в последние 15 лет) противовирусных препаратов наиболее значимые успехи достигнуты в лечении хронических вирусных заболеваний.

При наследственных заболеваниях возможно устранение основного генетически обусловленного повреждающего фактора, например, избытка меди при болезни Вильсона-Коновалова путем постоянного приема препаратов Д-пенициллина, избытка железа при гемохроматозе путем регулярных кровопусканий и т. д.

При некоторых хронических заболеваниях устраняется или подавляется не причина, а механизмы повреждения клеток. Так, при аутоиммунных заболеваниях подавляются патологические реакции иммунной системы и механизмы повреждения клеток печени желчными кислотами. Для этого требуется длительный прием препаратов с иммунодепрессивным действием и/или препаратов урсодезоксихолиевой кислоты.

Благодаря внедрению в практику гастроэнтерологии молекулярной биологии, фармакотерапии в настоящее время используются надежные методы диагностики заболеваний и современные подходы к их лечению. Объем обследования, целесообразность проведения того или иного исследования определяется врачом-гепатологом.

О. О. Шархун, врач-терапевт, кандидат медицинских наук

E-mail: gazeta@medicina.ru



ОАО «Медицина» — первая и единственная российская клиника, аккредитованная по международным стандартам Joint Commission International (JCI)
Узнайте больше на сайте www.medicina.ru
Россия, 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10
Дополнительная информация и запись по телефону: (495) 995-00-33

Лицензия МДКЗ №ЛО-77-01-000555

К вопросу о ботулинотерапии постинсультного спастического пареза: механизмы действия ботулотоксина, алгоритм восстановительного лечения

А. А. Королев, кандидат медицинских наук

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: инсульт, спастичность, мышечный гипертонус, ботулотоксин, ботулинотерапия, восстановительное лечение, спастический парез, механизм действия, физиотерапия, рефлексотерапия.

В нашей стране ежегодно регистрируется около 400 тыс. инсультов, при этом примерно у одной трети больных, выживших после инсульта, развивается спастичность [1]. По данным ВОЗ, распространенность постинсультной спастичности в мире составляет 200 человек на 100 тыс. жителей, спастичностью страдает более 12 млн больных [2].

Спастический мышечный гипертонус характеризуется возникновением увеличивающегося сопротивления при первых быстрых пассивных движениях и затем внезапном уменьшении его — феномен «складного ножа» по Шеррингтону. В настоящее время под спастичностью понимают двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростью-зависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения [3, 4].

Однажды развившись, спастический парез, как правило, сохраняется в течение всей жизни больного. При этом если спастичность сохраняется в течение длительного времени, развиваются вторичные изменения в мышцах, сухожилиях и суставах (фиброз, атрофия, контрактура). Лечение спастического пареза — пока практически неразрешимая задача. В связи с этим столь актуальной является разработка подходов к лечебному воздействию на мышечную спастичность, основанных на изучении механизмов ее развития [5].

Для коррекции мышечного гипертонуса нередко используют различные методы физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, а также фармакологическое лечение в виде назначения миорелаксантов [6].

В последние годы при лечении постинсультной спастичности стали применяться препараты ботулинического нейротоксина типа А. Данный метод лечения предложен для освоения практикующим врачам сравнительно недавно, несмотря на то, что первое научное сообщение о применении блокада ботулотоксина появилось в печати более 20 лет назад [7].

В сравнении с имеющимися методами лечения мышечного гипертонуса, локальное введение ботулотоксина имеет ряд несомненных преимуществ [8]. Во-первых, лечение хорошо переносится и не связано с риском серьезных осложнений. Во-вторых, возможен выбор одной или нескольких мышц для инъекции и подбор дозы препарата, обеспечивающей желаемую степень расслабления.

Как известно, ботулизм — тяжелое инфекционное заболевание, проявляющееся периферическими параличами мышц и вегетативными расстройствами вследствие нарушения периферической холинергической медиации, вызываемого ботулиническим нейротоксином. В настоящее время известны 8 серологических подтипов ботулотоксина: А, В, С1, С2, D, E, F, G. Ботулизм у человека могут вызвать серотипы А, В, Е, F, G, но самым сильнодействующим является тип А [9].

Как в своей природной форме, так и в виде лекарства ботулотоксин представляет смесь различных белков. Основные составные их части — нейротоксин и нетоксичные протеины. Нейротоксин

состоит из двух полипептидных цепей (легкой — массой 50 кДа и тяжелой — массой 100 кДа), соединенных одной дисульфидной группой и одним атомом цинка. Такая структура молекулы нейротоксина обуславливает лабильность ее конформации и неустойчивость к действию механических, физических и химических факторов, приводящих к потере биологической активности. В своей лекарственной форме нейротоксиновые цепи окружены и стабилизированы крупными пептидными молекулами гемагглютининов и нетоксичных негемагглютининовых протеинов. Большая молекулярная масса нетоксичной части комплекса (730 кДа) препятствует как расщеплению нейротоксина, так и быстрой диффузии его в окружающие ткани, обеспечивая тем самым локальность воздействия. Однако присутствие белковых молекул является фактором, способствующим образованию нейтрализующих антител ко всему нейротоксин-гемагглютининовому комплексу, что может явиться причиной вторичной нечувствительности пациентов к повторным инъекциям препарата [10].

Аминокислотный состав нейротоксина типа А расшифрован, в легкой цепи содержится 448 аминокислот, в тяжелой — 848. Другие серотипы ботулотоксина отличаются количеством и последовательностью аминокислот, главным образом, в легкой цепи [11].

Принципиальный механизм действия всех типов ботулинических токсинов заключается в пресинаптической блокаде выброса ацетилхолина из нервной терминали периферического холинергического синапса. Ацетилхолин является медиатором в синапсах парасимпатической нерв-

ной системы, некоторых синапсах ЦНС, в соматических двигательных и преганглионарных симпатических нервных окончаниях. Холинорецепторы находятся в скелетных и гладких мышцах, внутренних органах, симпатических и парасимпатических ганглиях. Выделяют М- и Н-холинорецепторы. Особым видом холинорецепторов является Н-холинорецепторы афферентных окончаний, расположенных в вегетативных ганглиях, где они по существу являются рецепторами сенсорного волокна [12].

Передача нервного импульса в холинергическом синапсе происходит в несколько этапов. В пресинаптической нервной терминали постоянно синтезируется и накапливается ацетилхолин в виде везикул, которые транспортируются к пресинаптической мембране, с тем, чтобы молекула медиатора могла выйти в синаптическую щель и связаться со специфическими холинергическими рецепторами постсинаптической мембраны. На этом участке постсинаптической мембраны возникает мембранный потенциал и происходит сокращение мышечного волокна. Однако процесс транспорта везикул ацетилхолина к пресинаптической мембране происходит не спонтанно, а активно с помощью комплекса особых транспортных белков, главными из которых являются SNAP-25, синтаксин и синаптобrevин. Именно транспортные белки являются мишенью действия ботулинических нейротоксинов. При попадании ботулотоксина в мышцу или другой орган-мишень (с током крови при ботулизме или с лечебной целью при инъекции) молекулы токсинного комплекса достигают нервных терминалей аксонов, прикрепляются к ним, и далее нейротоксиновая часть внедряется в цитозоль нервной терминали, где распадается на короткую и длинную цепи. Короткая цепь (являющаяся цинк-зависимой протеазой) необратимо и специфично расщепляет транспортный белок, тем самым делая невозможным выход ацетилхолина в синаптическую щель и мышечное сокращение [13, 14].

При внутримышечном введении ботулотоксина развиваются два эффекта: прямое ингибирование альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование гамма-мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Снижение гамма-активности ведет к расслаблению интрафузальных волокон мышечного веретена и уменьшает активность Ia-афферентов. Это приводит к снижению активности как мышечных рецепторов растяжения,

так и эфферентной активности альфа- и гамма-мотонейронов. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъекционных мышц и значительном уменьшении боли в них [15].

При локальном введении в терапевтических дозах, ботулотоксин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает существенных системных эффектов [16].

Серотипы ботулотоксина различаются по своему родству к транспортным белкам. Подтипы А и Е блокируют SNAP-25, подтипы В, D, F, G — синаптобrevин, а подтип С блокирует синтаксин и SNAP-25. Процесс пресинаптического расщепления транспортных белков ботулотоксином является необратимым и занимает в среднем 30–60 минут, поэтому специфический ботулинический антитоксин эффективен лишь в течение получаса после поступления токсина к органам-мишеням. Несмотря на то, что клеточные эффекты развиваются очень быстро и необратимо, клиническое миорелаксирующее действие препарата после проведенной инъекции начинается проявляться через несколько дней. Однако имеются наблюдения как мгновенного наступления эффекта, так и отсроченного на 3–4 недели [17].

Через 1–2 месяца после инъекции начинается процесс отрастания новых нервных терминалей от аксонов, где прежде был блокирован транспорт ацетилхолина, с образованием новых функционально активных нервно-мышечных синапсов (спраутинг), что приводит в конечном итоге к восстановлению мышечных сокращений через 3–6 месяцев после инъекции, но иногда длительность эффекта сохраняется до 1 года и более [18].

Гистологическими исследованиями доказано, что даже после 30 повторных инъекций в одну и ту же мышцу не возникает необратимой деиннервации и атрофий [19, 20].

Исключительно важной является разработка способов усиления и продления эффекта инъекции, поскольку частые повторные инъекции могут приводить к образованию антител, а также существенно удорожают стоимость лечения. Выявлено, что более стойкие и полные эффекты токсина проявляются при максимальном мышечном сокращении, при достаточной внутриклеточной концентрации ионов кальция (возможно и калия), при воздействии низких температур. Поэтому во время подготовки к лечебной инъекции за 2 недели пациенту рекомендуется назначить прием препаратов кальция и калия с витами-

ном D, непосредственно перед инъекцией и сразу после нее — охлаждать область инъекции, а также интенсивно напрягать инъектируемые мышцы в течение 15–30 минут после процедуры [21, 22].

Размер поля деиннервации, вызываемой инъекцией токсина, зависит от дозы токсина и объема вводимого раствора. Наилучшие результаты достигаются при равномерном распределении препарата в несколько точек вдоль одной мышцы. Кроме того, более полная блокада нервных терминалей наступает при инъекции токсина вблизи концевых моторных пластинок периферического нерва [23].

В настоящее время накопились факты, свидетельствующие о том, что эффекты ботулотоксина значительно сложнее и шире, чем временный локальный блок проведения в терминалях альфа-мотонейронов. По-видимому, имеется блокада как интрафузальных, так и экстрафузальных волокон, что может объяснить более широкую зону действия токсина и на терминали чувствительных волокон различной модальности. В частности, это может объяснить быстрый анальгетический эффект инъекции ботулотоксина. За счет механизма деафферентации рецепторов мышечных веретен и других видов чувствительных систем ботулотоксин может оказывать не прямые эффекты на вышележащие отделы центральной нервной системы. При исследовании моторного потенциала выявлено уменьшение латентных периодов его компонентов, снижение активации парietальной коры и каудальной дополнительной моторной области при позитронно-эмиссионной томографии, изменение реципрокного торможения на уровне спинного мозга у больных с постинсультными спастическими парезами [24, 25].

В настоящее время в России разрешены к использованию следующие препараты ботулинического нейротоксина типа А: Ботокс (США), Диспорт (Великобритания), Ксеомин (Германия), Лантокс (Китай). Содержание токсинов в этих препаратах различно: Ботокс, Ксеомин и Лантокс содержит в 1 единице 0,4 нг нейротоксина, Диспорт — 0,025 нг (одна единица соответствует LD₅₀ (средняя летальная доза ботулотоксина) для самок мышей Swiss-Webster весом 18–20 г). Токсичность (LD₅₀) для обезьян составляет при внутримышечном введении 39 ЕД/кг, при внутривенном введении — 40 ЕД/кг [26].

Следует избегать назначения более чем 300–400 ЕД в течение одной сессии инъекции. К настоящему времени не выявлено серьезных побочных действий пре-

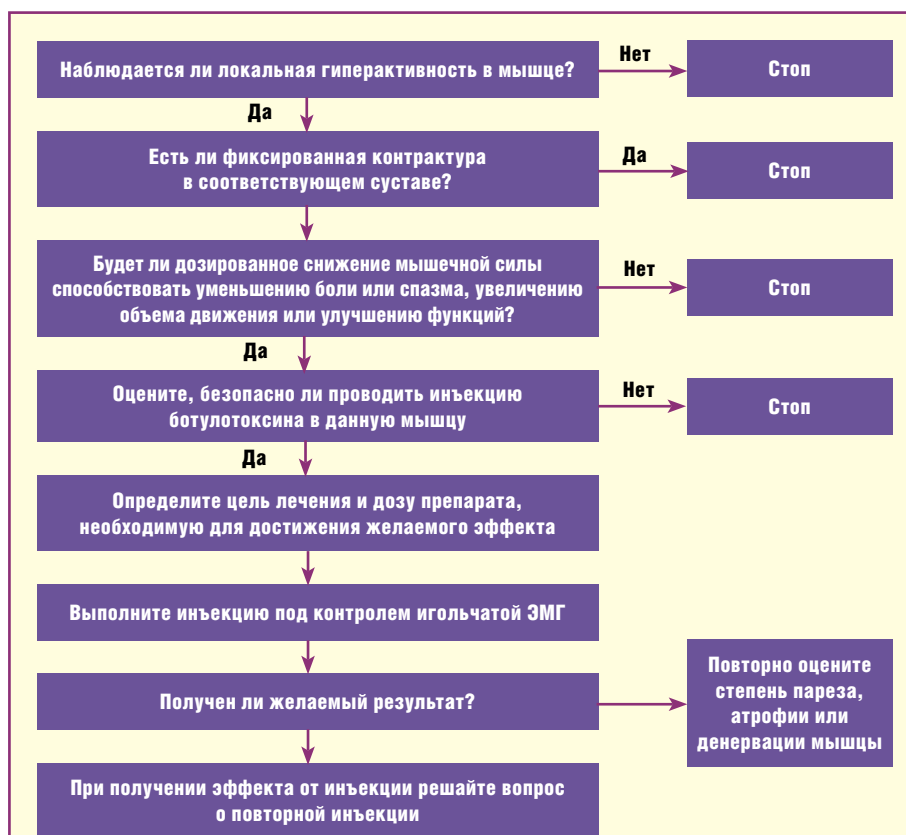


Рис. Алгоритм назначения препаратов ботулотоксина при постинсультной спастичности

паратов ботулотоксина при применении его в рекомендуемых дозах. Возможно возникновение чрезмерной мышечной слабости, однако со временем происходит восстановление мышечной силы. Может наблюдаться также вторичная резистентность к препарату, для профилактики которой рекомендуют делать интервал между сессиями инъекций не менее 12 недель. Не выявлено также эффекта взаимодействия ботулотоксина и пероральных миорелаксантов центрального действия [27, 28].

На сегодняшний день широкое применение ботулинотерапии при постинсультной спастичности в значительной степени ограничивается высокой стоимостью препарата. Однако проведенное в Германии исследование по изучению эффективности трех вариантов лечения постинсультной спастичности: физиотерапия, ботулинотерапия + физиотерапия, баклофен + физиотерапия — показало, что снижение спастичности при сочетании ботулотоксина и физиотерапии было в три раза значительнее, чем при использовании баклофена и физиотерапии, и в десять раз больше, чем при применении одной физиотерапии. Оценка показателя стоимость/эффективность лечения постинсультной спа-

Ботулинотерапия различных проявлений постинсультной спастичности				Таблица
Клинический паттерн	Мышцы для инъекций	Дозы ботулотоксина (ЕД)	Количество точек введения	
Приведение и внутренняя ротация плеча	Mm. pectoralis, latissimus dorsi	100 (75–150)	4	
	Mm. teres major, subscapularis	50 (25–75)	1	
Сгибание в локтевом суставе	M. biceps brachii	100 (50–200)	4	
	Mm. brachioradialis, brachialis	50 (25–75)	2	
Пронация предплечья	M. pronator quadratus	25 (10–50)	1	
	M. pronator teres	40 (25–75)	1	
Сгибание запястья	M. flexor carpi radialis	50 (25–100)	2	
	M. flexor carpi ulnaris	40 (10–50)	2	
Приведение к ладони и сгибание большого пальца	M. flexor pollicis longus	15 (5–25)	1	
	M. adductor pollicis	10 (5–25)	1	
	M. opponens pollicis	10 (5–25)	1	
Сжатие пальцев в кулак	M. flexor digitorum superficialis	50 (25–75)	4	
	M. flexor digitorum profundus	50 (25–100)	2	
Сгибание в тазобедренном суставе	M. iliopsoas	100 (50–200)	2	
	M. rectus femoris	100 (75–200)	3	
Приведение бедра	Mm. adductor brevis, longus et magnus	200 (75–300)	6	
Сгибание в коленном суставе	M. biceps femoris	100 (50–200)	3	
	M. gastrocnemius	100 (50–150)	4	
Разгибание в коленном суставе	M. quadriceps femoris	100 (50–200)	4	
Эквинаварусная деформация стопы	M. gastrocnemius	100 (50–200)	4	
	M. soleus	75 (50–100)	2	
	M. tibialis anterior et posterior	50 (50–200)	2	
	M. flexor digitorum longus	75 (50–100)	3	
	M. flexor digitorum brevis	75 (50–100)	4	
Разгибание большого пальца	M. flexor hallucis longus	50 (25–75)	2	
	M. extensor hallucis longus	50 (20–100)	2	

стичности была ниже при использовании ботулотоксина и физиотерапии, чем при других методах лечения [29, 30].

Для более обоснованного назначения препарата О'Вриен С. [31] рекомендует придерживаться следующего алгоритма назначения препаратов ботулотоксина при постинсультной спастичности (рис.).

В данном алгоритме С. О'Вриен не рекомендует проведение ботулинотерапии при фиксированных контрактурах в суставах. В ситуации фиксированной контрактуры, вызванной укорочением сухожилий или дистрофическими изменениями в самом суставе, введение ботулотоксина приводит к расслаблению спастических мышц, но объем движения в суставе не увеличивается и двигательные функции остаются прежними. Однако, по мнению Е.Д. Белоусовой [32], ввиду наличия функционально невыгодной контрактуры (кисти, эквиноварусной деформации стопы), не обеспечивающей работоспособность конечности, выраженного болевого синдрома, введение ботулинического токсина в спастичные мышцы является обоснованным.

В настоящее время расчет дозы препарата ботулотоксина типа А, а также точки его введения в мышцы-мишени при раз-

личных проявлениях постинсультной спастичности определяют по рекомендациям Brin M. F. and Spasticity Study Group (табл.) [33].

По данным рекомендациям, минимальные дозы нейротоксина вводят при легкой степени спастичности, максимальные дозы — при выраженной степени спастичности и больших размерах мышц. Общая доза препарата не должна превышать 400 ЕД.

У всех пациентов с постинсультными спастическими двигательными расстройствами, в связи с повышением тонуса сгибателей запястья и пальцев рекомендуется обязательное введение ботулотоксина в следующие мышцы: лучевой сгибатель запястья по 20–40 ЕД, локтевой сгибатель запястья по 20–40 ЕД, поверхностный сгибатель пальцев по 20–40 ЕД, глубокий сгибатель пальцев по 30–60 ЕД. Общая доза препарата составляет 75–150 ЕД. Инъекции всех этих мышц (в 1–2 точки) осуществляются при введении инъекционной иглы в поперечном по отношению к предплечью направлении с поэтапным введением препарата в каждую мышцу. В остальные мышцы-мишени верхней конечности введение ботулотоксина зависит от клинического паттерна.

В нижней конечности, в связи с повышением мышечного тонуса в задней группе мышц голени, выясняется, какая из мышц задней группы голени (икроножная или камбаловидная) играет ведущую роль в спастичности. Если высокий тонус в голеностопном суставе (при тыльном сгибании стопы) определяется при разогнутом коленном суставе, но существенно ослабевает при сгибании, то это указывает на ведущую роль икроножной мышцы в спастичности, поскольку при сгибании колена происходит расслабление икроножной мышцы, участвующей как в сгибании колена, так и в подошвенном сгибании голеностопного сустава. В этих случаях вводят 100–150 ЕД ботулотоксина в четыре точки икроножной мышцы (по 25–35 ЕД в каждую точку). В тех случаях, когда спастичность в равной мере вызвана как икроножной, так и камбаловидной, дополнительно, в дозе 50–100 ЕД в две точки (по 25–50 ЕД), препарат вводят в камбаловидную мышцу. Выбор остальных мышц-мишеней ноги также зависит от клинического паттерна [34].

Максимальный эффект после проведения ботулинотерапии отмечается, в среднем, через 2–3 недели после про-

К XIX Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство» готовится

XIII ВЫПУСК ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (формулярная система)



В Руководстве приводятся сведения по рациональному применению лекарственных средств (ЛС), основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов. Информация излагается по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается: включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых аннулирована.

В Руководство включаются только ЛС, внесенные в «Государственный реестр лекарственных средств», указываются ЛС «Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» и «Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи». Указатель препаратов значительно облегчает работу с Формуляром.

Издание в первую очередь ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также представляет интерес для организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов.

По вопросам приобретения обращайтесь по адресу:

109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»
Тел./факс: +7 (499) 267-50-04
E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция
будут размещены на сайте

<http://www.medlife.ru>

реклама

ведения инъекций. Повторное нарастание мышечной спастичности происходит, как правило, через 4–6 месяцев после введения ботулотоксина, что требует повторения процедуры [35].

В заключение необходимо отметить, что во всех случаях после проведения ботулинотерапии требуется активная физиотерапия и физическая реабилитация. Ботулинотерапия не заменяет физиотерапию и лечебную физкультуру, что составляет основу реабилитационной программы у больных, перенесших мозговой инсульт, а представляет лишь интегральную часть комплексного восстановительного лечения, направленного на улучшения двигательных функций.

Значительное число вопросов, связанных с применением ботулинического токсина при спастичности, требуют дальнейшего изучения [36–39]. Во-первых, безопасно и эффективно ли использование больших доз ботулотоксина, что часто необходимо при выраженной спастичности во многих мышцах у больных после мозгового инсульта? Во-вторых, в какие сроки с момента инсульта следует проводить ботулинотерапию? В-третьих, каковы оптимальные дозы и точки введения препарата в различные мышцы? В-четвертых, какая комбинация средств медицинской реабилитации и ботулинотерапии оптимальна в различных сроках давности заболевания?

Таким образом, проблема восстановительного лечения постинсультного спастического мышечного гипертонуса с использованием ботулотоксина в течение многих лет занимает одно из важных мест в практической неврологии и нейрореабилитации и требует дальнейшего изучения. ■

Литература

1. Суслина З. С., Танамян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медкнига, 2005. 248 с.
2. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Шахпаронова Н. В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 560 с.
3. Штульман Д. Р., Левин О. С. Неврология: справочник практикующего врача. 5-е изд., доп. и перераб. М.: МЕД прессинформ, 2007. 960 с.
4. Завалишин И. А., Стойда Н. И., Шитикова И. Е. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона. В кн.: Синдром верхнего мотонейрона. Под ред. И. А. Завалишина, А. И. Осадчих, Я. В. Власова. Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005. С. 11–54.
5. Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга: справочник. М.: Миклош, 2006. 192 с.
6. Белова А. Н., Прокопенко С. В. Нейрореабилитация. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Антидор. 2010. 1288 с.
7. Артемьев Д. В., Орлова О. Р., Мренькова А. З. Использование ботокса в медицинской практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2000. № 4. С. 46–51.
8. Орлова О. Р. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Под ред. О. Р. Орловой, Н. Н. Яхно. М.: Каталог, 2001. 208 с.
9. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorder // Curr. Opin. in Neurology. 2006. Vol. 7. P. 358–366.
10. Дамулин Н. В. Использование ботулинического токсина в неврологической практике // Неврологический журнал. 2000. № 3. С. 39–47.
11. Хайман Н. Н. Лечение дистонии и спастичности ботулиническим токсином (краткое руководство для врачей). СПб, 2000. 24 с.
12. Boud R., Graham K. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome // Europ. J. of Neurol. 2007. Vol. 4. P. 15–22.
13. Kanovsky P., Slawek J., Denes Z. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity // Clin. Neuropharm. 2009. Vol. 32. P. 59–65.
14. Koman L., Ferrarri E., Mubarak S. Botulinum toxin type A (BTA) in the treatment of lower limb spasticity associated with cerebral palsy // Dev. Med. Child. Neurol. 2005. Vol. 37. P. 19–20.
15. Bakheit A. M., Fedorova N. V., Skoromets A. A. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. Vol. 75. P. 1558–1561.
16. Davis E., Barnes M. The use of botulinum toxin in spasticity // In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. Cambridge University Press. 2001. P. 206–222.
17. Bakheit A. Botulinum toxin treatment of muscle spasticity // AuthorHouse., 2 nd–2007. 216 p.
18. Орлова О. Р. Применение ботулотоксина в неврологии и косметологии // Нувель эстетик (Русское издание). 1998. № 7. С. 25–27.
19. Autti-Ramo J., Larsen T., Peltonen J. The use of botulinum toxin treatment in children with movement disorders // Europ. J. of Neurol. 2007. Vol. 4. P. 23–26.
20. Royal M. The use of botulinum toxin in the management of myofascial pain and other conditions associated with painful muscle spasm. In: Brin M., Jankovic J., Hallet M. eds. Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. 204 p.
21. Хаткова С. Е. Современные подходы к ведению постинсультных больных со спастичностью: значение комплексной терапии с использованием ботулотоксина // Фарматека. 2006. № 7. С. 88–92.
22. Simpson D., Gracies J.-M., Graham H. Assessment: Botulinum toxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2008. Vol. 17. P. 1691–1698.
23. Watanabe Y., Bakheit A., McLellan D. A study of the effectiveness of botulinum toxin type A in the management of muscle spasticity // Dis. Rehab. 2008. Vol. 20. P. 62–65.
24. Dressler D., Mander G., Fink K. Equivalent potency of Xeomin® and Botox® // Mov. Disord. 2008. Vol. 23. P. 20.
25. Graboski C., Gray D., Burnham R. Botulinum toxin a versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome // Pain. 2005. Vol. 118. P. 70–75.
26. Хаткова С. Е. Использование ксеомина при лечении постинсультной спастичности // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. № 8. С. 62–63.
27. Corry I., Cosgrove A., Walsh E. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial // Dev. Med. Child. Neurol. 2007. Vol. 9. P. 185–193.
28. Моренкова А. Э., Орлова О. Р. Ботокс в лечении болевых синдромов // Лечение нервных болезней. 2001. Т. 2. № 1. С. 28–30.
29. Childers M. The use of botulinum toxin type a in pain management. 2 nd ed. Academic Information Systems. 2008. 133 p.
30. Davis E., Barnes M. The use of botulinum toxin in spasticity // In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. Cambridge University Press. 2001. P. 206–222.
31. O'Brien C. F. Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation // Muscle and Nerve. 1997. Vol. 20. P. 176–180.
32. Белоусова Е. Д. Диспорт в лечении эквинаторной деформации стопы // Неврологический журнал. 2001. Т. 6. № 6. С. 42–44.
33. Brin M. The spasticity Study Group. Dosing, administration and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity // Muscle and Nerve. 1997. Vol. 20. P. 208–220.
34. Оддерсон И. Ботулинотерапия. Карманный справочник. М.: Практика, 2011. 176 с.
35. Орлова О. Р., Артемьев Д. В., Голубев В. Л., Яхно Н. Н. Применение токсина ботулизма в неврологической практике / Сборник трудов «Актуальные военные вопросы клинической и военной неврологии». СПб, 1997. С. 205.
36. Albany K. Physical and occupational therapy considerations in adult patients receiving botulinum toxin injections for spasticity // Muscle and Nerve. 2009. Vol. 20. № 6. P. 221–231.
37. Kamanli A., Kaya A., Ardicoglu O. Coparison of lidocaine, botulinum toxin injections and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. Rheumatol Int. 2005. Vol. 25. P. 4–11.
38. Relja M. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin // Eur. J. Neurol. 1997. Vol. 4. P. 71–73.
39. Satila H., Iisalo T., Pietikainen T. Botulinum toxin treatment of spastic equinus in cerebral palsy // J. Phys. Med. Rehabil. 2005. Vol. 54. P. 55–65.

Миртол стандартизированный при риносинусите: снижение необходимости в сопутствующей антибиотикотерапии

Причиной острого риносинусита чаще всего являются вирусы. Однако если симптомы заболевания сохраняются более 7 дней, отмечается ухудшение общего состояния и повышение температуры тела, то речь идет об осложнении бактериальной микрофлорой. В данном случае имеются показания для лечения антибиотиками. Миртол стандартизированный (ГелоМиртол® форте), обладающий выраженным муколитическим, противовоспалительным и антибактериальными действиями, снижает необходимость сопутствующей терапии антибиотиками.

Чаще всего острые риносинуситы имеют вирусную природу, реже (обычно как осложнение вирусных инфекций) — бактериальную. В ряде случаев они могут быть обусловлены атипичной флорой (микоплазмы, хламидии, легионеллы), пневмоцистами и гораздо реже — грибковой.

Риновирус, вирус гриппа и парагриппа являются самыми распространенными возбудителями острого риносинусита. В редких случаях причиной первичного бактериального риносинусита могут быть *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Часто при развитии бактериальной инфекции возникает вопрос о необходимости проведения антибиотикотерапии. При воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей антибиотики показаны при сочетанном поражении нескольких отделов респираторного тракта, сопровождающемся выраженными симптомами интоксикации и местным воспалением (тяжелые формы). Антибиотикотерапия также может быть необходима детям раннего возраста, часто болеющим и ослабленным пациентам, имеющим сопутствующие заболевания. Лечение антибиотиками в этом случае безусловно имеет потенциальную пользу, но в то же время может принести и потенциальный вред.

Именно поэтому по мнению профессора Бербома (главного врача отделения отоларингологии и пластической хирургии «Паркклиник Вайсензее» в Берлине) многие современные исследования посвящены рациональной фармакотерапии острого риносинусита. Результат: пациенты с острым риносинуситом должны находиться под наблюдением врача более 7 дней. Лечение антибиотиками необходимо начинать, если симптомы синусита прогрессируют и сопровождаются повышением температуры тела. При лечении риносинусита растительные секретолитики, такие как миртол стандартизированный (ГелоМиртол® форте), играют важную роль наряду с местными альфа-адреномиметиками и стероидами.

Многочисленные исследования in vitro и 27 клинических исследований с участием 6200 пациентов показали:

- Миртол стандартизированный увеличивает секретолитиз до 32%, превосходя по эффективности эвкалиптовое масло [1].
- Миртол стандартизированный усиливает частоту колебаний ресничек мерцательного эпителия и оказывает экспериментально доказанное фармакологическое и секретолитическое действие на мукоцилиарный аппарат человека [2].
- Миртол стандартизированный при воспалительном процессе нейтрализует агрессивные свободные радикалы кислорода и блокирует активирование лейкоцитов [3, 4].
- Миртол стандартизированный приводит к дозозависимому снижению концентрации лейкотриенов (LTC4/D4/E4), а также простогландина E2, что обуславливает противовоспалительное действие препарата [5].
- Миртол стандартизированный оказывает бактериостатическое действие на наиболее частых возбудителей заболеваний дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [6].

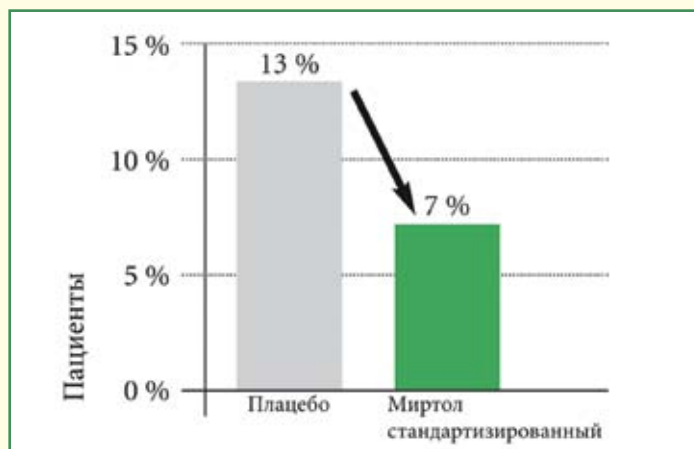


Рис. 1. Необходимость сопутствующей антибиотикотерапии

Широкий спектр действия препарата имеет важное значение в терапии острых и хронических риносинуситов, а также для улучшения общего состояния пациентов. Это было доказано в рандомизированном плацебо-контролируемом мультицентровом GCP-исследовании с участием 331 пациента с острым синуситом на фоне лечения миртолом стандартизированным [7]. По сравнению с группой плацебо, в группе пациентов, принимавших миртол стандартизированный, уже через 6 дней терапии отмечался регресс симптоматики: головной боли, боли в области верхнечелюстных пазух при наклоне головы вперед, отмечалось улучшение реологических свойств отделяемого секрета и носового дыхания. Необходимость дополнительной антибиотикотерапии в группе, принимавшей миртол стандартизированный, снижалась в два раза по сравнению с плацебо-группой.

ГелоМиртол® форте своим фармакодинамическим профилем превосходит действие других муколитиков. Это подтверждает актуальная директива «Риносинусит» [8] немецкого Объединения научных медицинских профессиональных сообществ (AWMF): терапевтическое действие N-ацетилцистеина полностью не доказано; из-за отсутствия соответствующих исследований в Германии препарат имеет ограниченный допуск для терапии, также как и амброксол. Химически неопределенная смесь из пяти фитоэкстрактов имеет некоторые дополнительные терапевтические эффекты при лечении гнойного синусита. С другой стороны, улучшение мукоцилиарного клиренса на фоне приема миртола стандартизированного достоверно доказано лабораторными и клиническими исследованиями. Миртол стандартизированный обладает комплексом доказанных фармакодинамических действий: муколитическим, секретомоторным, секретолитическим, противовоспалительным, антимикробным и антиоксидантным. «Благодаря широкому спектру действия ГелоМиртол® форте является препаратом первого выбора при лечении риносинуситов», — подводит итог профессор Бербом.

**В.А. Громаков, врач высшей категории, кандидат медицинских наук,
директор по медицине ООО «Поль-Боскамп»
125047, Москва, ул. 3-я Тверская-Ямская, д. 58/5
Тел. (495) 232-13-65.**

E-mail: info@pohl-boskamp.ru

По вопросам литературы обращайтесь в редакцию.

Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств

Е. А. Ушкалова*, доктор медицинских наук

Э. А. Коровякова**, кандидат медицинских наук, доцент

*ФГБУ НЦ АГиП имени академика В. И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ,

**РУДН, Москва

Ключевые слова: антибактериальные препараты, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, кумуляция, идиосинкразия, факторы риска, печеночная недостаточность, лекарственные взаимодействия.

Гепатотоксические реакции на лекарственные средства (ЛС) занимают важное место в структуре лекарственно обусловленной заболеваемости и смертности населения и являются основной причиной принятия регуляторных решений в отношении ЛС, включая их отзыв с рынка [1, 2]. Острые лекарственные поражения печени (ЛПП) могут вызывать более 1200 ЛС [3], 200 из которых потенциально гепатотоксичны [4]. По данным фармакоэпидемиологических исследований, ЛПП наиболее часто вызывают парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антимикробные препараты и ЛС, влияющие на ЦНС, что обусловлено не только их потенциальной гепатотоксичностью, но и широким применением [5, 6]. В последние годы, в связи с повышением роста потребления, во всем мире наблюдается рост ЛПП, вызываемых растительными препаратами и биологически активными добавками [5–7].

Эпидемиология ЛПП

при применении

антибактериальных препаратов

В США 45,5% всех ЛПП и 46,0% случаев лекарственно индуцированной недостаточности печени вызывают антимикробные препараты [5, 9]. Среди них ведущее место в качестве причин ЛПП принадлежит широко применяемым антибактериальным средствам, в том числе противотуберкулезным, амоксициллину/клавуланату и флуоксациллину [9].

Большинство антибиотикоиндуцированных гепатотоксических реакций носят бессимптомный и транзиторный характер [10]. Частота серьезных гепатотоксических реакций при приме-

нении антибактериальных средств в целом составляет меньше 5 на 100 000 назначений [11]. Случаи печеночной недостаточности при лечении большинством препаратов, за исключением отозванного с рынка тровафлоксацина и телитромицина, развиваются крайне редко.

Механизмы и факторы риска гепатотоксичности

Ряд антибактериальных препаратов способны вызывать дозозависимые токсические поражения печени, которые могут возникать как на фоне приема высокой однократной дозы, так и высокой кумулятивной дозы, накапливающейся в организме при длительном применении препарата. Дозозависимые ЛПП наиболее часто наблюдались при внутривенном введении высоких доз тетрациклинов, особенно во время беременности или в послеродовом периоде [12], однако собственная гепатотоксичность в определенной степени характерна и для других групп антибактериальных препаратов. Тем не менее, большинство ЛПП, развивающихся при применении антибактериальных средств, носят идиосинкратический характер [5].

Считают, что в основе идиосинкратических реакций лежит генетическая предрасположенность, связанная с полиморфизмом множественных генов, регулирующих активность ферментов, участвующих в метаболизме и транспорте ЛС, наличием определенных антигенов класса HLA, гиперпродукцией цитокинов и мутаций митохондриальной ДНК [13]. В частности, это предположение подтверждается сильной корреляцией между наличием аллеля HLA-B*5701 и флуоксациллин-индуцированным поражением печени [14]. Однако для развития ЛПП, по-видимому, необходимо сочетание нескольких факторов риска, включая негенетические. К последним относятся пол, возраст, нутри-

онный статус пациента, потребление алкоголя, наличие исходного поражения печени и сопутствующих заболеваний (например, сахарного диабета и ВИЧ-инфекции), степень и путь метаболизма ЛС, лекарственные взаимодействия [13, 15]. Следует отметить, что не все вышеперечисленные факторы риска идиосинкратических ЛПП (иЛПП) являются общепризнанными, роль ряда из них, например, хронического потребления алкоголя, наличия сопутствующих заболеваний и даже исходного поражения печени, продолжает дискутироваться.

Идиосинкратические реакции в отличие от реакций, вызванных собственным токсическим действием препарата, принято считать независимыми от дозы. Однако это верно лишь в определенных пределах. Зависимость между суточной дозой ЛС и частотой развития иЛПП была выявлена, по крайней мере, в двух исследованиях [16]. В частности, было показано, что ЛС, назначаемые в дозах менее 10 мг/сут, крайне редко вызывают иЛПП [17], а результаты анализа 598 случаев иЛПП позволяют предположить, что частота развития этого осложнения, а также его неблагоприятных исходов существенно снижается в случае, если суточная доза препарата не превышает 50 мг [18]. Более того, 81% всех случаев острой лекарственно индуцированной печеночной недостаточности (исключая случаи, связанные с применением парацетамола) в США, потребовавших трансплантации печени, был обусловлен ЛС, применяемыми в дозе свыше 50 мг/сут [19].

Одним из главных механизмов развития ЛПП считается образование реактивных метаболитов ЛС, способных связываться с эндогенными макромолекулами и оказывать непосредственное токсическое или опосредованное иммунологическое действие на печень [10]. Это подтверждается результатами недавно проведен-

ного в США исследования, проанализировавшего риск гепатотоксичности при применении 207 наиболее часто назначаемых пероральных препаратов [18, 20]. Оказалось, что применение ЛС, которые более чем на 50% метаболизируются в печени, достоверно чаще ассоциируется с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, печеночной недостаточностью, трансплантацией печени и летальными исходами, чем применение ЛС с менее интенсивным метаболизмом. При использовании 12 ЛС, не метаболизирующихся в печени, включая антибиотики цефдинир, цефпрозил, цефалексин и цефуросим, не было выявлено ни одного случая недостаточности или трансплантации печени, а также фатальных ЛПП. Кроме того, есть данные о взаимосвязи между изоферментами цитохрома P450, принимающими участие в метаболизме ЛС, и развитием ЛПП. Последние чаще вызывают ЛС, подвергающиеся биотрансформации с участием CYP2C9 и CYP2C19, чем CYP3A и CYP2D6 [16, 21]. Некоторые препараты могут изменять гепатотоксический потенциал других ЛС путем индукции или ингибирования ферментов цитохрома P450, что приводит к накоплению токсичных метаболитов [2]. Наиболее сильными индукторами ферментов являются рифампицин и противосудорожные препараты, а также алкоголь и курение. Угнетение ферментов печени могут вызывать 14-членные макролиды (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые средства и антиретровирусные препараты из группы ингибиторов протеаз. Классическим примером ЛПП, возникающего на фоне такого лекарственного взаимодействия, является гепатит при совместном применении изониазида и рифампицина [22]. При применении комбинации двух гепатотоксических ЛС риск ЛПП может повышаться в 6 раз [23].

Клинико-морфологические проявления лекарственных поражений печени, вызываемых антибактериальными средствами

Клинико-морфологические проявления ЛПП варьируют от бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов до фульминантной недостаточности и декомпенсированного цирроза печени. Острые ЛПП принято подразделять на три основные формы: гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Согласно данным Шведского регистра нежелательных реакций ЛС, наи-

более высокая смертность (12,7%) характерна для гепатоцеллюлярной формы поражения, далее следует холестатическая форма (7,8%) и смешанная (2,4%) [24]. Следует отметить, что один и тот же препарат может вызывать разные формы ЛПП. Проспективный анализ 69 случаев гепатотоксичности, вызванной амоксициллином/клавуланатом, показал, что форма ЛПП может зависеть от продолжительности применения: в первую неделю лечения преобладает гепатоцеллюлярный тип поражения, во вторую-третью — холестатический, при более длительной терапии — смешанный [25].

У 5–6% пациентов может развиваться хроническое поражение печени [26]. В ряде случаев хронизация наблюдается даже в случае своевременной отмены ЛС, однако основным фактором риска, по-видимому, является продолжающийся прием ЛС при наличии признаков нарушения функции печени [27].

Бета-лактамы антибиотики

Пенициллины вызывают преимущественно гепатоцеллюлярные поражения печени, хотя при их применении описаны и случаи холестаза с дуктопенией [10]. Холестатический гепатит более характерен для полусинтетических антистафилококковых оксипенициллинов (флуклосациллина, оксациллина и др.). ЛПП чрезвычайно редко возникают при лечении ампициллином и редко — при лечении бензилпенициллином, феноксиметилпенициллином и амоксициллином [10]. Согласно данным фармаконадзора Великобритании, частота гепатотоксических реакций на амоксициллин колеблется от 0,1–0,2 до 3,0 на 100 000 назначений [12, 40].

Наиболее высоким потенциалом гепатотоксичности среди пенициллинов обладают амоксициллин/клавуланат и флуклосациллин. Риск гепатотоксичности при применении амоксициллина/клавуланата в 5–9 раз превышает таковой для амоксициллина [40–42], с его применением связано 13–23% всех выявляемых антибиотикоиндуцированных поражений печени [1, 25, 42, 43]. В большом популяционном исследовании типа «случай–контроль» в Великобритании скорректированное отношение шансов (ОШ) развития гепатотоксических реакций при применении амоксициллина/клавуланата (по сравнению с отсутствием антибактериальной терапии) составило 94,8 (95% ДИ 27,8–323,0) [23]. По оценке австрийских экспертов частота гепатотоксических реакций амоксициллина/клавула-

ната составляет 17 на 100 000 назначений и превышает таковую для отозванного с рынка тровафлоксацина (5,6:100 000) и телитромицина и (5,5:100 000), применение которого в связи с гепатотоксичностью ограничено регуляторными органами многих стран [2]. Основными факторами риска развития ЛПП при лечении амоксициллином/клавуланатом являются возраст старше 65 лет, а также длительные и повторные курсы лечения [25, 40]. В случае сочетания обоих факторов риска частота острых ЛПП может достигать 1 на 1000 пациентов [40]. Амоксициллин/клавуланат также лидирует среди антибиотиков по частоте госпитализаций, связанных с ЛПП [1]. Желтуха при применении амоксициллина/клавуланата развивается с частотой 9,91 случая на 100 000 назначений [44]. К факторам риска ее развития относятся женский пол и пожилой возраст.

Клинико-морфологические проявления ЛПП при лечении амоксициллином/клавуланатом, как указывалось выше, могут зависеть от продолжительности лечения, а также от возраста — для молодых пациентов более характерны гепатоцеллюлярные поражения, в то время как для пожилых — холестатические или смешанные [25]. В двух исследованиях выявлена ассоциация между гаплотипом DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602 и амоксициллин-индуцированным холестатическим гепатитом [45, 46].

Несмотря на то, что у большинства пациентов прогноз при поражениях печени, вызванных амоксициллином/клавуланатом, хороший, неблагоприятные исходы (персистирующее поражение, трансплантация печени или смерть), по результатам проспективного исследования, могут наблюдаться у 7% больных [25]. Поскольку риск гепатотоксичности связан, прежде всего, с клавулановой кислотой, ее максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет ограничена 600 мг/сут, для детей до 12 лет — 10 мг/кг массы тела [47].

Частота флуклосациллин-индуцированных поражений печени по данным британского популяционного исследования составляет 1,8 на 100 000 назначений (или 2,6 на 100 000 потребителей) [23], по расчетам австрийских экспертов — 8,5 на 100 000 назначений [2], частота желтухи — 3,6 на 100 000 назначений [44]. Как указывалось выше, флуклосациллин-индуцированное поражение печени сильно коррелирует с наличием аллеля HLA-B*5701. Однако ЛПП при приеме флуклосациллина развива-

ется только у одного из 500–1000 носителей HLA-B*5701, что подтверждает предположение о том, что для возникновения гепатотоксичности необходимо комплексное воздействие генетических и других факторов риска [14].

Применение цефалоспоринов, за исключением цефтриаксона, вызывающего псевдолитиаз (см. табл. «Частота и характеристика гепатотоксических реакций, вызванных наиболее широко применяемыми антибактериальными средствами [10]» на стр. 32–33), крайне редко ассоциируется с гепатотоксическими реакциями.

Отдельные случаи острой печеночной недостаточности описаны при лечении цефтриаксоном, цефуросимом, цефазолином, цефотаксимом, а также карбапенемами и азтреонамом [2]. Риск развития ЛПП для препаратов, не метаболизирующихся в печени, низкий [21].

Макролиды и кетолиды

Макролиды могут быть отнесены к числу безопасных лекарственных средств, так как их гепатотоксический потенциал, проявляющийся преимущественно холестатическим гепатитом, расценивается в пределах 3,6 случая на 100 тыс. пациентов. Применение в высоких дозах и/или длительный прием могут увеличить риск развития дисфункции печени [48]. В зависимости от способности взаимодействовать с CYP3A4 все макролиды можно подразделить на три основные группы: 1) сильные ингибиторы этого изофермента (тролеандомицин, эритромицин и кларитромицин); 2) препараты с более слабым действием на CYP3A4 (мидекамицин, джозамицин и рокситромицин) и 3) препараты, не влияющие на активность CYP3A4 (азитромицин, спирамицин и дири-тромицин) [49]. Препараты первой группы метаболизируются с участием CYP3A4 и посредством N-деметилования образуют реактивные нитрозоалканы, связывающиеся с цитохромом P450. Образование комплекса между метаболитом и активным центром фермента происходит путем ковалентной связи, что приводит к необратимому угнетению активности последнего. Препараты второй группы образуют комплексы в меньшей степени, третьей — вообще не образуют комплексы с цитохромом. Считают, что риск гепатотоксичности в связи с образованием реактивных метаболитов и лекарственных взаимодействий наиболее высок для эритромицина и тролеандомицина (особенно при длительном применении и/или в высоких дозах) и ничтожно мал

для азитромицина, спирамицина и дири-тромицина [48].

Разные эфиры эритромицина имеют разный потенциал гепатотоксичности и в зависимости от этого показателя располагаются в следующем порядке: этил-сукцинат > эстолат > стеарат > пропионат [2]. В целом риск гепатотоксических реакций при применении эритромицина оценивается как достаточно высокий [50]. В ряде исследований повышение уровня трансаминаз наблюдалось у 15% пациентов, получавших эритромицин более 2 недель, гепатит — у 2% [51, 52]. В некоторых странах с развитой системой фармаконадзора эритромицин, согласно результатам анализа спонтанных сообщений, опережает по частоте гепатотоксических реакций амоксициллин/клавуланат, флюксоксациллин и другие антибактериальные средства [53]. Анализ базы фармаконадзора ВОЗ, получающей спонтанные сообщения о нежелательных реакциях на ЛС со всего мира, также показал, что эритромицин, наряду с цефтриаксоном и миноциклином, входит в число 15 препаратов, наиболее часто ассоциирующихся с гепатотоксическими реакциями у детей и подростков в возрасте до 18 лет, и находится на втором месте (после рифампицина) среди антибиотиков, наиболее часто вызывающих ЛПП у новорожденных [54].

Частота развития ЛПП под влиянием эритромицина, рассчитанная на основании результатов клинических исследований и данных фармаконадзора, составила 3,6 на 100 000 назначений [2, 11]. Аналогичные данные были получены в ретроспективном когортном исследовании, оценивавшем риск развития холестатической желтухи, связанной с применением эритромицина (3,6 на 100 000 потребителей) [55].

Прогноз при ЛПП, вызванном эритромицином, в целом благоприятный, летальные случаи наблюдаются крайне редко [24, 53]. По результатам британского исследования в госпитализации по поводу острого гепатита нуждаются 2,28 из 1 млн пациентов, получавших 10-дневный курс препарата [56].

Данных о кларитромицине меньше, однако опубликованные случаи позволяют предположить, что он обладает сходным с эритромицином профилем гепатотоксичности и, по-видимому, сопряжен с аналогичным риском развития ЛПП [57, 58]. В частности, в британском популяционном исследовании скорректированное отношение шансов гепатотоксичности при применении кларитромицина даже несколько превышало таковое

для эритромицина (6,1 против 5,3) [23]. Аналогичные результаты получены и австрийскими экспертами при расчете частоты гепатотоксичности кларитромицина на 100 000 назначений [2]. Она составила 3,8 (по сравнению с 3,6 для эритромицина). У пациентов пожилого возраста при приеме высоких доз препарата может развиваться обратимый холестатический гепатит [57]. Описаны единичные случаи фульминантной печеночной недостаточности, в том числе с летальными исходами [57–60], а также летальный исход вследствие прогрессирующего холестатического поражения печени у 59-летней женщины с сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью, получившей короткий курс лечения кларитромицином (1 г/сут в течение 3 дней) [61]. Поскольку кларитромицин, подобно эритромицину, является ингибитором CYP3A4, риск развития гепатотоксических реакций может существенно повышаться на фоне лекарственных взаимодействий, а также на фоне исходных заболеваний печени [60].

Еще одним хорошо изученным в плане безопасности макролидом является азитромицин. Наряду с эритромицином и кларитромицином он относится к самым широко используемым препаратам этой группы в мире, а в ряде стран значительно опережает по уровню потребления другие макролиды. Например, в США в 2009 г. азитромицин по числу назначений занимал 5-е место среди всех ЛС (53,8 млн рецептов) [62].

По своей химической структуре азитромицин является азалидом (15-членным макролидом) и имеет ряд преимуществ перед другими макролидами, в том числе с точки зрения потенциальной гепатотоксичности. Помимо незначительного метаболизма и ничтожно малого риска лекарственных взаимодействий, это связано и со значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой азитромицина по сравнению с другими макролидами. Например, при инфекциях дыхательных путей курсовая доза эритромицина составляет 14 000–20 000 мг, кларитромицина — 7 000–10 000 мг, джозамицина — 10 500–15 750 мг, в то время как азитромицина — 1500 мг.

Низкий потенциал гепатотоксичности азитромицина подтверждается и результатами фармакоэпидемиологических исследований. В обзорной статье Chang C. Y. и Schiano T. D. приводятся данные 7 проспективных и ретроспективных исследований, посвященных изучению гепатотоксичности ЛС при их применении в широкой медицин-

ской практике [63]. Ни в одном из них не выявлено ни одного случая поражения печени, вызванного азитромицином. В Pubmed содержатся публикации лишь о 4 случаях обратимого внутрипеченочного холестаза при приеме азитромицина взрослыми пациентами, большинство из которых имели дополнительные факторы риска [64–67]. У детей описаны только случаи бессимптомного повышения печеночных ферментов [68].

В базе данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях FDA (AERS) у больных, получавших азитромицин, за период с 1.11.1991 г. по 19.07.2000 г. было зарегистрировано 24 случая ЛПП (19 у взрослых и 5 у детей), в 5 из которых азитромицин применяли совместного с потенциально гепатотоксичными препаратами (парацетамол и/или НПВС) [69]. За этот период число назначений азитромицина превысило 200 млн. Таким образом, частота развития тяжелых гепатотоксических реакций составила менее 0,01 случая на 100 000 назначений (менее 1 случая на 10 000 000 назначений). В базе данных ВОЗ (VigiBase) сообщения о серьезных ЛПП у детей и подростков, получавших азитромицин, отсутствуют [54]. Следует отметить, что при анализе этой базы было выявлено лишь два макролида, применение которых ассоциировалось с гепатотоксичностью у лиц в возрасте до 18 лет, — эритромицин и джозамицин.

На сайте FDA (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM204775.pdf>) также расположен документ, посвященный анализу зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных явлений при применении азитромицина у детей и подростков. Анализ основан на данных системы AERS, в которую поступают сообщения от производителей ЛС, медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов. В период с 10.06.2005 г. по 30.09.2009 г. в AERS поступили сообщения о трех случаях серьезных ЛПП у детей, получавших азитромицин, в одном из которых понадобилась трансплантация печени, однако доказать причинно-следственную связь с препаратом не удалось ни в одном из них, так как у всех пациентов имелись другие факторы, которые могли быть причиной ЛПП, включая хроническую сердечную недостаточность, применение других препаратов с гепатотоксическим действием и острый вирусный гепатит.

Другие макролиды в связи с более редким применением хуже изучены

в фармакоэпидемиологических исследованиях, однако при их использовании также описаны ЛПП, включая серьезные [71–73].

Среди родственных макролидам соединений наибольшее беспокойство с точки зрения риска гепатотоксичности вызывает единственный представитель группы кетолидов телитромицин. Небольшое и умеренное повышение уровня АЛТ при применении этого препарата было зарегистрировано еще на стадии домаркетинговых испытаний. В частности, в III фазе клинических исследований повышение уровня АЛТ в группе пациентов, получавших телитромицин, наблюдалось достоверно чаще, чем в группе плацебо. При применении препарата в медицинской практике были зарегистрированы серьезные гепатотоксические реакции, в том числе потребовавшие трансплантации печени и с летальным исходом. На основании анализа постмаркетинговых данных, содержащихся в базе данных FDA, была рассчитана частота сообщений о печеночной недостаточности при применении телитромицина, которая составила 167 случаев на 1 млн человеко-лет [74]. По данным производителя, телитромициноиндуцированный гепатит встречается с частотой 7 случаев на 10 000 пролеченных пациентов [75]. Анализ спонтанных сообщений, поступающих в базу данных нежелательных реакций FDA, показал, что риск гепатотоксичности при применении телитромицина на 82% выше, чем при применении других ЛС [76]. ЛПП, вызываемое телитромицином, характеризуется быстрым появлением симптомов, в том числе желтухи, лихорадки, боли в животе и в некоторых случаях асцита [10]. Из 42 недавно опубликованных случаев гепатотоксичности в 25 развилась желтуха, в 32 — понадобилась госпитализация, в 14 были диагностированы тяжелые ЛПП (степень 4 и 5), одному пациенту была пересажена печень, четверо пациентов умерли [77]. При повторном введении телитромицина больному, у которого во время предыдущего курса лечения наблюдались нежелательные эффекты со стороны печени, развился рецидив острого гепатита [78]. В связи с гепатотоксичностью в США и Евросоюзе применение препарата ограничено случаями внебольничной пневмонии, возбудители которой резистентны к другим антибиотикам.

Фторхинолоны

Умеренное повышение уровня АЛТ в сыворотке крови рассматривается

как групповой эффект фторхинолонов. Тяжелые ЛПП, наблюдавшиеся при применении отозванных с рынка trovafloxacin и temafloxacin, связывают с наличием в их структуре дифторфенилового радикала. Другие фторхинолоны даже при применении у пациентов с исходными заболеваниями печени, в том числе при длительном лечении в составе противотуберкулезных схем, крайне редко вызвали выраженные гепатотоксические реакции [12, 79, 80].

Учитывая большой объем потребления препаратов этой группы, считается, что частота гепатотоксических реакций, особенно тяжелых, при применении фторхинолонов очень низкая [11]. Например, по данным фармаконадзора во Франции, частота гепатита, некроза и печеночной недостаточности составляет для левофлоксацина менее 1 случая на 5 млн назначений [81]. Риск гепатотоксических реакций при применении моксифлоксацина может быть выше. Данные клинических исследований и фармаконадзора позволяют предположить, что повышение уровня печеночных ферментов наблюдается примерно у 1–5% пациентов [82]. В литературе описано не менее 9 летальных исходов, обусловленных ЛПП при применении данного препарата [10]. Случаи печеночной недостаточности, в том числе с летальными исходами, описаны и при применении других фторхинолонов, в частности ципрофлоксацина и левофлоксацина. Гепатоцеллюлярных поражений при применении гемифлоксацина до сих пор не описано, однако считают, что это связано, прежде всего, с его недолгим пребыванием на рынке [10].

Аминогликозиды

Потенциал собственной гепатотоксичности у аминогликозидов низкий или полностью отсутствует [10], однако есть сообщения о единичных случаях серьезных ЛПП при их применении [83]. У пациентов с заболеваниями печени повышается риск развития нефротоксических реакций аминогликозидов [84].

Тетрациклины и глицилциклины

Внутривенное введение высоких доз тетрациклинов, как указывалось выше, ассоциируется с высоким риском гепатотоксичности, однако при приеме низких доз внутрь препараты этой группы очень редко вызывают ЛПП. В одном исследовании частота ЛПП составила 1 случай на 18 миллионов суточных доз, в другом — 3,7 случая на 100 000 потребителей или 1,5 случая на 100 000 назначений [23,

85]. Характерным поражением печени, обусловленным высокими внутривенными дозами, является микровезикулярный стеатоз, низкими пероральными дозами — холестаз [10]. Незарегистрированный в РФ миноциклин, наряду с нитрофурантоином, наиболее часто среди антибактериальных препаратов вызывает хронический аутоиммунный гепатит [86].

При применении недавно появившегося на рынке представителя близкой к тетрациклинам группы глицилциклинов тигециклина ЛПП пока не описано [10].

Сульфаниламиды и ко-тримоксазол

Сульфаниламиды и ко-тримоксазол могут вызывать холестаз и некроз клеток печени. В исследовании типа «случай—контроль» отношение шансов развития ЛПП при применении сульфаниламидов составило 11,4, число госпитализаций на миллион пациентов, получивших 10-дневный курс лечения, — 4,8 случая [56]. Самый гепатотоксичный препарат этой группы — сульфасалазин [10]. Согласно результатам британского исследования, частота нежелательных реакций со стороны печени при его применении составляет 1 на 1000 потребителей и аналогична таковой для амоксициллина/клавуланата [23]. Большинство гепатотоксических реакций сульфаниламидов носят легкий характер и саморазрешаются в течение нескольких недель после отмены, однако описаны и тяжелые нежелательные реакции, включая случаи развития фульминантной печеночной недостаточности при применении ко-тримоксазола [87, 88]. Риск гепатотоксических реакций сульфаниламидов выше у медленных ацетилаторов [89].

Линкосамиды

Наиболее хорошо изученный препарат в группе линкосамидов — клиндамицин. Для него характерен смешанный тип поражений печени [10]. У 50% больных наблюдается бессимптомное повышение уровня АЛТ, который возвращается к норме, несмотря на продолжающееся лечение [2]. Тяжелые ЛПП наблюдаются редко [90].

Оксазолидиноны

При длительном лечении линезолидом описан единственный случай тяжелой печеночной недостаточности и лактоацидоза, при биопсии печени был выявлен микровезикулярный стеатоз [91]. Это поражение связывают с нарушением функции митохондрий под влиянием препарата [92].

Нитрофураны

Наиболее хорошо изученный препарат данной группы — нифурантоин. Он может вызывать острый (холестатический или гранулематозный) гепатит [56] или хронический аутоиммунный гепатит с образованием антиядерных антител, антител к гладким мышцам, гипергаммаглобулинемией и типичной гистологической картиной [86]. Частота ЛПП низкая — около 0,0003% [2]. Одним из главных факторов риска считается длительное применение препарата (более 10 дней). Прогноз в целом хороший, как правило, отмена препарата приводит к быстрому улучшению. Гепатотоксические реакции описаны в основном у женщин, однако это связывают с преимущественным применением нитрофурантоина для профилактики и лечения неосложненных инфекций мочевых путей у этой категории пациентов.

Другие антибактериальные препараты

Гипербилирубинемия является наиболее частым побочным эффектом при длительном применении фузидиевой кислоты [93]. Она может вызывать дозозависимые холестатические реакции, особенно при внутривенном введении. В основе этих поражений могут лежать два механизма нарушения выведения желчи под влиянием препарата [94].

Производные нитроимидазола, включая наиболее широко применяемый препарат этой группы метронидазол, крайне редко ассоциируются с гепатотоксичностью, особенно тяжелой. В доступной литературе имеется лишь одно сообщение о развитии фульминантной печеночной недостаточности при применении у молодой женщины с желтухой в анамнезе на прием этого препарата [95], а также четыре сообщения об умеренной или тяжелой гепатотоксичности, включая случаи, потребовавший трансплантации печени вследствие массивного подострого некроза, у пациентов, получавших комбинированный препарат метронидазола и спирамицина [73].

При применении хлорамфеникола описаны редкие случаи холестаза и желтухи. Поскольку применение препарата на протяжении нескольких десятилетий строго ограничено в большинстве стран из-за серьезных гематологических реакций, оценить риск его гепатотоксических реакций в фармакоэпидемиологических исследованиях, проводимых преимущественно в Северной Америке и Западной Европе, не представляется возможным. Хлорамфеникол является ингибитором митохондриальных ферментов печени, поэтому риск гепатотоксич-

ности может повышаться на фоне лекарственных взаимодействий.

Более подробная характеристика гепатотоксических реакций при применении антибактериальных средств, представлена в таблице. (см. табл. «Частота и характеристика гепатотоксических реакций, вызванных наиболее широко применяемыми антибактериальными средствами [10]» на стр. 32–33).

Таким образом, антибактериальные препараты, несмотря на относительно низкую частоту гепатотоксических реакций, особенно серьезных, в целом могут быть причиной ЛПП. При назначении антибиотиков следует учитывать известные факторы риска, в том числе характерные для конкретных препаратов (см. табл. «Частота и характеристика гепатотоксических реакций, вызванных наиболее широко применяемыми антибактериальными средствами [10]» на стр. 32–33). Во многих случаях гепатотоксические реакции антибиотиков имеют идиосинкратическую природу и не могут быть предусмотрены, поэтому до того, как будут определены генетические факторы, способствующие их развитию, и разработаны доступные для рутинного применения фармакогенетические тесты, основной мерой профилактики тяжелых ЛПП является бдительность врачей и пациентов в отношении признаков гепатотоксичности и в случае их появления — быстрая отмена препарата [10]. ■

Литература

1. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // *Gastroenterology*. 2005; 129: 512–21.
2. Leitner J.M., Graninger W., Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical // *Infection*. 2010; 38: 3–11.
3. Mengoli M., Parmeggiani D., Mengoli M.C. et al. Drug-induced hepatotoxicity: clinical and biochemical features of 26 patients and a review of the literature // *Recenti Prog Med*. 2011, Jun; 102 (6): 253–260.
4. Biour M., Jaillon P. Drug-induced hepatic diseases. *Pathol Biol (Paris)*. 1999; 47: 928–937.
5. Bell L.N., Chalasani N. Epidemiology of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury // *Semin Liver Dis*. 2009; 29 (4): 337–347.
6. Robles M., Toscano E., Cotta J. et al. Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment // *Curr Drug Saf*. 2010, Jul 2; 5 (3): 212–222.
7. Petronijevic M., Ilic K., Suzuki A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database // *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2011, Apr; 20 (4): 416–423.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Сумамед®

азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг
капсулы 250 мг
порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл
лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий, 500 мг

3 дневный прием = 10 дневный
лечебный эффект¹



Инфекции
верхних
и нижних
дыхательных
путей

Признанный стандарт
эмпирической антибактериальной терапии

1. Foulds G, Jonhson RB. Selection of dose regimens of azytromicin // Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1993;31(Suppl. E):39-50

Регистрационные удостоверения: П№015662/04 от 17.02.2006; П№015662/02 от 18.05.2009; П№015662/03 от 10.03.2006; П№011923/01 от 22.09.2006; П№015662/01 от 18.05.2009 на правах рекламы

ТЕВА

ЖИВИ
ПОЛНОЙ
ЖИЗНЬЮ

ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2,
бизнес-центр «Конкорд», тел.: +7 (495) 644-22-34,
факс: +7 (495) 644-22-35/36.
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru
ООО «ПЛИВА РУС» входит в группу компаний Teva.

Клинические эффекты использования пробиотических продуктов питания

С. В. Николаева, кандидат медицинских наук

ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва

Ключевые слова: пробиотические продукты, профилактика, *Lactobacillus casei* DN-114001, *Bifidobacterium animalis* DN-173 010, гастроинтестинальный симптом, абдоминальный дискомфорт, критерий эффективности.

С большим интересом как в нашей стране, так и за рубежом изучается возможность применения доступных широкому массам населения пробиотических продуктов, являющихся важным компонентом функционального питания. Эти продукты способны влиять на физиологические функции и биохимические показатели организма, они не имеют существенных ограничений, обладают приятным вкусом и предназначены для регулярного употребления.

Основу для кисломолочных пробиотических продуктов составляют кисломолочные продукты, обогащенные штаммами пробиотических микроорганизмов — преимущественно бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*) и лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. gasseri*). Согласно современным представлениям, к кисломолочным пробиотическим продуктам могут быть отнесены только те продукты, в которых содержание пробиотических штаммов микроорганизмов находится в достаточном количестве (не менее 10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл на протяжении всего срока годности); которые способны оставаться активными при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека, сохранять свои положительные свойства в течение всего срока хранения продукта; положительное влияние пробиотических бактерий на организм должно быть клинически доказано не только для пробиотического штамма, но и для готового продукта.

В международной научной печати в течение последних 3 лет (2009–2011 гг.) опубликовано свыше 2500 сообщений по проблеме пробиотиков. В данной статье представлены результаты контролируемых клинических исследований эффективности пробиотических продуктов питания за этот период (табл.).

Одной из сфер применения пробиотических продуктов является профилактика распространенных инфекционных заболеваний (РИЗ), обусловленных большой группой вирусов. К РИЗ можно отнести инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) (инфекции уха, синуситы, стрептококковый фарингит, нестрептококковый фарингит, ринит и ларингит); инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) (пневмония, бронхит), острые кишечные инфекции (ОКИ) (гастроэнтерит). В исследовании Merenstein D. и соавт. изучено влияние кисломолочного продукта Actimel, содержащего пробиотический штамм *Lactobacillus casei* DN-114001 (коммерческое название *Imunitass*), на течение РИЗ у детей и изменение поведения детей из-за болезни. В исследовании приняли участие 638 здоровых детей в возрасте 3–6 лет, посещавших детские сады или школы 5 дней в неделю. В течение 90 дней участники основной группы исследования употребляли по одной бутылочке Actimel, участники контрольной

группы — по одной бутылочке продукта плацебо. Частота РИЗ в основной группе (0,0782) была на 19% ниже, чем в контрольной группе (0,0986) (показатель заболеваемости — соотношение = 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,65–0,99), $P = 0,046$. Дальнейшее подразделение РИЗ на ИВДП, ИНДП и ОКИ показало, что основной причиной снижения общей частоты заболеваний было снижение частоты ОКИ, а затем ИВДП. Частота ОКИ в основной группе была на 24% ниже, чем в контрольной группе. Частота ИВДП в основной группе была на 18% ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, ежедневный прием кисломолочного напитка Actimel показал некоторое снижение общей заболеваемости, в основном за счет желудочно-кишечных инфекций; при этом различий в поведении во время болезни не наблюдалось [1].

Целью другого исследования было изучение роли *Lactobacillus GG* (LGG) в профилактике инфекций ЖКТ и инфекций дыхательных путей (ИДП) у детей, посещающих детские сады. В исследовании приняли участие 281 ребенок, которых разделили на две группы, одна из которых получала в течение трех месяцев 100 мл кисломолочного продукта с LGG (в дозе 10^9 КОЕ), другая — кисломолочного продукта без LGG (плацебо). По сравнению с группой плацебо у детей в основной группе (с LGG) был значительно снижен риск развития ИВДП (относительный риск (ОР) 0,66, 95% ДИ 0,52–0,82); снижен риск развития ИДП длительностью более трех дней (ОР 0,57, 95% ДИ 0,41–0,78) и значительно меньше число дней с симптомами респираторного заболевания ($P < 0,001$). При этом не было никакого снижения риска между группами в отношении развития ИНДП (ОР 0,82, 95% ДИ 0,24–2,76) и желудочно-кишечных инфекций (ОР 0,63, 95% ДИ 0,38–1,06) [2].

Заболеваемость внутрибольничными инфекциями, преимущественно ЖКТ и дыхательных путей, у детей в развитых странах остается высокой (до 44%), при этом эффективной профилактики этих инфекций не существует. Было проведено исследование, в котором была изучена роль LGG в профилактике внутрибольничных инфекций ЖКТ и респираторных инфекций — в детской больнице. 742 госпитализированных ребенка были разделены на две группы для получения LGG в дозе 10^9 КОЕ в 100 мл кисломолочного продукта (LGG-группа, $n = 376$) или кисломолочного продукта без LGG (группа плацебо, $n = 366$). Было установлено, что в группе LGG по сравнению с группой плацебо значительно снижен риск развития инфекций ЖКТ (ОР 0,40, 95% ДИ 0,25–0,70) и ИДП, которые длились более трех дней (ОР 0,40, 95% ДИ 0,2–0,9) [3].

Как известно, с возрастом наблюдается снижение иммунитета, что приводит к предрасположенности к заболеваниям, провоцирует болезненное состояние и слабость. Одним из возможных способов поддержания оптимального состояния иммунной системы является использование пробиотических продуктов. В исследовании Makino S. и соавт. оцени-

Таблица

Клиническая эффективность пробиотических продуктов			
Штаммы, входящие в состав исследуемых пробиотических продуктов	Область клинического исследования	Положительные результаты	Первый автор, год публикации
<i>Lactobacillus</i> GG	Профилактика инфекций ЖКТ и ИДП у детей	Снижение риска развития ИВДП у детей	Hojdak I., 2010
	Профилактика внутрибольничных инфекций ЖКТ и респираторных инфекций у детей	Уменьшение риска внутрибольничных инфекций ЖКТ и дыхательных путей у детей	Hojdak I., 2010
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Профилактика РИЗ у детей	Снижение общей заболеваемости у детей в основном за счет желудочно-кишечных инфекций	Merenstein D., 2010
	Профилактика и лечение РИЗ у пожилых людей	Уменьшение продолжительности РИЗ, особенно инфекций ВДП, у пожилых	Guillemard E., 2010
	Вакцинация против гриппа у пожилых людей	Усиление ответных реакций на вакцинацию против гриппа у лиц старше 70 лет	Boge T., 2009
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Профилактика и лечение норовирусных гастроэнтеритов у пожилых людей	Уменьшение средней продолжительности лихорадки, коррекция дисбаланса кишечной микрофлоры	Nagata S., 2011
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> OLL1073R-1	Профилактика простудных заболеваний у пожилых людей	Снижение риска заражения простудными заболеваниями	Makino S., 2010
<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i>	Гиперхолестеринемия	Снижение общего холестерина сыворотки крови	Ataie-Jafari A., 2009
A — <i>Lactobacillus plantarum</i> SN35N, B — <i>L. plantarum</i> SN13T, C — <i>Lactococcus lactis</i> A6 + <i>Streptococcus thermophilus</i> 510	ЖКТ, содержание липидов в сыворотке крови и функциональные показатели печени у взрослых	Устранение запора, улучшение функциональных показателей печени, снижение липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови	Higashikawa F., 2010
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010	Здоровые взрослые без диагностированных желудочно-кишечных расстройств	Положительное влияние на гастроинтестинальные симптомы	Guyonnet D., 2009
	Здоровые женщины без диагностированных желудочно-кишечных расстройств	Улучшение работы ЖКТ и гастроинтестинальных симптомов	Guyonnet D., 2009
	Функциональный запор у детей	Увеличение частоты стула	Tabbers M. M., 2009
<i>Lactobacillus</i> ssp.	Беременность	Снижение риска преэклампсии у первородящих женщин	Brantsaeter A. L., 2011
<i>Lactobacillus gasseri</i> CECT5714 + <i>Lactobacillus coryniformis</i> CECT5711	Аллергические заболевания у детей	Благотворное влияние на иммунные параметры, участвующие в аллергической реакции	Martinez-Canavate A., 2009

вали эффективность употребления йогуртов, ферментированных с *Lactobacillus Delbrueckii* ssp. *bulgaricus* (*L. bulgaricus*) OLL1073 R-1, на устойчивость к простудным заболеваниям. Авторы провели два независимых исследования, в которых приняли участие 57 (средний возраст 74,5 лет) и 85 здоровых пожилых человека (средний возраст 67,7 года). В каждом исследовании испытуемые были разделены на две группы в зависимости от возраста и пола и употребляли 90 г йогурта или 100 мл молока один раз в день ежедневно в течение 8 или 12 недель. Метаанализ результатов этих исследований показал, что риск заразиться простудой был примерно в 2,6 раза ниже (ОР 0,39, P = 0,019) в группе йогурта, чем в группе молока, и увеличение активности естественных клеток-киллеров была значительно выше в группе йогурта, чем в группе молока (P = 0,028). Кроме того, качество жизни после приема было значительно выше в группе йогурта, чем в группе молока. То есть потребление йогуртов, ферментированных *L. bulgaricus* OLL1073 R-1, дополняет естественную активность клеток-киллеров и снижает риск заражения простудными заболеваниями у пожилых людей [4].

В исследовании Guillemard E. и соавт. изучали воздействие молочного продукта Actimel, содержащего пробиотический штамм *Lactobacillus casei* DN-114001, на сопротивляемость пожилых людей к РИЗ. В исследовании приняло участие 1072 добровольца (средний возраст 76 лет), которых разделили на две группы: потреблявших по 200 г в день в течение трех месяцев Actimel (n = 537) или контрольный молочный продукт (n = 535);

после завершения исследования наблюдение осуществлялось в течение еще одного месяца. Результаты показали, что для всех РИЗ Actimel значительно сокращал среднюю продолжительность эпизодов РИЗ (6,5 против 8 дней в контрольной группе; P = 0,008) и совокупную продолжительность РИЗ (7 против 8 дней в контрольной группе; P = 0,009). Сокращение и эпизодов, и общей продолжительности было также существенным для всех ИВДП (P < 0,001) и ринофарингита (P < 0,001). Это сопровождалось увеличением *L. casei* в стуле в течение потребления Actimel ($2-3,8 \times 10^7$ КОЕ/г стула, P < 0,001). Таким образом, потребление пожилыми людьми Actimel, содержащего пробиотический штамм *L. casei* DN-114001, приводит к уменьшению продолжительности РИЗ, особенно ИВДП (ринофарингит). При этом общее количество РИЗ не отличалось между группами по тяжести РИЗ, лихорадке, иммунным показателям в крови, лечению и качеству жизни; при этом Actimel был безопасен и хорошо переносился испытуемыми [5].

Nagata S. и соавт. провели исследование для оценки эффективности приема пробиотических кисломолочных продуктов, содержащих *Lactobacillus casei* Shirota (LcS-кисломолочный продукт), на норовирусные гастроэнтериты в зимний период у 77 пожилых людей (средний возраст 84 года). В течение одного месяца исследования не выявили существенных различий в частоте норовирусных гастроэнтеритов между группами употреблявших (n = 39, основная группа) и не употреблявших (n = 38, контрольная группа) LcS-кисломолочный продукт, однако средняя продолжительность лихорадки выше

37 °C во время болезни была значительно ниже в основной группе (1,5 дня против 2,9 дня) по сравнению с контрольной ($P < 0,05$). В основной группе ($n = 10$, средний возраст 83 года) выявилось существенное преобладание *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, уменьшение количества Enterobacteriaceae, при этом произошло значительное увеличение фекальной концентрации уксусной кислоты. Таким образом, непрерывный прием LcS-кисломолочного продукта может внести позитивный вклад в борьбу с лихорадкой, вызванной норовирусным гастроэнтеритом, корректируя дисбаланс кишечной микрофлоры, свойственный пожилым людям, хотя и не может защитить их от болезни [6].

Во многих странах мира вакцинация против гриппа рекомендуется пожилым людям, но, по сравнению с молодыми людьми, иммунный ответ у них развивается слабее. В двух исследованиях, проведенных во Франции в течение двух сезонов вакцинации: в 2005–2006 (пилотное) и 2006–2007 (подтверждающее) годах, изучали влияние ежедневного употребления Actimel на иммунный ответ при вакцинации против гриппа у пожилых добровольцев старше 70 лет. Испытуемые потребляли кисломолочный напиток, содержащий пробиотический штамм *L. casei* DN-114001 (Actimel) и ферментированный йогурт два раза в день в течение 7 недель (86 человек, пилотное исследование) или 13 недель (222 человека, подтверждающее исследование). Вакцинация проводилась после четырех недель потребления продукта. В пилотном исследовании определенные для гриппа титры антител увеличились после вакцинации, будучи последовательно выше в группе пробиотического продукта по сравнению с контрольной группой при потреблении продукта. Точно так же в подтверждающем исследовании титры против штамма В увеличились значительно больше в группе пробиотиков, чем в контрольной группе, на 3-ю, 6-ю и 9-ю недели после вакцинации при употреблении продукта ($P = 0,020$). Значительные различия в сероконверсии между группами были обнаружены спустя 5 месяцев после вакцинации. Аналогичные результаты по геометрическим средним титрам антител наблюдались для штаммов H3N2 и H1N1, что подтверждает результаты пилотного исследования. Эти исследования показали, что ежедневное потребление Actimel усиливает соответствующие ответные реакции на вакцинацию против гриппа у лиц старше 70 лет [7].

Симптомы, связанные с нарушениями функции ЖКТ, являются наиболее распространенными в клинике внутренних болезней. Ежедневное употребление пробиотических продуктов питания может быть полезным для улучшения гастроинтестинальных симптомов у взрослого населения в целом. В этом свою эффективность и безопасность показали кисломолочные продукты питания серии Активиа, которые помимо заквасочных культур содержат пробиотические бактерии *Bifidobacterium animalis* DN-173010 (коммерческое название штамма — *ActiRegularis*). В свое исследование Guyonnet D. и соавт. включили 371 взрослого, сообщившего об абдоминальном дискомфорте. Испытуемые были разделены на три группы, ежедневно употреблявшие в течение двух недель один или два стаканчика Активиа или следовавшие своей обычной диете. Абдоминальный дискомфорт и гастроинтестинальные симптомы испытуемые оценивали по анкетному опроснику в начале и конце исследования. Уменьшение абдоминального дискомфорта отметили большее количество участников, потребляющих тестируемый продукт (одностаканчиковая группа 82,5%, двухстаканчиковая группа 84,3%), по сравнению с контрольной группой (2,9%). Оценка изменений, которую проводили сами испытуемые, существенно отличалась

между группами ($P < 0,001$). Для обеих групп Активиа почти все симптомы улучшились значительно больше, чем в контрольной группе ($P < 0,001$). Никаких существенных различий между одно- и двухстаканчиковой группами не было [8].

В другом исследовании изучали влияние потребления кисломолочных продуктов на работу ЖКТ, гастроинтестинальные симптомы и связанное со здоровьем качество жизни женщин, не имеющих диагностированных расстройств ЖКТ. 197 женщин (в возрасте 18–60 лет) были разделены на две группы и ежедневно в течение 4 недель получали 2×125 г Активиа или контрольного молочного продукта. Основным критерием эффективности являлась динамика гастроинтестинальных симптомов (вздутие, дискомфорт, частота и характер стула). Как показали результаты исследования, доля участников, отметивших улучшение самочувствия по общему показателю абдоминального дискомфорта, оказалась значительно ($P < 0,05$) выше в группе Активиа, чем в контрольной группе. Аналогичную динамику наблюдали по оценке гастроинтестинальных симптомов (средние наименьшие квадраты — 0,57 при 95% ДИ 1,12–0,02) ($P < 0,05$) и улучшению функции ЖКТ ($P < 0,01$) (ОР 1,69 при 95% ДИ 1,17–2,45) [9].

Нарушение моторики ЖКТ (запор) регистрируется у 3% детей в мире и существенно снижает качество жизни маленьких пациентов. В ходе ряда исследований доказана эффективность препаратов полиэтиленгликоля и лактулозы в повышении частоты стула и смягчении его консистенции у детей с запором. Однако у 30–50% участников исследования на фоне приема слабительных препаратов зарегистрированы боли в животе, ощущение вздутия, диарея, тошнота, жалобы на неприятный вкус препаратов. Учитывая положительный опыт применения Активиа, содержащего *Bifidobacterium animalis* DN-173010, в лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) с запором у взрослых, в 2009 году в Нидерландах и Польше было проведено исследование, в котором приняли участие 160 детей в возрасте 3–16 лет, страдающих запором с частотой стула менее 3 раз в неделю. Продолжительность приема либо Активиа, либо контрольного кисломолочного продукта составляла три недели. В качестве первичной конечной точки оценки эффективности рассматривается частота стула, вторичной — его консистенция, случаи недержания кала, наличие боли при дефекации, выраженность других симптомов (боли в животе, вздутия), частоты нежелательных явлений (тошноты, диареи, неприятного вкуса) и необходимости приема стимулирующего слабительного (бисакодила). Исследование показало, что кисломолочный продукт, содержащий *Bifidobacterium animalis* DN-173010, эффективен для увеличения частоты стула после трех недель употребления продукта у детей с функциональным запором и частотой дефекации менее трех раз в неделю [10].

Гиперхолестеринемия — один из важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В двойном слепом исследовании не только оценивали эффективность обогащенных йогуртов на функцию ЖКТ, но и измеряли содержание липидов в сыворотке крови и функциональные показатели печени. Здоровые взрослые ($n = 68$) с различными жалобами со стороны кишечника (включая запор или диарею) были разделены на группы на получение йогурта: А — обогащенного *Lactobacillus plantarum* SN35N, В — обогащенного *L. plantarum* SN13T, С — обогащенного *Lactococcus lactis* A6 и *Streptococcus thermophilus* 510. Испытуемые потребляли 100 г йогурта ежедневно в течение 6 недель. Исследование показало эффективность *L. plantarum* SN13T в отношении запора (увеличение частоты дефекации), а также снижения в сыворотке крови общего холестерина и липопротеинов низ-

СВОЙСТВА КИСЛОМОЛОЧНОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА
НАПРЯМУЮ ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ СВОЙСТВАМИ ШТАММА ПРОБИОТИКОВ,
КОТОРЫЕ В НЕГО ДОБАВИЛИ

L.Casei Imunitass

(Lactobacillus casei DN 114001)

Bifidobacterium Actiregularis

(Bifidobacterium animalis DN 173010)



ОДОБРЕНО
ИНСТИТУТОМ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ

*

* Центральный Научно-Исследовательский
Институт Эпидемиологии Роспотребнадзора

**ЕЖЕДНЕВНАЯ
ПОМОЩЬ
ИММУНИТЕТУ**



Рекомендовано Российской
Гастроэнтерологической
Ассоциацией

**ЕСТЕСТВЕННАЯ
ПОМОЩЬ
ПИЩЕВАРЕНИЮ**

кой плотности и улучшения функции печени (сокращение на 12–25%) [11].

В исследовании Ataie-Jafari A. и соавт. изучали влияние потребления 300 г пробиотического (ферментированного закваской из *L. acidophilus* и *Bifidobacterium lactis*) и обычного йогурта на уровень холестерина сыворотки крови у 14 здоровых людей с умеренной гиперхолестеринемией (5,17–7,76 ммоль/л). В результате исследования было выявлено, что потребление пробиотического йогурта по сравнению с обычным йогуртом вызвало существенное уменьшение общего холестерина сыворотки крови ($P < 0,05$). Сравнение других индексов липидов крови не показало существенных различий между этими двумя группами [12].

Авторы исследования, проведенного в Норвегии в 2002–2008 годы у 33 399 первородящих женщин, изучали связь между потреблением молочных пробиотических продуктов в период беременности и развитием преэклампсии и ее подтипов. Употребление молочных продуктов, содержащих пробиотические лактобациллы, оценивалось участниками по анкете частоты питания; диагнозы «Преэклампсия» были получены из норвежского медицинского реестра рождаемости. Прием пробиотических молочных продуктов был связан со снижением риска развития преэклампсии. Связь была наиболее заметна при тяжелой преэклампсии (скорректированное отношение шансов (ОШ) = 0,79, 95% ДИ: 0,66–0,96). При потреблении пробиотиков, подразделяемых на категории: не принимала, ежемесячный, еженедельный или ежедневный прием, низкий риск развития преэклампсии (всех подтипов) наблюдался при ежедневном употреблении пробиотических продуктов (ОШ = 0,80, 95% ДИ: 0,66–0,96). Более низкие риски для развития тяжелой преэклампсии наблюдались при еженедельных (ОШ = 0,75, 95% ДИ 0,57–0,98) и ежедневных (ОШ = 0,61, 95% ДИ 0,43–0,89) приемах. Эти результаты показывают, что регулярное потребление созданных на молочной основе пробиотиков может приводить к снижению риска преэклампсии у первородящих женщин [13].

Рост распространенности аллергических заболеваний у детей связывают с несбалансированным иммунным ответом. Иммуномодулирующие свойства пробиотических бактерий могли бы уравновесить дисбаланс в иммунных реакциях, вызывающих аллергические реакции. У 44 детей, страдающих аллергией, была проведена оценка иммунологических эффектов употребления молочных продуктов, содержащих два пробиотических штамма (*L. gasseri* СЕСТ5714 и *L. coryniformis* СЕСТ5711 по крайней мере 10^6 КОЕ/г каждого штамма). Участников разделили на две группы: контрольную (употребляли обычный йогурт) и пробиотическую (аналогичный молочный продукт, где *L. bulgaricus* заменили на пробиотики). Группы ежедневно употребляли по 200 мл КМП в течение трех месяцев. Потребление пробиотических продуктов вызвало значительное снижение уровня IgE в плазме крови ($P = 0,03$) и существенное увеличение CD4+/CD25+ Т-регуляторных клеток ($P = 0,01$), секреторного IgA ($P = 0,01$) и естественных клеток-киллеров ($P = 0,03$). Таким образом, ежедневное употребление пробиотических продуктов, содержащих *L. gasseri* СЕСТ5714 и *L. coryniformis* СЕСТ5711, детьми с аллергией в течение трех месяцев благотворно влияет на иммунные параметры, участвующие в аллергической реакции [14].

Таким образом, пробиотические продукты оказывают регулирующее воздействие и положительное влияние на одну или несколько функций организма человека, что способствует улучшению состояния здоровья и снижению риска возник-

новения различных заболеваний. Адекватное использование пробиотических продуктов питания людьми разных возрастных групп, безусловно, послужит профилактике и лечению различных заболеваний и может рассматриваться как направление, требующее дальнейшего развития. ■

Литература

1. Merenstein D., Murphy M., Fokar A., Hernandez R. K., Park H., Nsouli H., Sanders M. E., Davis B. A., Niborski V., Tondy F., Shara N. M. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial // Eur J Clin Nutr. 2010; 64 (7): 669–677.
2. Hojsak I., Snovak N., Abdovic S., Szajewska H., Misak Z., Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clin Nutr. 2010; 29 (3): 312–316.
3. Hojsak I., Abdovic S., Szajewska H., Milosevic M., Krznaric Z., Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections // Pediatrics. 2010; 125 (5): e1171–1177.
4. Makino S., Ikegami S., Kume A., Horiuchi H., Sasaki H., Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073 R-1 // Br J Nutr. 2010; 104 (7): 998–1006.
5. Guillemard E., Tondy F., Lacoïn F., Schrezenmeir J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial // Br J Nutr. 2010; 103 (1): 58–68.
6. Nagata S., Asahara T., Ohta T., Yamada T., Kondo S., Bian L., Wang C., Yamashiro Y., Nomoto K. Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged // Br J Nutr. 2011; 106 (4): 549–56.
7. Boge T., Remigy M., Vaudaine S., Tanguy J., Bourdet-Sicard R., van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials // Vaccine/HYPERLINK. 2009; 27 (41): 5677–5684. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615959>.
8. Guyonnet D., Woodcock A., Stefani B., Trevisan C., Hall C. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study // J Dig Dis. 2009; 10 (1): 61–70.
9. Guyonnet D., Schlumberger A., Mhamdi L., Jakob S., Chassany O. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms: a randomised, double-blind, parallel, controlled study // Br J Nutr. 2009; 102 (11): 1654–1662.
10. Tabbers M. M., Chmielewska A., Roseboom M. G., Boudet C., Perrin C., Szajewska H., Benninga M. A. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on constipation in childhood: a multicentre randomised controlled trial (NTRTC: 1571) // BMC Pediatr. 2009; 9: 22.
11. Higashikawa F., Noda M., Awaya T., Nomura K., Oku H., Sugiyama M. Improvement of constipation and liver function by plant-derived lactic acid bacteria: a double-blind, randomized trial // Nutrition. 2010; 26 (4): 367–374.
12. Ataie-Jafari A., Larijani B., Alavi Majd H., Tahbaz F. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects // Ann Nutr Metab. 2009; 54 (1): 22–27.
13. Brantsaeter A. L., Myhre R., Haugen M., Myking S., Sengpiel V., Magnus P., Jacobsson B., Meltzer H. M. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study // Am J Epidemiol. 2011; 174 (7): 807–815.
14. Martinez-Canavate A., Sierra S., Lara-Villoslada F., Romero J., Maldonado J., Boza J., Xaus J., Olivares M. A probiotic dairy product containing *L. gasseri* СЕСТ5714 and *L. coryniformis* СЕСТ5711 induces immunological changes in children suffering from allergy // Pediatr Allergy Immunol. 2009; 20 (6): 592–600.

Влияние противоаллергических лекарственных средств интраназального применения на частоту колебаний ресничек мерцательного эпителия носовой полости человека *in vitro*

Дж. Альберти
В. Стол

Вестфальский университет им. Вильгельма, Мюнстер, Германия

Ключевые слова: мукоцилиарный клиренс, мерцательный эпителий, носовая полость, верхние дыхательные пути, ринит, аллергия, непараметрический метод Фридмана, аллергенная нагрузка, противоаллергические средства, интраназальное применение.

Мукоцилиарный клиренс является важным защитным механизмом мерцательного эпителия носовой полости [1]. Было установлено, что это комплексная, точно уравновешенная система, состоящая из слоя слизи, которая перемещается метакриально колеблющимися ресничками клеток мерцательного эпителия, может подвергаться воздействию не только патологических процессов, таких как, например, острый или хронический ринит [2, 3] или аллергия [4], но и большого количества лекарственных веществ [5, 6].

На протяжении последних десятилетий для местного лечения (слизистая оболочка носовой полости) сезонного и хронического аллергического ринита успешно применяется несколько новых лекарственных веществ [7, 8]. Высокая эффективность современных назальных спреев в облегчении местных симптомов аллергии обусловлена содержанием в них динатрия кромогликата (стабилизатор мембран тучных клеток) или антагониста H_1 -рецепторов — азеластина [9–11]. Назальные противоаллергические спреи являются одними

Контактная информация об авторах для переписки: Dr. Jurgen Alberty, Kardinal-von-Galen-Ring 10, 48129, Munster, Germany

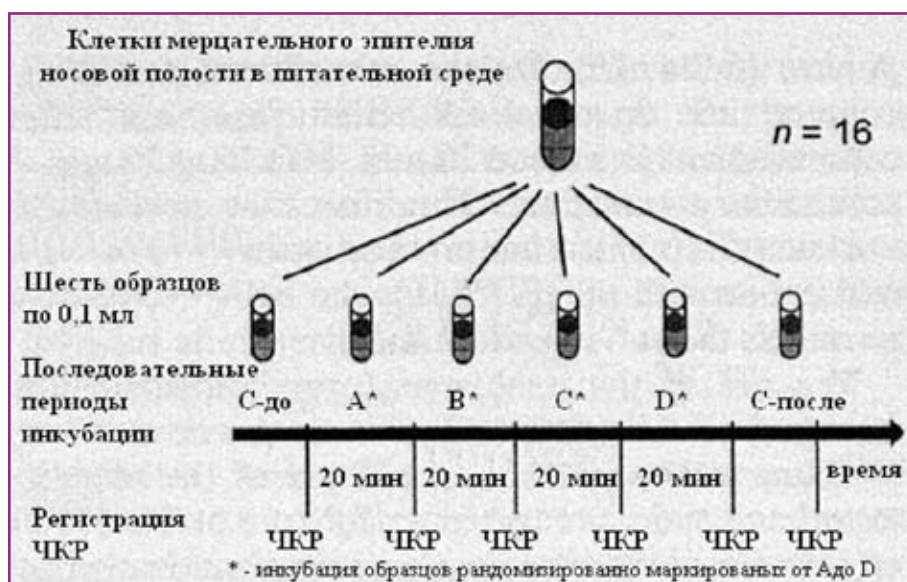


Рис. 1. Схема проведения экспериментальной части исследования. Последовательная инкубация двух контрольных (С-до, С-после) и четырех тестовых растворов. Тестовые растворы маркировались от А до D рандомизированно

из наиболее широко используемых фармацевтических препаратов. В то же время об их влиянии на активность мерцательного эпителия полости носа известно очень мало.

В данном исследовании мы оценили влияние трех различных противоаллергических лекарственных средств для интраназального применения на частоту колебания ресничек (ЧКР) мерцательного эпителия полости носа *in vitro*.

ЧКР является основной характеристикой мукоцилиарной активности мерцательного эпителия полости носа.

Материалы и методы

Исследование было проведено на клетках мерцательного эпителия носовой полости человека *in vitro*. Схема проведения экспериментальной части исследования представлена на рис. 1.

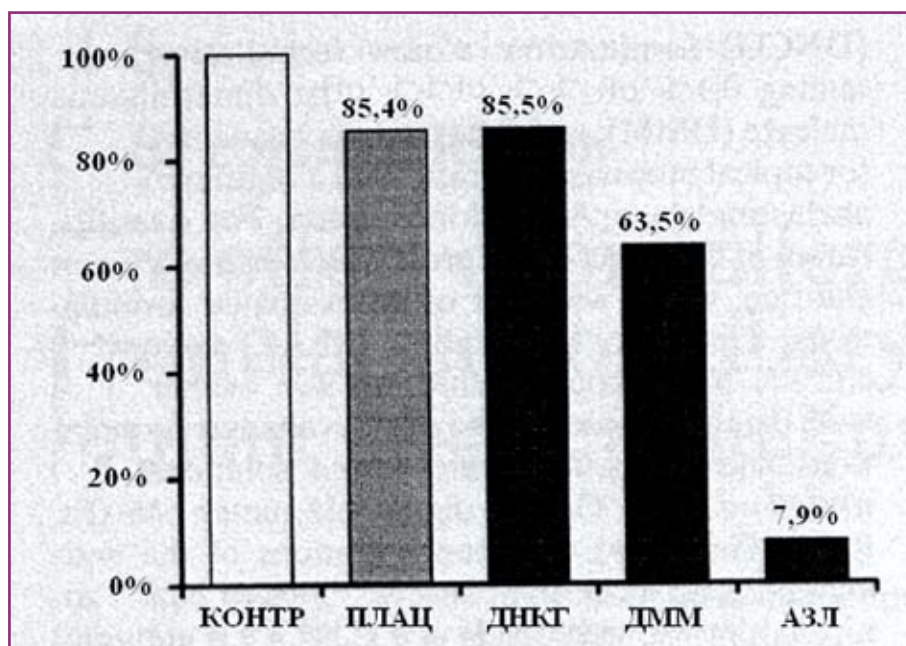


Рис. 2. Относительная ЧКР после воздействия исследованных лекарственных веществ и плацебо по сравнению с контролем

При помощи малой ушной кюретки у 16 здоровых добровольцев с задней части нижней носовой раковины брались клетки мерцательного эпителия носовой полости. Местное обезболивание не проводилось. Клеточную суспензию получали путем перемешивания кюреткой (на которой находились взятые у добровольцев клетки) 700 мкл стерильной среды для клеточных культур (среда «Игла модифицированная по способу Дульбекко» (СИМД), Sigma Chemicals Co., Сент-Луис, Миссури, США). Клеточная суспензия и добавляемые позднее препараты выдерживались при постоянной температуре, равной 37 °С, на протяжении всего периода оценки.

После микроскопического изучения на предмет клеточного содержимого и жизнеспособности клеток каждую клеточную суспензию делили на 6 пор-

ций (образцов) по 100 мкл каждый. При этом два образца использовались в качестве контроля и оценивались в начале (С-до) и в конце (С-после) оценочного периода. Остальные образцы последовательно инкубировались в течение 20 минут с 10 мкл раствора одного из исследуемых лекарственных веществ. В соответствии с планом эксперимента, четыре исследуемых раствора были помещены в прозрачные колбы и промаркированы от А до D. Порядок обработки исследуемых растворов был рандомизирован. Во время оценки результатов исследователь не знал точных условий эксперимента (слепая оценка). Соответственно, исследователь не был осведомлен о содержимом исследуемого образца.

Измерение ЧКР проводилось в конце каждого периода инкубации (t = 20 мин) при помощи фотоэлектри-

ческого метода, подробно описанного в других источниках [1, 12]. Для этого небольшое количество каждой клеточной суспензии помещалось в камеру Фукса–Розенталя и изучалось под микроскопом. При этом в каждой суспензии в течение 10 секунд оценивались 10 активных клеток.

Были исследованы следующие противоаллергические лекарственные средства: зарегистрированный 2-процентный раствор препарата динатрия кромогликата; новый препарат, содержащий 0,1-процентный раствор антагониста H₁-рецепторов диметидена малеата (который пока еще не назначается для местного интраназального лечения), а также зарегистрированный 0,1-процентный раствор препарата азеластина гидрохлорида. Для количественной оценки влияния бензалкония хлорида (консерванта, который входит в состав всех исследованных препаратов) в таком же порядке были оценены образцы с плацебо, содержащие 0,022-процентный раствор бензалкония хлорида. При помощи цифрового рН-метра 646 (Fa. Krick, Германия) были измерены значения рН исследованных лекарственных препаратов при температуре 37 °С как в чистом виде, так и в растворах, использовавшихся для исследования in vitro. Концентрации противоаллергических препаратов, концентрации бензалкония хлорида, а также значения рН чистых препаратов и их растворов представлены в табл.

На материале, полученном от нескольких здоровых добровольцев, согласно рандомизированному блочному дизайну исследования, было проверено действие четырех веществ. Для проверки постоянства свойств клеточной суспензии ЧКР контрольных образцов суспензии клеток в питатель-

Таблица

Концентрации противоаллергических лекарственных средств и бензалкония хлорида, а также значения рН изучаемых противоаллергических лекарственных средств для интраназального применения до и после их разведения в СИМД (среда «Игла, модифицированная по Дульбекко») с рН 7,6

Вещество	Противоаллергическое лекарственное средство и его концентрация	Концентрация бензалкония хлорида	Значение рН чистого лекарственного средства для интраназального применения	Значение рН в растворе 1:10 в СИМД при тестировании in vitro
ПЛАЦ	Нет	0,022%	6,2	7,2
ДММ	0,1% диметидина малеат	0,022%	6,2	7,2
ДНКГ	2% динатрия кромогликат	0,01%	5,5	7,5
АЗЛ	0,1% азеластина гидрохлорид	0,0125%	6,8	7,5

ной среде измерялась до (С-до) и после (С-после) инкубации четырех тестовых растворов. Корреляция между С-до и С-после оценивалась при помощи определения корреляционного коэффициента и сравнения значений ЧКР по двустороннему t-критерию. Значения ЧКР в группах четырех указанных препаратов сравнивались между собой и с контрольным значением. Контрольное значение получали путем усреднения значений С-до и С-после. Применить параметрический метод для анализа результатов в указанных четырех группах не представилось возможным по причине наличия большого количества нулевых значений в одной из групп. Поэтому для анализа использовался непараметрический метод Фридмана. Уровни значимости представлялись с каждым результатом.

Результаты

В контрольных образцах значение ЧКР в С-до составило $11,2 \pm 1,2$ Гц (среднее значение $\pm \delta$, где δ — среднеквадратическое отклонение), а в С-после — $11,6 \pm 1,5$ Гц ($P \leq 0,05$). Коэффициент корреляции между С-до и С-после составил $r = 0,92$. Таким образом, среднее значение контроля составило $11,4 \pm 1,3$ Гц.

Полученные средние значения ЧКР для четырех групп исследованных образцов представлены на рис. 2. Значение ЧКР в случае с плацебо оказалось сниженным до $9,7 \pm 2,3$ Гц (статистически незначимо относительно контроля). Воздействие средства, содержащего динатрия кромогликат, снижало ЧКР до $9,7 \pm 2,0$ Гц (статистически незначимо относительно контроля, статистически незначимо относительно плацебо). Воздействие средства, содержащего диметиндена малеат, снижало ЧКР до $7,2 \pm 1,7$ Гц ($P \leq 0,05$ относительно контроля и плацебо, статистически незначимо относительно динатрия кромогликата). Воздействие средства, содержащего азеластина гидрохлорид, снижало ЧКР до $0,9 \pm 1,8$ Гц ($P \leq 0,001$ относительно контроля, $P \leq 0,001$ относительно плацебо, $P \leq 0,001$ относительно динатрия кромогликата, статистически незначимо относительно диметиндена малеата; в 9 из 16 случаев было выявлено полное прекращение движений ресничек).

Обсуждение

Известно, что у пациентов, страдающих от аллергического ринита,

ЧКР снижается и, соответственно, время назального мукоцилиарного клиренса (ВНМЦК) увеличивается, независимо от степени аллергенной нагрузки [4, 13]. Было установлено, что мерцательная активность ресничек снижается по мере увеличения срока течения заболевания [4]. После острой аллергенной нагрузки у пациентов, страдающих аллергическим ринитом, ВНМЦК увеличивается (у разных пациентов в разной степени), в основном вследствие значительного усиления носовой секреции [13]. Индивидуальные особенности мукоцилиарного клиренса пациентов, страдающих аллергическим ринитом, делают маловероятным получение статистически достоверных результатов в клиническом исследовании по сравнительному изучению влияния лекарственных препаратов, и их необходимо учитывать. Именно поэтому мы приняли решение об исследовании ЧКР как ключевого параметра мукоцилиарного клиренса *in vitro*.

Жизнеспособность и стабильность свойств реснитчатых клеток на протяжении всего времени эксперимента были продемонстрированы посредством сравнения результатов С-до и С-после, которые выявили хорошую корреляцию. Тестируемые растворы были разведены (в соотношении: одна часть тестового раствора на 10 частей клеточной суспензии) в соответствии с предыдущими рекомендациями Deitmer и Scheffler по адаптации условий *in vitro* к условиям разведения назальных спреев на слизистой оболочке носовой полости *in vivo* [5]. Изменения ЧКР, вызванные воздействием лекарственных средств, как правило, наблюдаются в течение 5–20 минут после инкубации *in vitro* [5, 14, 15]. С другой стороны, при условии нормального мукоцилиарного транспорта время контакта лекарственного вещества с эпителием носовой полости *in vivo* не превышает 20 минут. Поэтому мы проводили измерение ЧКР после 20 минут инкубации, что соответствует рекомендациям других авторов [5, 16], которые считают, что это время адекватно отражает таковое в условиях *in vivo*.

Значение pH изучаемых лекарственных средств колебалось от 5,5 до 6,8. После разведения в питательной среде для клеточных культур с pH = 7,6 значения pH у растворов, тестируемых *in vitro*, находились в пределах

от 7,2 до 7,5. Известно, что колебания pH в указанных пределах не оказывают влияния на ЧКР мерцательного эпителия [17, 18], так как они соответствуют значению pH слизистой оболочки полости носа *in vivo* [19].

Хорошо известно, что воздействие бензалкония хлорида (распространенного консерванта) вызывает снижение ЧКР [5, 20]. Бензалкония хлорид входит в состав всех рассмотренных в исследовании лекарственных средств. Поэтому сопоставление эффектов плацебо, содержащего 0,022-процентный раствор бензалкония хлорида, и рассмотренных противоаллергических средств, содержащих такое же (диметиндена малеат) либо меньшее (азеластина гидрохлорид, динатрия кромогликат) количество бензалкония хлорида, представляло особый интерес для количественного определения воздействия трех рассмотренных противоаллергических лекарственных веществ на ЧКР мерцательного эпителия полости носа.

Воздействие лекарственного средства, содержащего динатрия кромогликат, не вызывало большего снижения ЧКР по сравнению с плацебо, что соответствует данным других исследователей [21]. Следовательно, полученные нами результаты подтверждают, что стабилизатор мембран тучных клеток — динатрия кромогликат не должен оказывать нежелательного эффекта на активность ресничек мерцательного эпителия *in vitro*.

Антагонист H_1 -рецепторов — диметиндена малеат широко используются для перорального и местного (накожного) применения. Как уже сообщалось, при системном применении он значительно снижает симптомы проявления аллергического ринита [22, 23]. Однако до сих пор ничего не известно о его влиянии на мукоцилиарную систему. В нашем исследовании было установлено, что новый лекарственный препарат, содержащий диметиндена малеат, вызывал слабо выраженное снижение ЧКР, которое было статистически значимым по сравнению с контрольным раствором и статистически незначимым по сравнению с плацебо. Таким образом, существенного влияния диметиндена малеата на активность ресничек мерцательного эпителия носовой полости *in vitro* не выявлено. Полученные результаты могут способствовать введению в клиническую практику нового лекарственного средства для местного при-

менения, содержащего диметиндена малеат.

Азеластина гидрохлорид является противоаллергическим средством для местного (интраназального) и системного (перорального) применения. Было продемонстрировано наличие у него эффекта антагонизма к H_1 -рецепторам, также как и прочих противоаллергических воздействий на высвобождение антигениндуцированных медиаторов воспаления и воспалительную клеточную инфильтрацию [24, 25]. В данном исследовании мы оценивали лекарственное средство, содержащее азеластин и предназначенное для интраназального применения. Однако оказалось, что оно значительно снижает активность ресничек мерцательного эпителия, вплоть до полного прекращения движения ресничек в нескольких рассмотренных случаях. В литературе можно найти опубликованные результаты, касающиеся воздействия азеластина на активность ресничек мерцательного эпителия, однако они являются спорными. Так, например, Su и Po обнаружили снижение ЧКР образцов эпителия трахеи крыс, которое наблюдалось после инкубации с подобными концентрациями другого лекарственного средства, содержащего азеластин [14]. В то же время Тамаоки с коллегами наблюдал увеличение ЧКР эпителия биоптатов трахеи человека после орошения их раствором азеластина с концентрацией 10^{-4} моль/л [15].

В отличие от полученных спорных данных по азеластину, результаты изучения левокабастина — другого антагониста H_1 -рецепторов, предназначенного для местного лечения аллергических ринитов, показали наличие у него лишь незначительного эффекта снижения активности ресничек мерцательного эпителия *in vitro* и отсутствие существенного влияния на ВНМЦК *in vivo* [16].

В заключение следует отметить, что влияние рассмотренных противоаллергических лекарственных средств для интраназального применения на ЧКР мерцательного эпителия носовой полости в условиях *in vitro* существенно различалось. Наблюдаемые эффекты варьировали от отсутствия снижения активности ресничек мерцательного эпителия до ее значительного угнетения. В клинической практике необходимо учитывать возможное воздействие некоторых про-

тивоаллергических лекарственных средств для интраназального применения, например, таких как азеластин, на активность ресничек мерцательного эпителия. Дальнейшие исследования влияния противоаллергических средств для интраназального применения на мукоцилиарную активность (*in vitro* и *in vivo*) должны внести ясность в этот вопрос. Так как указанные лекарственные вещества широко используются пациентами, страдающими сезонными и хроническими аллергическими ринитами, данные исследования имеют большое значение для обеспечения безопасности пациентов при длительном приеме этих лекарственных средств. ■

Литература

1. Deitmer T. Physiology and pathology of the mucociliary // *Adv Otorhinolaryngol.* 1989; 43: 1–143.
2. Sakakura Y. Mucociliary function during experimentally induced rhinovirus infection in man // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1974; 82: 203–211.
3. Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions // *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1983; 96: 167–173.
4. Ohashi Y, Nakai Y, Kihara S, Ikeoka H, Takano H, Imoto T. Ciliary activity in patients with nasal allergies // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1985; 242: 141–147.
5. Deitmer T, Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestants on ciliary beat frequency *in vitro* // *Rhinology.* 1993; 31: 151–153.
6. Van de Donk H. J. M., van den Heuvel A. G. M., Zuidema J., Merkus F. W. H. M. The effects of nasal drops and their additives on human nasal mucociliary clearance // *Rhinology.* 1982; 20: 127–137.
7. Albecker K. Symptomatische Therapie der allergischen Rhinitis // *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1990; 69: 613–620.
8. Lund V. Seasonal allergic rhinitis — a review of current therapy // *Allergy.* 1996; 51: 5–7.
9. Meltzer E. O., Storms W. W., Pierson W. E. et al. Efficacy of azelastine in perennial allergic rhinitis; clinical and rhinomanometric evaluation // *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 447–455.
10. Gatspar H., Nolte D., Aurich R. et al. Comparative efficacy of azelastine nasal spray and terfenadine in seasonal and perennial rhinitis // *Allergy.* 1994; 49: 152–158.
11. Charpin D., Godard P., Garay R. P., Baehre M., Herman D., Michel F. B. A multicenter clinical study of the efficacy and tolerability of azelastine nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a comparison with oral cetirizine // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1995; 252: 455–458.
12. Dalhamn T., Rylander R. Frequency of ciliary beat measured with a photosensitive cell // *Nature.* 1962; 196: 592–593.
13. Riechelmann H., Hafner B., Mann W. Ziliare Aktivitat und Sekrettransport bei der allergischen Reaktion der Nasenschleimhaut // *Allergologie.* 1992; 15: 224–228.
14. Su X. Y., Po A. L. The effect of some commercially available antihistamine and decongestant intranasal formulations on ciliary beat frequency // *J Clin Pharm Ther.* 1993; 18: 219–222.
15. Tamaoki J., Chiyotani A., Sakai N., Takeyama K., Konno K. Effect of azelastine on sulphur dioxide induced impairment of ciliary motility in airway epithelium // *Thorax.* 1993; 48: 542–546.
16. Merkus F. W., Schuster van Hees M. T. Influence of levocabastine suspension on ciliary beat frequency and mucociliary clearance // *Allergy.* 1992; 47: 230–233.
17. Van de Donk H. J. M., Zuidema J., Merkus F. W. H. M. The influence of the pH and osmotic pressure upon tracheal ciliary beat frequency as determined with a new photoelectric registration device // *Rhinology.* 1980; 18: 93–104.
18. Ingels K. J. A. O., Kortmann M. J. W., Nijziel M. R., Graamans K., Huijzing E. H. Factors influencing ciliary beat measurements // *Rhinology.* 1991; 29: 7–26.
19. Breuninger H. Uber das physikalisch-chemische Verhalten des Nasenschleims // *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilk.* 1964; 184: 133–138.
20. Van de Donk H. J. M., Muller-Plantema I. P., Zuidema J., Merkus F. W. H. M. The effects of preservatives on the ciliary beat frequency of chicken embryo tracheas // *Rhinology.* 1980; 18: 119–133.
21. Van de Donk H. J. M., Zuidema J., Merkus F. W. H. M. The effects of nasal drops on the ciliary beat frequency of chicken embryo tracheas // *Rhinology.* 1981; 19: 215–230.
22. Horak F., Jager S., Nurnberger G., Berger U., Andresen L., Vix J. M., Rehn D. Pharmacodynamic dose finding of dimethindene in a sustained release formulation // *Arzneimittelforschung.* 1993; 43: 1193–1195.
23. Horak F., Jager S., Berger U. et al. Controlled exposure to mite allergen for a dose finding of dimethindene maleate (DMM) // *Agents Actions.* 1994; 41: C124–126.
24. Ciprandi G., Pronzato C., Passalacqua G. et al. Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells: an antiallergic activity // *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 1088–1096.
25. Shirasaki H., Asakura K., Sohma S., Kataura A. Inhibitory effects of azelastine on nasal allergic responses in sensitized guinea pigs // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1992; 249: 279–282.

Дышать, чтобы
чувствовать...



Виброцил®

Уникальная двойная формула Виброцил* поможет вашему ребенку быстро избавиться от симптомов насморка: заложенности, отека, зуда и чихания.

Виброцил мягко и бережно воздействует на слизистую носа, его можно применять до 14 дней**

* На территории РФ

** См. реестр лекарственных средств в РФ



 **NOVARTIS**
Новартис Консьюмер Хелс

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ПОДПИШИСЬ

НА ЖУРНАЛ

The Practitioner
Лечащий Врач

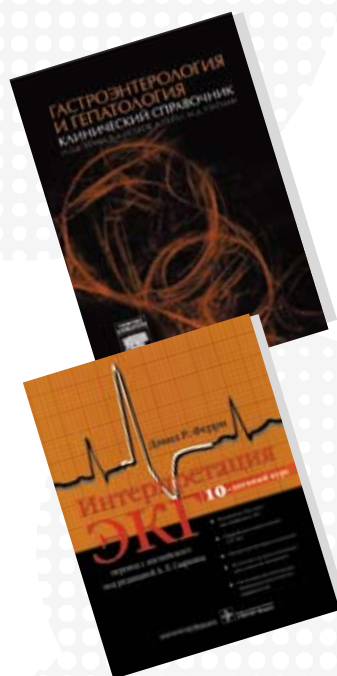
И ЧИТАЙ БОЛЬШЕ!



КНИГА НА ВЫБОР В ПОДАРОК*

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ ГОДОВОЙ ПОДПИСКИ

* Акция действительна до 31 ДЕКАБРЯ 2012



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК

Н. Дж. Талли, В. А. Исаков, А. Сигал, М. Д. Уэлтман

Издательство: ЭЛЬЗЕВИР и ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Цель этой книги — обобщить современные методы диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени. Текст книги разбит на ключевые положения и основные алгоритмы, чтобы помочь в планировании лечения. В различных изданиях часто упускают такие важные вопросы, как подготовка пациента к эндоскопическому вмешательству, анестезия при эндоскопических вмешательствах, вопросы скрининга рака толстой кишки, сухость во рту, нарушение глотания, хирургическое лечение ожирения в практике гастроэнтеролога, оценка состояния питания при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени, семейный анамнез заболеваний печени и пищевой аллергии. Однако авторы постарались затронуть все эти вопросы в данной книге. Все главы написаны экспертами, которые постарались преподнести накопленный материал в доступной форме, чтобы его легко могли использовать читатели.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЭКГ. 10-ДНЕВНЫЙ КУРС

Ферри Д.Р., Сыркин А.Л. (пер. с англ. под ред.)

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, ГЭОТАР-Медиа

Книга представляет собой авторский 10-дневный обзорный курс, для которого характерны уникальный последовательный подход, понятные векторные схемы и типичные ЭКГ, позволяющие освоить приемы и тонкости навыков по их интерпретации в клинике. В книгу включены последние практические рекомендации Американской коллегии кардиологов. Издание содержит информацию по всем основным разделам — от нарушения проводимости до механизмов аритмий и особенностей работы электрокардиостимуляторов. Книга также содержит вопросы и ответы для самопроверки.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров

для получения по почте (РФ) - 660 руб.

11 номеров

для получения по почте (РФ) - 1210 руб.

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты. Подписка производится с любого месяца текущего полугодия. Цены действительны до 30 мая 2012 г.

Банковские реквизиты:
ЗАО "Издательство "Открытые системы"
ИНН 7706128372,
р/с 40702810438170101424
в Московском банке
ОАО "Сбербанк России", г. Москва
к/с 30101810400000000225,
БИК 044525225, КПП 771001001
ОКОНХ 87100, ОКПО 45880530

Оплата производится в рублях.
Назначение платежа «Подписка на журнал
«Лечащий Врач», в том числе 10% НДС»

По вопросам подписки обращаться:
тел.: (495) 725-47-85
e-mail: xpress@osp.ru
http://www.lvrach.ru

Пожалуйста, заполните отрезную карточку и вышлите ее вместе с копиями сертификата подписчика (если вы владелец сертификата) и документа об оплате (копию квитанции почтового перевода или платежное поручение с отметкой банка) по факсу: (499) 253-92-04/05 с пометкой "МАРКЕТИНГ", по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д.8, стр.3, издательство "Открытые системы" или по e-mail: safronov@osp.ru

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 2/12

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____
полностью

Адрес _____
страна, индекс, нас.
пункт, область, улица,
дом/корп./кв.

Место работы _____

Должность _____

Специальность _____

Телефон _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

Бисопролол в реальной кардиологии

Т. В. Ткаченко, кандидат медицинских наук, доцент

Н. И. Фисун, кандидат медицинских наук, доцент

С. Ф. Гюнтер

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития» России, Омск

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, стабильная стенокардия, нарушения сердечного ритма, улучшение функции миокарда, антиаритмическое действие, снижение смертности.

*Ключом ко всякой науке является вопросительный знак.
Оноре де Бальзак*

Более двадцати лет прошло с тех пор, как английский фармаколог Джеймс Блэк получил Нобелевскую премию за работы по созданию лекарств, влияющих на рецепторный аппарат. Созданный им в конце 50-х годов пропранолол оказался первым в мире препаратом, который продемонстрировал снижение смертности. Это ключевой показатель, принесший бета-адреноблокаторам (БАБ) успех.

Много лет основой терапии артериальной гипертензии (АГ) являлся «Бирмингемский квадрат»: а) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонисты к рецепторам ангиотензина II, б) бета-адреноблокаторы, в) антагонисты кальция и г) тиазидные диуретики. Сенсация произошла в 2006 году в Британских рекомендациях по лечению АГ, бета-адреноблокаторы были исключены из списка основных препаратов для лечения АГ. Заговорили об окончании их эпохи. Так ли это?

В настоящее время известно множество препаратов, относящихся к БАБ. Они разделяются на подгруппы в зависимости от фармакодинамических особенностей и фармакокинетических свойств. Это селективность к подтипам рецепторов (бета1 и бета2), внутренняя симпатомиметическая активность (действие как частичного агониста), продолжительность действия, сочетанное влияние на альфа-адренорецепторы.

БАБ подразделяются на селективные и неселективные в зависимости от способности блокировать только бета1- или бета2-адренорецепторы. Пропранолол — типичный неселективный БАБ, соотношение влияния на бета1- и бета2-адренорецепторы равно 1. Для метопролола это соотношение составляет 6, для бисопролола — 12. Селективность является дозозависимой. Недаром известным является утверждение: «Какова селективность, такова и эффективность». С увеличением дозы нежелательные эффекты увеличиваются [1, 2].

Наиболее важным является деление по фармакокинетическим свойствам: липофильность и гидрофильность. Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол):

- экскретируются почками, следовательно, у больных с заболеваниями почек необходима коррекция дозы;
- не оказывают благоприятного влияния на функциональную активность блуждающего нерва, так как не проникают через гематоэнцефалический барьер;
- не полностью и неравномерно всасываются в желудочно-кишечном тракте;
- не уменьшают риска общей смертности у больных после перенесенного инфаркта миокарда.

Липофильные БАБ (пропранолол, бетаксолол, карведилол, метопролол, небиволол):

- метаболизируются в печени, их дозировку или кратность приема нужно уменьшать у больных с нарушениями функции печени, с сердечной недостаточностью, у пожилых пациентов, при совместном приеме с лекарственными препаратами, влияющими на ферментативную систему печени, и также у курильщиков;
- проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая ряд побочных эффектов со стороны ЦНС.

Бисопролол является амфотильным БАБ, так как растворяется и в жирах, и в воде. Вследствие чего незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер и имеет два равноценных пути элиминации.

Таким образом, только бисопролол из всех БАБ обладает этими уникальными свойствами.

Можно сравнить фармакологические параметры бисопролола и другого популярного БАБ метопролола (табл.).

Основные сердечно-сосудистые эффекты БАБ:

Антигипертензивное действие:

- снижение сердечного выброса;
- блокада пресинаптических альфа-адренорецепторов;
- подавление секреции ренина, образования ангиотензина II и альдостерона;
- снижение вазомоторной активности ЦНС;

Фармакокинетические параметры кардиоселективных бета-адреноблокаторов

Параметр	Бисопролол	Метопролол
Время полувыведения, час	10–12	3–4
Абсорбция	> 90	> 90
Эффект «первого прохождения через печень»	–	+
Биодоступность, %	88–90	40–50
Связывание с белками плазмы, %	30	88
Активные метаболиты	–	–
Элиминация	Почки/печень	Печень

- перестройка барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса.

Антиишемическое действие:

- уменьшение потребности миокарда в кислороде вследствие снижения частоты сердечных сокращений;
- снижение сократимости миокарда и систолического артериального давления;
- улучшение кровоснабжения миокарда на фоне удлинения диастолы и снижения внутрикардиального напряжения.

Улучшение функций миокарда:

- антиишемический эффект;
- блокада токсического действия высоких концентраций катехоламинов;
- угнетение высвобождения свободных жирных кислот, нарушающих метаболизм кардиомиоцитов.

Антиаритмическое действие:

- снижение частоты сердечных сокращений;
- замедление проведения и удлинение рефрактерного периода в атриовентрикулярном соединении;
- уменьшение спонтанной активации эктопических водителей ритма.

БАБ должен быть лекарственным средством с доказанной эффективностью. Этими качествами в полной мере обладают бисопролол [3, 4].

Антиишемическая активность бисопролола доказана в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [5].

У больных стабильной стенокардией, получавших бисопролол (в дозе 10–20 мг в сутки) частота коронарных осложнений была достоверно ниже, чем у больных, получавших нифедипин (21,1% против 33,5%) при лучшей переносимости.

БАБ, в частности бисопролол, являются препаратами выбора для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) с эпизодами безболевой ишемии, острого коронарного синдрома (ОКС), постинфарктным кардиосклерозом.

БАБ также являются препаратами выбора при многих нарушениях сердечного ритма. Длительное время считалось, что они более эффективны при суправентрикулярных, чем при желудочковых аритмиях. Однако сейчас установлено, что БАБ эффективны при желудочковых аритмиях у пациентов с ишемией миокарда, пролапсом митрального клапана и рядом других сердечно-сосудистых заболеваний. БАБ эффективно контролируют частоту сердечных сокращений (ЧСС) при постоянной форме мерцательной аритмии. По клинической эффективности при этой аритмии БАБ не уступают сердечным

гликозидам, а в случае необходимости могут применяться в комбинации с ними.

С 2001 года БАБ применяют в качестве стандартной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Бисопролол включен в отечественные и международные классификации по лечению данного синдрома.

В исследовании CIBIS (1994) впервые получено снижение риска общей смертности на 20% у пациентов, получавших бисопролол.

При продолжении исследования CIBIS II (1999) достигнуто снижение риска общей смертности на 32%, снижение риска внезапной смерти на 45%.

Исследование преждевременно остановили по этическим соображениям ввиду значительно большей эффективности бисопролола в сравнении с плацебо.

CIBIS III продемонстрировало, что применение в начале лечения ХСН бисопролола, по крайней мере, равноценно использованию ингибитора АПФ (эналаприла), а возможно, имеет и ряд преимуществ.

CIBIS III — многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, участниками которого были 1010 пациентов (средний возраст 72 года), страдающих ХСН легкой и средней степени тяжести и прежде не принимавших ни БАБ, ни ингибиторы АПФ. В первые шесть месяцев участники были рандомизированы в две параллельные группы, получавшие монотерапию бисопрололом или эналаприлом. В последующие 6–24 месяцев все участники получали комбинированную терапию обоими препаратами. В конце исследования учитывались случаи смерти или госпитализации пациентов.

К окончанию исследования (средний период наблюдения 1,2 года) выявить различий в эффективности и переносимости назначенных схем лечения не удалось. Однако в течение года после исследования результат явно сместился в пользу бисопролола. Дополнительный анализ продемонстрировал, что в первые 6 месяцев монотерапии в группе бисопролола внезапными были 8 из 23 смертельных исходов, а в группе эналаприла — 16 из 32 (соотношение рисков (ОР) = 0,5, $p = 0,107$). В течение первого года таковыми были 16 из 42 смертей в группе больных, начавших лечение бисопрололом, и 29 из 60 — эналаприлом. Таким образом, в группе бисопролола внезапные летальные исходы наблюдались на 46% реже (ОР = 0,54, $p = 0,049$) [6].

До последнего времени у практических врачей сохраняются мифы об опасности БАБ. Но высокая степень селективности бисопролола в отношении бета1-адренорецепторов обуславливает высокую безопасность препарата у широкого

контингента больных. Так, например, такие осложнения, как брадикардия, атриовентрикулярная блокада, декомпенсация сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, наблюдались только у 0,1–1% больных.

Учитывая высокую селективность, бисопролол в терапевтических дозировках не ухудшает бронхиальную проводимость и дыхательную функцию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Проведенное исследование Chatterjee S.S., которое было посвящено изучению эффектов бисопролола у больных с бронхиальной астмой, показало, что бисопролол вызывал незначительное снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и сопротивление дыхательных путей, сравнимое с плацебо. Также прием бисопролола не ассоциируется с развитием сексуальной дисфункции, что было подтверждено в исследовании Prisant L.M. и соавт., где частота сексуальной дисфункции при приеме бисопролола не отличалась от таковой при приеме плацебо. Следовательно, бисопролол является единственным БАБ, для которого убедительно доказано отсутствие влияния на сексуальную функцию у мужчин.

Не отмечено влияние бисопролола на углеводный обмен как у пациентов без его нарушения, так и у больных сахарным диабетом. Бисопролол также не влияет на содержание холестерина и липопротеидов в плазме крови.

Поэтому у наших врачей бисопролол является одним из самых назначаемых БАБ. Высокая селективность обеспечивает безопасность его применения у больных с сахарным диабетом, нарушениями периферического кровообращения, нарушениями липидного обмена, курильщиков. Безопасен у больных с нарушениями функции печени и почек.

Высокая приверженность пациентов к лечению, принимающих бисопролол, обусловлена удобством применения (1 раз в сутки) независимо от приема пищи, возможностью деления таблетки и отсутствием особых условий хранения. Синдром отмены препарата практически не наблюдается.

Кардиологи предпочитают применять бисопролол, так как он назначается пациентам с коморбидной патологией, не требуется коррекции дозировки для пожилых, комбинируется с большинством антигипертензивных препаратов. ■

Литература

1. Теплова Н. В., Теплова Н. Н. Применение β-блокатора бисопролола в кардиологической практике // Русский Медицинский Журнал. 2009. Т. 17. № 18. С. 1205–1208.
2. Олейникова Г. Л. Некоторые аспекты применения бисопролола при сердечно-сосудистой патологии // Русский Медицинский Журнал. 2009. Т. 17. № 8. С. 614–616.
3. Брагина А. Е. Современные позиции бета-блокаторов в кардиологии: от рекомендаций к реальной практике // Лечащий Врач. 2010. № 7. С. 50–54.
4. Куприна А. А., Белоусов Ю. Б., Соколов А. В., Манешина О. А. Клиническая ценность селективного бета-блокатора бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний медицины, основанная на доказательствах // Фарматека. 2007. № 19. С. 19–22.
5. Von Armin T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up // J Am Coll Cardiol. 1996; 28 (1): 20–24.
6. Wilenheimer R., van Veldhuisen D. J., Sique B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III // Circulation. 2005; 112: 2426–2435.

БИДОП®

бисопролол

ТРАЕКТОРИЯ АКТИВНОЙ ЖИЗНИ



- ❑ **ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОСТЬЮ**
- ❑ **ПРЕДОТВРАЩАЕТ РАЗВИТИЕ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ**
- ❑ **ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ АГ**
- ❑ **УДОБЕН В ПРИМЕНЕНИИ: 1 РАЗ В СУТКИ**
- ❑ **УВЕЛИЧИВАЕТ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ**
- ❑ **УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХСН**
- ❑ **БИСОПРОЛОЛ ИМЕЕТ ДОКАЗАННУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ХСН И ВХОДИТ В НАЦИОНАЛЬНЫЕ И ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**





ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедон Рихтер» (Венгрия): г. Москва
 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
 Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru
 Пер. уд.: ЛС-000414-310510

РЕКЛАМА

Оценка иммуномодулирующей активности комбинированных препаратов с содержанием цинка и эхинацеи

Х. Х. Шарафетдинов, доктор медицинских наук

Т. Б. Сенцова, доктор медицинских наук, профессор

НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: микронутриенты, витамины, микроэлементы, биологически активная добавка, резистентность организма, антиоксидантная защита, иммунодефицитные состояния, иммунный ответ, простудные заболевания, цинк, эхинацея пурпурная, иммуноглобулины, оценка качества жизни, адаптационный эффект.

Успехи биохимии, клеточной биологии, геномики, протеомики, метаболомики и других фундаментальных наук существенно расширили представления о биологической роли как отдельных макро- и микронутриентов, так и целого ряда минорных биологически активных компонентов пищи, не только участвующих в регуляции функциональной активности различных органов и систем, но и играющих важную роль в снижении риска развития острых и хронических заболеваний.

Общепризнано, что дефицит микронутриентов — витаминов, микроэлементов, отдельных полиненасыщенных жирных кислот и др. является одной из причин, приводящих к резкому снижению резистентности организма к неблагоприятным факторам окружающей среды физической, химической и биологической природы, нарушению функционирования систем антиоксидантной защиты и развитию иммунодефицитных состояний. Для большинства населения России характерно резкое, практически до минимально возможного уровня, снижение энерготрат, сопровождающееся столь же резким снижением потребности в энергии и, как следствие, в пище, являющейся единственным источником энергии. В то же время потребность в других жизненно важных пищевых веществах, в частности в микронутриентах, существенно изменилась, что является объективной причиной, по которой современный человек не может получить микронутриенты в необходимых количествах даже при использовании адекватных рационов из традиционных натуральных пищевых продуктов [4].

Одной из причин снижения неспецифической резистентности к неблагоприятным факторам окружающей среды является недостаточная обеспеченность организма минорными биологически активными компонентами пищи, абсолютно необходимыми для формирования адекватного иммунного ответа и поддержания адаптационного потенциала. Снижение неспецифической резистентности организма не только определяет повышение риска развития таких заболеваний, как сердечно-сосудистые, онкологические, сахарный диабет 2-го типа, но и сопровождается возрастанием частоты возникновения простудных заболеваний, особенно в условиях неправильного питания, при повышенных нервно-эмоциональных нагрузках и т. д.

Биологически активная добавка (БАД) к пище ТераФлю Иммуно применяется в качестве дополнительного источника витамина С

и цинка, а также источника гидроксикоричных кислот для поддержания иммунитета и профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ).

Как известно, аскорбиновая кислота (витамин С) необходима для нормального течения окислительно-восстановительных процессов в организме, стимулирует защитные силы, воздействует на факторы иммунной системы, улучшает усвоение железа. По данным многих авторов, витамин С регулирует иммунологические реакции (активирует синтез антител, С3-компонента комплемента, интерферона), способствует активации фагоцитоза, повышает сопротивляемость организма инфекциям, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и антиоксидантное действие, а также тормозит высвобождение и ускоряет деградацию гистамина, угнетает образование простагландинов и других медиаторов воспаления и анафилактики [5, 8, 9].

Цинк необходим для нормального роста и полового развития, функционирования иммунологических реакций, нормального течения процессов заживления, репарации, биосинтеза белка и нуклеиновых кислот. Цинк участвует в регуляции экспрессии ряда генов, образовании и созревании Т-клеток, обладает антиоксидантными свойствами [2, 6, 7, 10].

Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*) — многолетнее растение из семейства астровые, или сложноцветные (*Asteraceae*). Эхинацея содержит эфирное масло, гликозид эхинакозид, гидроксикоричные кислоты, бетаин, инулин, смолу и другие биологически активные вещества, оказывающие бактерицидное, ранозаживляющее, повышающее фагоцитарную активность, стимулирующее центральную нервную систему действие. Эхинацея способствует активации неспецифических факторов защиты организма и клеточного иммунитета, улучшает обменные процессы, повышает фагоцитарную активность макрофагов и хемотаксис гранулоцитов, способствует высвобождению цитокинов, увеличивает продукцию интерлейкина-1 макрофагами, ускоряет трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, усиливает антителообразование и Т-хелперную активность [5].

Дизайн и методы исследования

Целью проводимых на базе клиники НИИ питания РАМН исследований является изучение эффективности БАД ТераФлю Иммуно в процессе 3-недельного наблюдения.

Задачами исследования являлись:

- оценка переносимости и безопасности применения БАД ТераФлю Иммуно;

- оценка влияния БАД ТераФлю Иммуно на динамику иммунологических параметров и показатели качества жизни здоровых добровольцев в процессе 3-недельного наблюдения.

Рандомизированное, параллельное, контролируемое исследование выполнено на двух группах условно здоровых людей (основная группа и группа сравнения) по 30 человек в каждой группе.

Участники исследования в основной группе получали БАД ТераФлю Иммуно в дозировке по 2 пакетика в сутки в течение 3 недель. В группе сравнения исследуемая БАД к пище не применялась.

В исследование включались добровольцы в соответствии с критериями включения и исключения из исследования.

Критерии включения:

Возраст участников исследования от 25 до 69 лет.

Отсутствие острых или декомпенсированных хронических заболеваний, требующих интенсивного лечения, аллергических заболеваний.

Информированное согласие добровольцев на участие в исследовании.

Критериями исключения:

Возраст добровольцев моложе 25 лет и старше 69 лет.

Острые или обострения хронических заболеваний, требующие интенсивной терапии.

Отказ от участия в исследовании.

В процессе 3-недельного наблюдения у всех добровольцев до и после применения БАД ТераФлю Иммуно, наряду с ежедневной оценкой самочувствия и переносимости исследуемой БАД, определялось содержание в сыворотке крови IgG, IgA, IgM, C3, C4 компонентов комплемента методом лазерной нефелометрии на анализаторе с использованием коммерческих антисывороток той же фирмы.

Исследование концентрации секреторных IgA в слюне проводилось до применения БАД ТераФлю Иммуно, через 10 и 21 день после ее приема. Секреторные IgA в слюне определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с учетом результатов на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия) при использовании тест-систем BCM Diagnostics (США).

Оценка качества жизни проводилась опросным методом (вопросник SF-36) до и после приема БАД ТераФлю Иммуно. Задавались вопросы, отражающие общее состояние здоровья, функционирование организма, обусловленное эмоциональным состоянием, изменение здоровья за последние 3 недели и др.

Результаты исследований и их обсуждение

После завершения рандомизации были составлены основная группа и группа сравнения по 30 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, полу, антропометрическим показателям. Данные распределения по возрасту, полу и индексу массы тела представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по возрасту, полу и индексу массы

Группа	Количество	Возраст, лет	Пол (м/ж)	Индекс массы тела, кг/м ²
Основная	30	32,1 ± 2,15	4/26	23,2 ± 1,03
Сравнения	30	34,8 ± 2,43	5/25	24,1 ± 1,39

Переносимость БАД ТераФлю Иммуно была хорошая у 28 из 30 участвовавших в исследовании, каких-либо неблагоприятных побочных явлений у них не отмечено, отказов от приема БАД к пище не было.

У 2 человек, принимавших БАД ТераФлю Иммуно, отмечались диспептические явления, выразившиеся в появлении тошноты и неприятных ощущений в области эпигастрия, которые носили слабо выраженный характер и не потребовали отмены приема исследуемой БАД к пище.

Следует отметить, что все включенные в исследование лица, принимавшие БАД ТераФлю Иммуно, отмечали приятный вкус без появления послевкусия.

В процессе 3-недельного наблюдения у обследованных лиц основной группы и группы сравнения не отмечено возникновения ОРЗ.

Динамика содержания IgG, IgA, IgM, C3, C4 компонентов комплемента в сыворотке крови у обследованных лиц основной группы и группы сравнения представлена в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что на момент первичного обследования содержание IgG, IgA, IgM в сыворотке крови как в основной группе, так и в группе сравнения определялось в пределах нормы. На фоне приема БАД ТераФлю Иммуно у здоровых добровольцев, включенных в исследование, отмечено достоверное повышение содержания IgM, C3 и C4 компонентов комплементов в сыворотке крови в среднем на 8,5%, 20,5% и 42,4% от исходного уровня соответственно ($p < 0,05$), тогда как в группе сравнения содержание IgM в сыворотке крови снизилось на 22,6% ($p < 0,05$), C3 компонент комплемента повысился на 10,1% ($p < 0,05$). Статистически значимых изменений в содержании IgG и IgA в сыворотке крови у обследованных лиц в процессе наблюдения не отмечено. Полученные результаты свидетельствуют об активации факторов специфического иммунитета за счет повышения содержания IgM в сыворотке крови и об активации комплементарного бактериолиза, т.е. сбалансированности противомикробного иммунитета за счет увеличения C3, C4 компонентов комплемента.

Динамика содержания IgA в слюне в основной группе и группе сравнения в процессе наблюдения представлена в табл. 3.

Из данных табл. 3 следует, что в основной группе на фоне приема БАД ТераФлю Иммуно через 21 день наблюдения отмечено достоверное повышение содержания секреторных IgA в слюне в среднем на 18,5% от исходного уровня ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения имела место четкая тенденция к снижению содержания секреторных IgA в слюне относительно исходного уровня. Полученные

Таблица 2

Динамика показателей иммуноглобулинов в сыворотке крови в основной группе и группе сравнения ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 30)		Группа сравнения (n = 30)		Нормальные значения
	1	2	1	2	
IgG, г/л	11,13 ± 0,31	11,15 ± 0,24	10,79 ± 0,37	11,17 ± 0,36	7–16
IgA, г/л	1,54 ± 0,07	1,57 ± 0,05	1,59 ± 0,10	1,58 ± 0,11	0,7–4
IgM, г/л	1,01 ± 0,06	1,18 ± 0,08*	1,24 ± 0,08	0,96 ± 0,05*#	0,4–2,3
C3, г/л	0,97 ± 0,03	1,22 ± 0,03*	0,99 ± 0,03	1,09 ± 0,04*	0,9–1,8
C4, г/л	0,19 ± 0,00	0,33 ± 0,01*	0,19 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,1–0,4

1 — на момент первичного обследования, 2 — через 21 день наблюдения; * $p < 0,05$ — по сравнению с исходным уровнем; # $p < 0,05$ — по сравнению с группой сравнения.

Таблица 3

Динамика содержания секреторных IgA в слюне у обследованных лиц основной группы и группы сравнения (M ± m)

Показатель	Основная группа (n = 30)			Группа сравнения (n = 30)			Нормальные значения
	1	2	3	1	2	3	
slgA, г/л	207,3 ± 21,9	225,2 ± 21,4	245,63 ± 12,2*	279,1 ± 20,0	260,6 ± 20,7	231,4 ± 14,1	115,3–299,7

1 — на момент первичного обследования, 2 — через 10 дней, 3 — через 21 день наблюдения; *p < 0,01 по сравнению с исходным уровнем; #p < 0,01, различия в динамике показателя по сравнению с исходным уровнем между группами наблюдения.

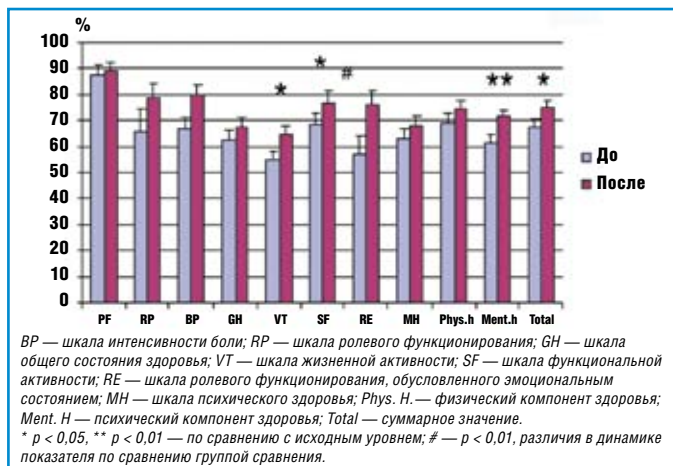


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни обследованных лиц в основной группе

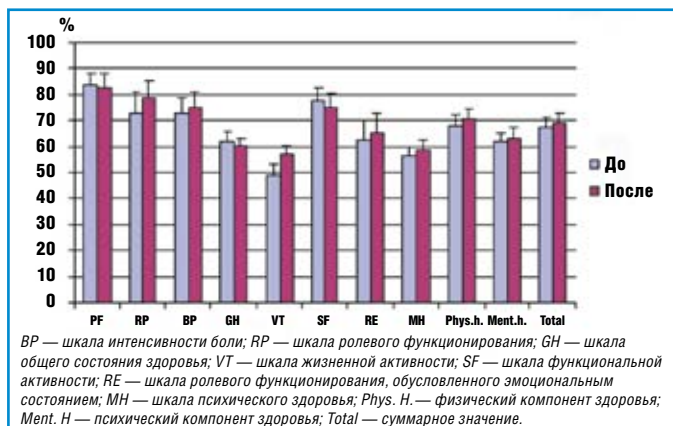


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни обследованных лиц в группе сравнения

данные свидетельствуют об активации местного иммунитета за счет увеличения концентрации секреторных IgA в слюне.

При оценке качества жизни в основной группе (рис. 1) наблюдался достоверный, статистически значимый прирост уровня качества жизни по шкалам социального функционирования (SF) (p < 0,05), жизненной активности (VT) (p < 0,05), психологического компонента здоровья (Ment. h) (p < 0,01), суммарного значения (Total) (p < 0,05).

Динамика показателей качества жизни в группе сравнения оказалась менее выраженной (рис. 2). В отличие от данных, полученных в основной группе, в группе сравнения не отмечено достоверного повышения показателя по шкале работоспособности, при этом прирост по шкале социального функционирования (SF) был достоверно больше относительно такового в группе сравнения (+11,8% против -4,4%, p < 0,001).

Таким образом, клинические исследования показали выраженный адаптационный и иммуномодулирующий эффект БАД ТераФлю Иммуно, адаптационный эффект которого проявлялся в интактности изменений содержания IgG и IgA в сыворотке крови, иммуномодули-

рующий эффект — в увеличении содержания C3, C4 компонентов комплемента и секреторных IgA в слюне.

Выводы

1. Проведенное исследование показало удовлетворительную переносимость БАД к пище ТераФлю Иммуно в дозировке по 2 пакетика в сутки в течение 3 недель; каких-либо неблагоприятных побочных явлений у включенных в исследование практически здоровых лиц не отмечено.
2. Применение БАД ТераФлю Иммуно приводило к достаточно выраженному адаптационному и иммуномодулирующему эффекту, проявляющемуся как активацией факторов специфического иммунитета (за счет повышения содержания IgM в сыворотке крови на фоне интактности изменений содержания IgG и IgA) и комплементарного бактериолиза (за счет увеличения C3, C4 компонентов комплемента в сыворотке крови), так и активацией местного иммунитета (за счет увеличения концентрации секреторных IgA в слюне).
3. Динамика показателей качества жизни здоровых лиц, принимавших ТераФлю Иммуно, оказалось достоверно лучше (особенно по шкалам социального функционирования, жизненной активности, психологического компонента здоровья), чем у лиц группы сравнения.
4. Результаты проведенной оценки эффективности БАД ТераФлю Иммуно позволяют рекомендовать прием в дозировке по 2 пакетика в сутки для формирования адекватного иммунного ответа и поддержания адаптационного потенциала. ■

Литература

1. ВМА, Хельсинская декларация: Рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований с вовлечением человека, 1964 (дополнения 1975, 1983, 1989, 1996 гг.).
2. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.
3. МР 2.3.1.1915-04. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. М., 2004. 36 с.
4. Лечебное питание: современные подходы к стандартизации диетотерапии / Под редакцией В.А. Тутельяна, М.Г. Гаппарова, Б.С. Каганова, Х.Х. Шарафетдинова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство «Династия», 2010. 304 с.
5. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. 18-й вып. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. М.: РЛС-МЕДИА, 2009. 1296 с.
6. Справочник по диетологии / Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. М.: Медицина, 2002.
7. Hambidge M. Human zinc deficiency // J. Nutr. 2000. Vol. 130 (5 S Suppl.). P. 1344 S-1349 S.
8. McGregor G. P., Biesalski H. K. Rationale and impact of vitamin C in clinical nutrition // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2006. Vol. 9. P. 697-703.
9. Padayatty S. J., Katz A., Wang Y. et al. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention // Journal of the American College of Nutrition. 2003. Vol. 22. P. 18-35.
10. Powell S. R. The antioxidant properties of zinc // J. Nutr. 2000. Vol. 130 (5S Suppl.). P. 1447 S-14454 S.

ТераФлю Иммуно. Не является лекарством. БАД. Сертификат о рег. 77.99.23.3.У.5243.6.09.
 Регистр на препараты линейки ТераФлю: АС-001960 от 14.07.2008 г., ПН 012063/01 от 13.12.2007 г., ПН 015589/01 от 29.05.2009 г., ПН 014315/01 от 23.03.2009 г., АСР-007823/10 от 10.08.2010 г., АС-002042 от 22.09.2006 г., АС-001853 от 04.08.2006 г., ПН 011557/01 от 05.05.2006 г.

Информация для специалистов

*На основании одноцентрового, открытого, контролируемого исследования БАД к пище со вкусом апельсина ТераФлю Иммуно на базе НИИ Питания РАМН Шарофетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Зыкина В.В. (август-ноябрь 2010)



ТераФлю ИММУНО

Активное восстановление иммунитета в период простуды и гриппа

Когда у вас простуда или грипп, иммунитет особенно ослаблен. Именно в этот момент Вашему организму нужна помощь в борьбе с болезнью.

ТераФлю Иммуно благодаря активному комплексу с витамином С, цинком и эхинацеей:

- помогает восстановить ослабленный иммунитет
- повышает сопротивляемость организма*
- активирует антивирусный иммунитет*

Рекомендовано Национальной Ассоциацией Диетологов и Нутрициологов по результатам исследований в клинике НИИ Питания РАМН



www.theraflu.ru

NOVARTIS

ТераФлю®
НЕКОГДА БОЛЕТЬ!

Новартис Консьюмер Хелс,
 Швейцария

5 РЕШЕНИЙ ПРОТИВ ГРИППА И ПРОСТУДЫ



ДЛЯ ИММУНИТЕТА



ОТ ПРОСТУДЫ



ОТ ГРИППА



ОТ БОЛИ В ГОРЛЕ



ОТ КАШЛЯ

Применение антиоксидантов в комплексной медицинской реабилитации больных инфарктом миокарда

А. М. Щегольков*, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Шакула**, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Климко*, доктор медицинских наук, доцент

Л. И. Дергачева***

*** Филиал № 2 ФГУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого МО РФ»,**

**** Российский научный центр реабилитации и курортологии,**

***** ОАО Завод экологической техники и экопитания «ДИОД», Москва**

Ключевые слова: лечебное питание, медицинская реабилитация, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, антиоксидантная терапия, функция внешнего дыхания, жизненная емкость легких, микроциркуляция, холестерин, биологически активная добавка.

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний остается по-прежнему острой, так как они лидируют среди причин смерти, при этом 51% из них составляет смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). Так, в 2010 г. смертность в России от кардиоваскулярных заболеваний составила 1151,9 тыс. человек (в 2009 г. — 1136,7 тыс.), заболеваемость в этой группе была — 3734 тыс. человек (в 2009 г. — 3761 тыс.) [1].

Известно, что при ИБС длительное неадекватное кровоснабжение сердечной мышцы приводит к снижению сократительной функции миокарда и/или снижению его потребности в кислороде, т.е. развитию феномена гибернирующего миокарда [2, 3]. Описанные выше изменения развиваются в условиях активации окислительных процессов в организме и интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4, 5], поэтому включение антиоксидантов в питание пациентов с заболеваниями, патогенез которых обусловлен избыточным образованием радикалов и недостаточностью системы антиоксидантной защиты (в частности, заболеваниями сердечно-сосудистой системы — ИБС, атеросклерозом), представляется весьма перспективным [5–7].

На основании изучения патогенетических механизмов развития ИБС и ее осложнений, накопленных данных по антиоксидантной терапии, для оптимизации терапии кардиологических больных и включения в комплексные программы реабилитации и вторичной профилактики был разработан Кардио Капилар с коэнзимом Q₁₀ — биологически активная добавка к пище (БАД), содержащая дигидрокверцетин (20 мг), коэнзим Q₁₀, селен и аскорбиновую кислоту.

Целью нашей работы явилась оценка эффективности применения БАД Кардио Капилар с коэнзимом Q₁₀ в комплексных программах медицинской реабилитации больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 40 больных, перенесших острый ИМ и поступивших на реабилитационное лечение в функционально-восстановительном периоде — на 14–28-е сутки после инцидента. Все обследованные — мужчины в возрасте от 47 до 76 лет (средний возраст 56,2 ± 5,3 года). Из них ИМ без зубца Q перенесли 11 (27,5%)

пациентов, ИМ с зубцом Q — 29 (72,5%) больных. ИМ передней стенки левого желудочка диагностирован у 10 (25%) больных, задней — у 30 (75%). При изучении анамнеза установлено, что повторный ИМ перенесли 8 (20,0%) больных. Диагноз стенокардии ставился в соответствии с критериями Канадской классификации 1987 г. и Рекомендациями ВНОК РФ (2009 г.). При поступлении 3 (7,5%) пациента были отнесены к I функциональному классу (ФК) стенокардии, 11 (27,5%) — ко II ФК, 26 (65%) — к III ФК.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее частыми были: гипертоническая болезнь — у 28 (70,0%) пациентов, ожирение — у 15 (37,5%), язвенная болезнь — у 4 (10,0%), хронический бронхит — у 24 (60,0%), сахарный диабет 2-го типа — у 5 (12,5%), причем 22 (55,0%) больных имели два и более хронических сопутствующих заболевания.

Все пациенты, вошедшие в исследование, случайным образом были рандомизированы в две группы. Реабилитационная программа больных контрольной группы (КГ), состоящей из 20 человек, включала: режим: щадящий (I), щадяще-тренирующий (II) или тренирующий (III) в зависимости от состояния больного; основной вариант стандартной диеты для больных, перенесших ИМ, — с пониженной общей калорийностью за счет жира и углеводов, с резким ограничением продуктов, содержащих животные жиры и холестерин, а также поваренной соли и азотистых экстрактивных веществ, обогащенная липотропными веществами, витаминами группы В, содержащими соли калия и магния; климатолечение в виде аэротерапии во время прогулок; лечебную гимнастику; дозированную ходьбу; физиотерапевтические процедуры: КВЧ-терапия, магнитотерапия, лазеротерапия, массаж шейно-грудного отдела позвоночника по щадящей методике. Медикаментозное лечение назначалось по показаниям и включало: прием бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов, при необходимости — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретики [2, 8].

Комплексное лечение 20 больных основной группы (ОГ), в дополнение к стандартной терапии, включало прием БАД Кардио Капилар с коэнзимом Q₁₀ по 1 таблетке 3 раза в сутки во время приема пищи. По возрасту, ФК стенокардии и сопутствующей патологии группы больных существенным образом не отличались.

При поступлении всех пациентов обследовали по программе, включающей в себя комплекс лабораторно-функциональных диагностических исследований, исследование микроциркуляции (МЦ) методом

Таблица 1

Динамика показателей ФВД и гемодинамики в результате реабилитации ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 20)		Основная группа (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЖЕЛ	83,8 ± 4,1	96,1 ± 4,3	82,4 ± 4,8	99,7 ± 4,1*
ОФВ ₁	87,1 ± 4,5	93,7 ± 5,0	86,8 ± 4,2	96,5 ± 4,8*
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	84,4 ± 4,4	88,5 ± 4,3	86,1 ± 4,3	96,3 ± 3,8*
МВЛ	71,3 ± 4,3	79,8 ± 4,2*	71,3 ± 4,1	89,9 ± 4,3*
СрдЛА, мм рт. ст.	23,2 ± 2,4	18,2 ± 2,2	23,3 ± 2,2	17,3 ± 2,2*
СИ, л/м ²	2,71 ± 0,12	2,68 ± 0,14	2,71 ± 0,14	2,67 ± 0,12
ФИ, %	52,6 ± 0,7	54,0 ± 1,3	52,3 ± 1,3	55,8 ± 0,8*
ТФН, Вт	68,4 ± 4,5	88,4 ± 4,2*	67,4 ± 4,2	97,3 ± 4,3**

ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем выдоха за первую секунду, МВЛ — максимальная вентиляция легких, СрдЛА — среднее давление в легочной артерии, СИ — сердечный индекс, ФИ — фракция изгнания, ТФН — толерантность к физической нагрузке.

Достоверность различий между показателями до и после лечения: *p < 0,05, **p < 0,001.

Таблица 2

Динамика показателей МЦ в ходе реабилитации ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 20)		Основная группа (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
М — средняя перфузия, усл. ед.	2,89 ± 0,30	3,10 ± 0,25	2,93 ± 0,34	4,36 ± 0,39**
Kv — коэффициент вариации, усл. уд.	8,67 ± 0,53	9,11 ± 0,63	8,69 ± 0,61	9,33 ± 0,49
НТ — нейрогенный тонус, усл. ед.	1,80 ± 0,21	1,75 ± 0,19	1,79 ± 0,24	1,65 ± 0,14
МТ — миогенный тонус, усл. ед.	3,21 ± 0,33	2,91 ± 0,23	3,17 ± 0,32	2,54 ± 0,14
ПШ — показатель шунтирования, усл. ед.	1,81 ± 0,15	1,56 ± 0,17	1,86 ± 0,16	1,21 ± 0,12**

Достоверность различий между показателями до и после лечения: *p < 0,05; **p < 0,001.

лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), велоэргометрию (ВЭМ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Психологическое исследование больных включало тесты САН (самочувствие, активность, настроение) и Спилберга-Ханина.

Результаты исследования

При поступлении наиболее частыми жалобами пациентов были боли в области сердца с иррадиацией в левую половину грудной клетки или лопатку — у 26 (65%) больных. Боли наблюдали при ходьбе по ровной местности в обычном или ускоренном темпе, подъеме по лестнице в среднем темпе менее двух лестничных пролетов. Количество эпизодов стенокардии у пациентов при поступлении составляло $6,3 \pm 1,2$ в неделю, а для купирования боли больные принимали сублингвально до $7,4 \pm 1,5$ таблетки нитроглицерина в неделю.

Одышку при ходьбе по ровной местности в ускоренном темпе отмечали 27 (67,5%) больных, а при подъеме по лестнице на 2-й этаж — 37 (92,5%). У 23 (57,5%) больных при небольшой физической нагрузке возникало сердцебиение и диагностировалась синусовая тахикардия.

При проведении нагрузочной пробы у большинства больных выявлено снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН), средняя мощность пороговой нагрузки составила $58,5 \pm 4,8$ Вт. Критериями прекращения пробы у 25 (62,5%) больных была стенокардия, в остальных — общая усталость и подъем артериального давления.

Таким образом, на основании изучения жалоб и показателей клинико-функционального состояния больных можно сделать вывод о том, что в клинической картине при поступлении преобладали проявления стенокардии, признаки сердечной и дыхательной недостаточности, снижение ТФН.

В результате реабилитации большинство пациентов обеих групп отмечали улучшение общего состояния, уменьшение одышки при физической нагрузке, уменьшение приступов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина. У больных основной группы в ходе лечения произошло статистически достоверное увеличение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), улучшение показателей бронхиальной проходимости и повышение максимальной вентиляции легких (МВЛ). Динамика исследуемых показателей у больных контрольной группы в конце курса реабилитации была менее выражена (табл. 1).

В результате реабилитации произошло улучшение показателей гемодинамики, что подтверждается достоверным снижением СрдЛА и повышением сократительной способности миокарда (достоверный прирост ФИ). Улучшение показателей гемодинамики, микроциркуляции, функции внешнего дыхания и оксигенации крови способствовали повышению ТФН. У больных основной группы динамика указанных показателей была более существенной, чем у больных контрольной группы (табл. 1).

Улучшение показателей ФВД способствовало повышению насыщения крови кислородом и снижению парциального давления в крови углекислого газа, что подтверждалось статистически достоверным повышением у больных основной группы pO_2 и снижением pCO_2 . Также отмечали улучшение МЦ, что подтверждалось анализом ЛДФ-грамм, которые указывали на имеющиеся изменения спектральных характеристик, обусловленных ослаблением роли высокочастотных и пульсовых колебаний и усилением влияния низкочастотных колебаний, связанных с ростом активности вазомоторного механизма регуляции МЦ (табл. 2). Полученные данные отражают ослабление пассивных механизмов регуляции, связанных с состоянием путей оттока, и свидетельствуют о снижении застойных явлений, особенно у больных основной группы.

Данные биохимических исследований крови: уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билиру-

Таблица 3

Динамика показателей липидного обмена в результате реабилитации ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 20)		Основная группа (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХ, ммоль/л	6,6 $\pm$ 0,7	5,5 $\pm$ 0,4	6,6 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 0,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,7
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 $\pm$ 0,03	1,2 $\pm$ 0,05	1,1 $\pm$ 0,03	1,4 $\pm$ 0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,7 $\pm$ 0,04	1,6 $\pm$ 0,07	1,8 $\pm$ 0,06	1,6 $\pm$ 0,02

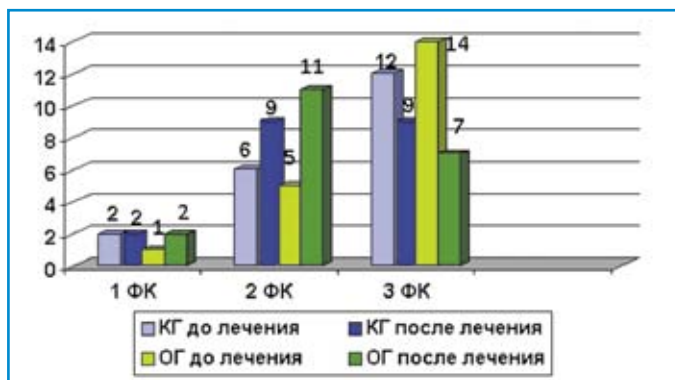


Рис. Распределение больных, перенесших инфаркт миокарда, по ФК стенокардии в ходе реабилитации

бина, мочевины, креатинина, глюкозы в ходе лечения существенно не изменились.

В ходе курсового лечения больных выявлена тенденция к снижению показателей общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), повышение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), однако динамика показателей была статистически недостоверной, по-видимому, из-за короткого периода наблюдения (табл. 3).

Уменьшение проявлений дыхательной и сердечной недостаточности, повышение ТФН способствовали перераспределению больных, перенесших инфаркт миокарда, по ФК стенокардии (рис.).

В основной группе после лечения увеличилось число пациентов со стенокардией ФК II и уменьшилось — со стенокардией ФК III. Показатели контрольной группы остались без изменений.

Реабилитационное лечение способствовало улучшению психоэмоционального состояния всех больных. По данным теста Спилбергера-Ханина, показатель реактивной тревожности (РТ) достоверно снизился в ОГ — с $46,8 \pm 4,6$ до $35,6 \pm 3,2$ ($p < 0,01$), в КГ — с $46,4 \pm 5,2$ до $39,7 \pm 4,7$ ($p > 0,05$). Существенных изменений личностной тревожности (ЛТ) не произошло ни в одной из групп.

По данным теста САН в ОГ наблюдалось более значимое улучшение ряда показателей в сравнении с КГ: самочувствие улучшилось: в ОГ — на 18,9% ($p < 0,05$), в КГ — на 12,6% ($p > 0,05$); активность возросла: в ОГ — на 24,5% ($p < 0,05$), в КГ — на 13,9% ($p > 0,05$); настроение улучшилось: в ОГ — на 30,5% ($p < 0,05$), в КГ — на 17,5% ($p > 0,05$) соответственно.

Обсуждение

Развитие микроциркуляторных нарушений при инфаркте миокарда обусловлено в основном изменениями реологических свойств крови вследствие нарушенной деформируемости эритроцитов, повышения агрегации эритроцитов и тромбоцитов, повышения гемостатического и снижения фибринолитического потенциала крови, латентно протекающего диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, а также изменениями динамики микрососудов, которые ведут к увеличению объема микроциркуляторного русла, централизации кровотока

и неэффективности микроциркуляции [5, 8–10]. В свою очередь, нарушения реологических свойств крови, связанные с агрегацией и уменьшением количества эритроцитов, еще более нарушают снабжение тканей кислородом. Главной же причиной тканевой гипоксии является развитие механического микроциркуляторного блока. Формируется «порочный круг»: выраженные нарушения легочной вентиляции у больных вызывают гипоксию и нарушения метаболизма в тканях. Это приводит к появлению ряда вазоактивных веществ, способствующих развитию микрососудистых нарушений и внутрисосудистой агрегации, что, в свою очередь, поддерживает и усугубляет нарушения тканевого обмена [3, 5, 8, 10]. Ранее была исследована возможность улучшения МЦ у больных, перенесших ИМ, с помощью растительных биофлавоноидов [6, 10, 11].

Применение БАД Кардио Капилар с коэнзимом Q_{10} в комплексной терапии больных с разными формами ИБС является вполне оправданным, так как основным звеном патогенеза ИБС являются гипоксия и процессы перекисного окисления липидов, при которых нарушаются процессы синтеза макроэргов и активизируются процессы генерации свободных радикалов, что играет ведущую роль в повреждении кардиомиоцита.

По данным литературы [6, 7, 12, 13], дигидрокверцетин, коэнзим Q_{10} , селен, аскорбиновая кислота могут оказывать влияние на основные этапы патогенеза ИБС, активно воздействуя на процессы ПОЛ, активируя антиоксидантную систему организма. Антиоксидантный эффект Кардио Капилар с коэнзимом Q_{10} позволяет уменьшить образование в тканях и крови активных форм кислорода и перекисных радикалов, которые в условиях недостаточности эндогенной антиокислительной системы оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, способствуют аритмогенной активности миокарда, активируют прокоагулянтную систему крови и ускоряют деградацию обеспечивающего вазодилатацию эндотелиального оксида азота (NO), снижают антиангинальную эффективность нитратов и вазодилатирующую способность гипотензивных средств.

Кроме того, включение в комплексную программу реабилитации БАД Кардио Капилар с коэнзимом Q_{10} способствует более выраженному улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики, большого и малого круга кровообращения, ФВД и газового состава крови, приводит к переходу патологических типов микроциркуляции в нормальный и, таким образом, оптимизирует тканевую микроциркуляцию.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в основе положительного влияния компонентов, входящих в состав препарата, лежат несколько механизмов: восстановление кислородтранспортной функции крови, нормализация процессов ПОЛ, реологических свойств крови и улучшения МЦ [6, 11, 14]. Включение в комплексные программы медицинской реабилитации больных, перенесших ИМ, БАД Кардио Капилар с коэнзимом Q_{10} способствует снижению количества ангинозных приступов, улучшению показателей кардиореспираторной системы, МЦ, улучшению психофизиологического состояния больных, повышению ТФН и, в конечном итоге, повышению эффекта реабилитации.

Таким образом, БАД Кардио Капилар с коэнзимом Q_{10} может широко применяться в лечении больных ИБС, перенесших ИМ, как дополнение (но не альтернатива) к стандартной медикаментозной терапии.

Выводы

1. На позднем госпитальном этапе реабилитации у больных, перенесших ИМ, в функционально-восстановительном периоде выявляются гиперкоагуляционный, гипоксический синдромы, нарушения МЦ, что приводит к нарушениям центральной и периферической гемодинамики, ФВД, психологического состояния больных и снижению ТФН.
2. Включение в рацион питания больных, перенесших ИМ и получающих комплексное лечение, БАД Кардио Капилар с коэнзимом Q_{10} способствует снижению количества ангинозных приступов и принимаемого нитроглицерина, улучшению показателей кардиореспираторной системы, МЦ, улучшению психофизиологического состояния больных, повышению реабилитационного эффекта.
3. Сравнительный анализ лабораторных и клинко-инструментальных показателей групп больных, перенесших ИМ и получавших БАД Кардио Капилар с коэнзимом Q_{10} , показал более выраженную положительную динамику по сравнению с пациентами контрольной группы. ■

Литература

1. Российский статистический ежегодник. Федеральная служба государственной статистики. 2011. С. 99. <http://gks.ru>.
2. Клячкин Л. М., Щегольков А. М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов. Рук-во для врачей. М., 2000. 336 с.
3. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / Под ред. акад. РАН Е. И. Чазова, чл.-корр. РАМН В. В. Кухарчука, проф. С. А. Бойцова. М.: Медиа-Медика, 2007. 736 с.
4. Белая О. Л. Антиоксидантная система защиты и коррекция метаболических нарушений при стабильных формах ишемической болезни сердца. Автореферат на соискание ученой степени д. м. н. М.: ММА им. И. М. Сеченова, 2007.
5. Зодионченко В. С., Богатырева К. М., Кузнецова Е. И. с соавт. Возможности лечебной коррекции нарушений тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза и реологии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 1996. т. 36, № 5, с. 22–26.
6. Плотников М. Б., Тюкавкина Н. А., Плотникова Т. М. Лекарственные препараты на основе диквертина. Изд-во Томского университета. 2005. С. 36–37.
7. Латогуз И. К., Латогуз С. И. Диетотерапия при различных заболеваниях (медицинский справочник). М.: Эксмо, 2009. С. 146–159.
8. Медицинская реабилитация / Под ред. В. М. Боголюбова. Книга III. Изд. 3-е, испр. и доп. М.: Издательство БИНОМ, 2010. С. 26.
9. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдром // Тромбоз, гемостаз и реология. 2006, № 1, с. 15–28.
10. Микроциркуляция в кардиологии / Под ред. В. И. Маколкина. М., 2004. 136 с.
11. Климов В. В., Шакула А. В., Щегольков А. М., Ярошенко В. П., Сычев В. В., Дергачева Л. И. Комплексная медицинская реабилитация больных инфарктом миокарда в функционально-восстановительном периоде с включением биофлавоноидов // Лечащий Врач. 2010, № 4, с. 77–81.
12. Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. с соавт. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово». 2006. 556 с.
13. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432–08. М., 2008.
14. Шакула А. В., Щегольков А. М., Климов В. В., Ярошенко В. П. с соавт. Комплексное лечение больных ишемической болезнью сердца в поликлинических условиях: применение дигидрокверцетина / Справочник поликлинического врача. 2008, № 3, с. 36–39.

КАРДИО КАПИЛАР® с коэнзимом



Способствует повышению эффективности реабилитационных программ и уменьшению риска возникновения вторичных осложнений у больных ИБС.

Курсовой приём «КАРДИО КАПИЛАР с коэнзимом Q_{10} » способствует:

- уменьшению проявлений дыхательной и сердечной недостаточности;
- улучшению показателей сократительной способности миокарда (сердечной мышцы);
- нормализации реологических свойств крови;
- снижению количества ангинозных приступов;
- снижению количества принимаемого нитроглицерина в сутки;
- повышению физической работоспособности и толерантности к физической нагрузке.



☎ **8-800-505-20-02**
по России звонок бесплатный

Не является лекарством. СГР №РУ.77.99.11.003.Е.019974.06.11РЕКЛАМА

Эффективность лечения пациентов с функциональной диспепсией фиксированной комбинацией омепразола и домперидона

В. Д. Пасечников, доктор медицинских наук, профессор

Д. В. Пасечников, кандидат медицинских наук

**ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ, Ставрополь**

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром эпигастральной боли, постпрандиальный дистресс-синдром, ингибитор протонной помпы, прокинетики, соляная кислота, двенадцатиперстная кишка, желудок, эпигастральная боль.

Согласно Римским критериям III (Rome III classification), больные функциональной диспепсией (ФД) подразделяются на две основные субкатегории пациентов, имеющих один из двух различающихся синдромов: эпигастральную боль (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) [1, 2]. У части больных имеется перекрест симптомов обоих синдромов, что указывает на определенную условность в подразделении больных на эти субкатегории [3, 4]. Эта условность подчеркивается и результатами последних исследований. До недавнего времени существовало предположение, не подкрепленное конкретными исследованиями, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются в основном эффективными при ЭБС, в то время как пациенты с ПДС должны получать преимущественно прокинетики [6]. В настоящее время убедительно показано, что ослабление клинических проявлений ПДС также может быть обусловлено применением ИПП [7]. Такой подход к терапии больных обусловлен концепцией потенциальной роли кислоты в патогенезе ФД, основанной на следующих доказательствах: а) увеличении экспозиции кислоты в желудке; б) снижении дуоденального клиренса кислоты; в) развитии гиперчувствительности к кислоте; г) развитии кислотообусловленных нарушений моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [8]. Так, Lee и соавт. [9] установили, что у части (64%) больных ФД увеличение экспозиции соляной кислоты в ДПК ассоциируется с развитием более выраженных симптомов, чем у пациентов с нормальной экспозицией. Теми же

авторами показано, что ацидификация ДПК индуцирует нарушение моторики желудка: ингибирование проксимальной релаксации желудка в ответ на поступление пищи, проксимальное расслабление и увеличение чувствительности желудка к его растяжению [10]. Эвакуация содержимого желудка в ранней фазе постпрандиального периода у больных ПДС увеличивает сенсibilизацию рецепторов ДПК к кислоте, а следствием этого нарушенного висцерального восприятия являются торможение дуоденальной моторики [11] и задержка опорожнения желудка [8]. В этих условиях супрессия кислотообразования уменьшает выраженность симптома постпрандиального переполнения [12]. Однако назначение ИПП (пантопразола) больным ФД в течение двух недель хотя и существенно снизило гиперчувствительность ДПК к кислоте в сравнении с плацебо, но не привело к компенсации нарушений моторики ДПК и желудка [13]. Поскольку применение ИПП снижает гиперчувствительность ДПК к кислоте, но не обеспечивает полноценную нормализацию моторики ДПК и желудка, напрашивается вывод о возможности использования комбинации ИПП и прокинетики в терапии ФД. Данный подход обоснован и тем обстоятельством, что ИПП (омепразол и лансопразол, но не рабепразол) могут задерживать эвакуацию твердой пищи из желудка (возможно, за счет снижения гидролиза пищи, обусловленного ингибированием активности пепсиногена кислотосупрессивными агентами) [14]. На практике это было реализовано Ghosh и соавт. [15], использовавшими комбинацию фиксированных доз рабепразола и итоприда в 4-недельной терапии больных ФД, имеющей перекрест с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Авторами установлена высокая эффективность этой

Таблица

Сравнение средних величин суммарных показателей симптомов у больных ФД до и после проведенной терапии (критерий парных выборок)

Парные разности							t-критерий Стьюдента	Значимость (2-сторонняя)
95% доверительный интервал разности средних								
		Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	Нижняя граница	Верхняя граница		
Пара 1	Чувство переполнения до терапии — чувство переполнения после терапии	3,640	2,628	0,526	2,555	4,725	6,925	0,0001
Пара 2	Боль в эпигастрии до терапии — боль в эпигастрии после терапии	3,293	1,365	0,213	2,862	3,723	15,450	0,0001
Пара 3	Чувство быстрого насыщения до терапии — чувство быстрого насыщения после терапии	2,250	1,585	0,354	1,508	2,992	6,347	0,0001

комбинации, проявившаяся исчезновением симптомов у 93% пациентов из указанной категории больных ФД.

Исходя из вышесказанного, нами была изучена эффективность терапии больных ФД фиксированной комбинацией прокинетики (домперидон) и ИПП (омепразол). Цель исследования состояла в оценке эффективности препарата Омез Д (фиксированная комбинация домперидона и омепразола) в купировании симптомов у больных ФД.

Материал и методы

Критерии включения больных в исследование: соответствие критериям ФД, изложенным в Римском консенсусе III для обоих вариантов заболевания [1, 2].

Дизайн исследования

Эндоскопия. Всем пациентам до начала терапии проведено эндоскопическое исследование с целью исключения органических заболеваний пищевода, желудка и ДПК.

Ультразвуковое исследование. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено УЗИ желчевыводящих путей и поджелудочной железы для исключения поражений этих органов.

Исследование симптомов ФД. Общий индекс для каждого симптома (чувство постпрандиального переполнения или распирания, чувство быстрого насыщения, боль или жжение в эпигастриальной области) определялся как сумма показателей частоты, времени возникновения и интенсивности эпизодов. Минимальный показатель равнялся 0, максимальный — 10 баллам.

Терапия. Пациенты, включенные в исследование, получали Омез Д по 1 капсуле 2 раза в день за 20 минут до еды в течение 4 недель.

Статистическая обработка и анализ

Математическая обработка результатов проведена с использованием статистической программы SPSS 17.0.

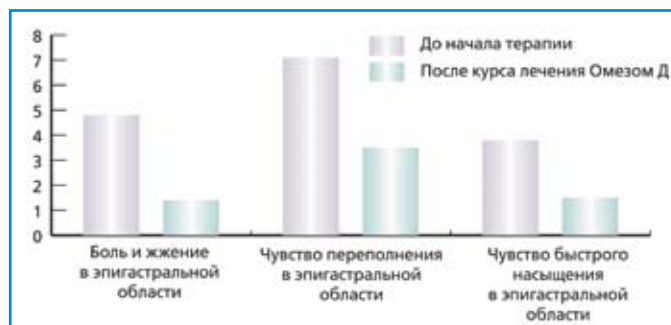


Рис. Оценка среднего индекса симптомов диспепсии до и после терапии

Сравнение показателей в исследуемых группах проведено на основе расчета 95% доверительного интервала для различий, анализ — с использованием двух методов: с учетом пациентов, завершивших протокол исследования (per protocol, PP), и среди всех пациентов, включенных в исследование (intention-to-treat, ITT).

Результаты

Популяция пациентов, включенных в исследование

В исследование вошли 60 пациентов обоего пола — 42% (25 человек) мужчин и 58% (35 человек) женщин в возрасте от 19 до 43 лет (ITT), полностью соответствовавших критериям включения. У 32 пациентов диагностирован ЭБС, у 19 — ПДС, у 9 — перекрест ПДС и ЭБС. Поскольку все пациенты завершили протокол, в анализ по ITT и PP включены 60 человек.

Оценка симптомов

Боль или жжение в эпигастриальной области. Данный симптом до начала терапии испытывал 41 человек (32 — с наличием ЭБС, 9 — с перекрестом ПДС и ЭБС), что составило 68% больных, включенных в исследование, с колебаниями индекса от 1 до 8 баллов (в среднем $5,02 \pm 1,62$ балла).

После проведения терапии Омезом Д боль полностью исчезла у 7 пациентов из 41 (17%), снизилась на 3 и более баллов

у 22 (53%) человек, на 1–2 балла — у 12 (30%; табл.); размах колебаний от 0 до 4 баллов, среднее значение индекса боли — $1,73 \pm 1,16$ балла.

Чувство переполнения. Симптом имел место у 25 пациентов, из которых у 19 диагностирован ПДС, у 6 — перекрест ЭБС и ПДС, что составило 42% от всех больных, включенных в исследование. Индекс этого симптома до начала терапии составил $7,52 \pm 0,96$ балла, размах колебаний от 6 до 10 баллов.

После проведения терапии Омезом Д чувство переполнения полностью исчезло у 3 пациентов из 25 (12%), снизилось на 3 балла у 12 (48%) человек, на 1–2 балла у 8 (32%).

У 2 пациентов отмечен неудовлетворительный результат терапии (индекс остался прежним у 1, повысился на 1 балл у 1). Индекс симптома после окончания терапии составил $3,88 \pm 2,55$ балла; размах колебаний от 0 до 8 баллов.

Чувство быстрого насыщения. Симптом наблюдался у 20 пациентов, из которых у 16 больных диагностирован ПДС, а у 4 — перекрест ЭБС и ПДС, что составило 33% от всех пациентов, включенных в исследование. Индекс симптома до начала терапии составил $4,15 \pm 1,23$ балла; размах колебаний от 2 до 6 баллов.

После проведения терапии Омезом Д чувство быстрого насыщения полностью исчезло у 3 пациентов из 20 (15%), снизилось на 3 балла у 5 (25%) человек, на 1–2 балла у 9 (45%). У трех пациентов отмечен неудовлетворительный результат терапии (индекс остался прежним у двух; повысился на один балл у одного). Индекс симптома после окончания терапии составил $1,90 \pm 1,48$ балла; размах колебаний от 0 до 5 баллов.

Проведено сравнение средних величин суммарных показателей симптомов до и после терапии Омезом Д с использованием критерия парных выборок. Как видно из приведенной таблицы, все средние величины индексов симптомов достоверно снизились после проведенной 4-недельной терапии Омезом Д в сравнении с аналогичными показателями до начала терапии (рис.).

Обсуждение результатов

Подразделение пациентов ФД на группы, основанное на наличии того или иного ведущего симптома, кажется весьма естественным, однако имеет значительные ограничения на практике. Классификация, основанная на наличии симптомов, подразумевает существование ощутимых различий как в их происхождении, так и в предлагаемых средствах лечения. До сих пор результаты терапии больных ФД, основанной на купировании симптомов, являются противоречивыми [16, 17]. В опубликованной в 2011 г. работе указывается, что Римским критериям III, подразделившим ФД на два самостоятельных синдрома, соответствовали менее половины всех больных, включенных в исследование [4]. Авторы показали, что из 912 пациентов ЭБС как самостоятельный синдром обнаруживался у 18%, ПДС — у 16% больных, что в сумме составило лишь 44%. Из оставшейся когорты у 26% пациентов одновременно обнаружены симптомы ЭБС и ПДС, а у 40% симптомы не соответствовали Римским критериям III [4].

Наше исследование подтвердило гетерогенность популяции больных ФД при попытке их подразделения на два основных синдрома соответственно Римским критериям III. Картина заболевания у 53% пациентов соответствовала критериям ЭБС как единственного проявления ФД, у 32% — ПДС, а у 15% — комбинации ПДС и ЭБС. Вероятным объяснением существования группы пациентов с комбинацией основных синдромов ФД является взаимосвязь между патогенетическими механизмами, включающими нарушения моторики желудка и ДПК в ответ на увеличение дуоденальной экспозиции кислоты у одного и того же пациента. Развитие сенсibilизации рецепторов ДПК к кислоте и появление боли даже при небольшой ее экспозиции (нарушение висцерального восприятия) реализуются появлением симптомов постпрандиального переполнения и быстрого насыщения, вероятно, обусловленных торможением дуоденальной моторики [11] и задержкой опорожнения желудка [8]. В подтверждение этих фактов приведем результаты исследования Hsu и соавт. [6]. Используя метод логистического регресса, авторы убедительно показали, что подразделение пациентов в соответствии с двумя синдромами Римских критериев III и, соответственно, выбор препарата (ИПП или прокинетики) в зависимости от принадлежности к тому или иному подтипу ФД не являются предикторами ответа на терапию. Пациенты независимо от их принадлежности к подтипу ФД (ЭБС или ПДС) были рандомизированы в две равные когорты, получавшие или прокинетики (мозаприд), или ИПП (лансопразол) за 30 минут до приема пищи в течение двух недель. Из 256 больных с признаками ЭБС 134 пациента были рандомизированы к терапии лансопразолом, а 122 — к терапии мозапридом. В подгруппе пациентов, полностью соответствовавшей критериям ПДС (161 человек), 78 больных получали лансопразол, а 83 — мозаприд. Авторами исследования сделаны обескураживающие выводы, свидетельствующие об отсутствии доказательств в пользу выбора фармакотерапии при подразделении пациентов на две основные группы по классификации Римских критериев III. Поскольку ответ на терапию лансопразолом и мозапридом не различался у больных ЭБС или ПДС, исследователями было высказано справедливое сомнение в полезности подразделения пациентов с ФД в клинической практике на субтипы в соответствии с Римскими критериями III [6]. Van Kerkhoven и соавт. [4] также полагают, что подразделение пациентов с ФД на два подтипа не оказывает влияния на выбор терапии.

В связи с указанными обстоятельствами мы полагаем, что применение фиксированных комбинаций прокинетики и ИПП является патогенетически обоснованным шагом при выборе оптимальной терапии больных ФД. У значительной части пациентов в нашем исследовании использование Омеза Д независимо от принадлежности к тому или иному подтипу ФД обусловило редукцию основных симптомов: эпигастральной боли, распирания (переполнения), быстрого насыщения. Вполне возможно, что такой эффект обусловлен воздействием комбинированного препарата на взаимосвязанные механизмы патогенеза симптомов — сенсibilизацию рецепторов слизистой оболочки ДПК к кислоте, нарушение висцерального восприятия, развитие кислотообусловленных нарушений моторики и ДПК, имеющих место

у больных ФД независимо от принадлежности к той или иной группе по Римским критериям III. ■

Литература

1. Tack J., Talley N. J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466–1479.
2. Suzuki H., Nishizawa T., Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification // *J. Gastroenterol.* 2006; 41: 513–523.
3. Choung R. S., Locke G. R., Schleck C. D. et al. Do distinct dyspepsia subgroups exist in the community? A population-based study // *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (9): 1983–1989.
4. Van Kerkhoven L. A., Laheij R. J., Meineche-Schmidt V. et al. Functional dyspepsia: not all roads seem to lead to Rome // *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43 (2): 118–122.
5. Suzuki H., Okada S., Hibi T. Proton-pump inhibitors for the treatment of functional dyspepsia // *Therap Adv Gastroenterol.* 2011; 4 (4): 219–226.
6. Hsu Y. C., Liou J. M., Yang T. H. et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? // *J. Gastroenterol.* 2011; 46 (2): 183–190.
7. Geeraerts B., Tack J. Functional dyspepsia: past, present, and future // *J. Gastroenterol.* 2008; 43 (4): 251–255.
8. Mizuta Y., Shikuwa S., Isomoto H. et al. Recent insights into digestive motility in functional dyspepsia // *J. Gastroenterol.* 2006; 41 (11): 1025–1040.
9. Lee K. J., Demarchi B., Demedts I. et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1765–1773.
10. Lee K. J., Vos R., Janssens J., Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans // *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004; 286: 278–284.
11. Samsom M., Verhagen M. A., van Berge Henegouwen G. P., Smout A. J. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients // *Gastroenterology*. 1999; 116: 515–520.
12. Grudell A. B., Camilleri M., Burton D. D., Stephens D. A. Effect of a proton pump inhibitor on postprandial gastric volume, emptying and symptoms in healthy human subjects: a pilot study // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 1037–1043.
13. Schwartz M. P., Samsom M., van Berge Henegouwen G. P., Smout A. J. Effect of inhibition of gastric acid secretion on antropyloroduodenal motor activity and duodenal acid hypersensitivity in functional dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15 (12): 1921–1928.
14. Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review // *Dig Dis Sci.* 2010; 55 (9): 2431–2440.
15. Ghosh A., Halder S., Mandal S. et al. Rabeto plus: a valuable drug for managing functional dyspepsia // *J Indian Med Assoc.* 2008; 106: 752–754.
16. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD001960.
17. Eslick G. D., Howell S. C., Hammer J. et al. Empirically derived symptom sub-groups correspond poorly with diagnostic criteria for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. A factor and cluster analysis of a patient sample // *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 133–40.

Диспепсия: комплексное решение проблемы

Ежегодно миллионы наших сограждан обращаются к врачам-гастроэнтерологам с жалобами на нарушения пищеварения. Тошнота, изжога, вздутие живота, вызывающая дискомфорт отрыжка, боли после приема пищи – вот лишь некоторые из симптомов, которые приводят людей на прием к специалисту.

Нередко при обращении к врачу наряду с диагнозом «гастрит» пациент слышит и термин «диспепсия», которым принято обозначать как функциональные расстройства пищеварения, так и некоторые проявления более серьезных заболеваний ЖКТ.

Чаще всего к диспепсическим симптомам приводят нарушение моторики и/или повышение кислотности желудка, поэтому в последнее время достаточно традиционной схемой медикаментозного лечения становится комбинированная терапия препаратами-ингибиторами протонной помпы и прокинетики, основные из которых – омепразол и домперидон (ИПП и прокинетик).

В настоящее время появился новый уникальный комбинированный препарат компании «Др. Редди'с» – ОмеЗ Д.

ОмеЗ Д содержит 10 мг омепразола и 10 мг домперидона.

● Омепразол (ингибитор протонной помпы) – антисекреторный препарат, снижает желудочную кислотность, тем самым снижая раздражающее влияние желудочного сока на желудок и пищевод.

● Домперидон (прокинетик) – нормализует моторно-эвакуаторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, что позволяет пище своевременно проходить физиологические этапы пищеварения.

Уникальные свойства препарата:

● Обеспечивает эффективное купирование симптомов функциональной диспепсии.

● Обеспечивает контроль кислотности и нормализацию моторики желудочно-кишечного тракта.

● Увеличивает приверженность пациентов к лечению.*

● Доступен по цене для подавляющего большинства посетителей аптек.

● Низкая вероятность возникновения побочных эффектов.

Благодаря комплексному составу ОмеЗ Д не только быстро купирует все симптомы диспепсии, но и предупреждает их повторное возникновение, что позволяет рекомендовать его пациентам в качестве препарата выбора для курсового лечения, а также терапии «по требованию».

* Обусловлено удобством применения



РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧЕМ.

Комплексная терапия больных ранними формами артериальной гипертензии

В. А. Карпин, доктор медицинских наук, профессор

О. И. Шувалова

А. В. Бурмасова

Медицинский институт Сургутского государственного университета, Сургут

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, физиотерапия, вегетативные нарушения, тревожные расстройства, психоэмоциональный статус, статистическая обработка, комплексная терапия.

Сохраняющаяся высокая заболеваемость и смертность больных артериальной гипертензией (АГ) диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов заболевания и оптимизации ее лечения. В последние годы появилось немало работ, посвященных состоянию психосоматического и нейровегетативного статуса у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [3, 5, 7]. В медицинском сообществе четко оформлено представление, что психоэмоциональное напряжение, депрессии, тревожные состояния не просто влияют на психологический статус человека, а являются факторами утяжеления течения соматических заболеваний. Изучение и коррекция психосоматических нарушений требуют учета состояния нейровегетативных механизмов, являющихся промежуточными звеньями, осуществляющими связь высших нервных центров с внутренними органами.

Выявление и коррекция тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с АГ связаны также с аспектом приверженности к лечению. Пациенты с пограничными и высокими показателями уровня тревожности имеют худшую приверженность к антигипертензивной терапии [5, 6]. Низкая приверженность больных лечению обусловлена целым комплексом причин, однако очевидно, что только изменением образа жизни и существующим медикаментозным лечением проблему решить не удастся. Целевого уровня артериального давления (АД) достигают только 27,3% пациентов, осведомленных о наличии у них АГ.

Особую значимость в структуре АГ имеют ранние формы, распространенность которых среди людей трудоспособного возраста составляет около 65% [6, 8]. Не вызывает сомнения необходимость выявления заболевания на ранних этапах его развития, однако это создает определенные трудности. Пациенты с неосложненной АГ крайне редко обращаются за медицинской помощью именно по поводу повышенного АД. Подъемы АД в дебюте заболевания часто имеют эпизодический и разноуровневый характер, что затрудняет практический подбор медикаментозной схемы лечения. Даже пациенты с подтвержденным диагнозом, не ощущая гипертензии, имеют низкую приверженность лечению. Тем большую значимость у таких пациентов имеют немедикаментозные методы лечения, не вызывающие негативного настроения больных и не имеющие многих побочных эффектов, свойственных традиционной лекарственной терапии.

Альтернативой традиционным подходам к лечению гипертонической болезни (ГБ) стало широкое использование методов восстановительной медицины. Среди них наибольший интерес вызывают преформированные лечебные факторы, обладающие направленным действием на основные звенья патогенеза ГБ, причем важной точкой приложения большинства физиотерапевтических методов является вегетативная нервная система [2, 4].

Таким образом, комплексная терапия больных АГ, наряду с традиционными медикаментозными воздействиями, от которых с позиций доказательной медицины мы не можем отказаться, должна учитывать и необходимость устранения тревожных проявлений и вегетативных расстройств. В этой связи имеется потребность в физиопроцедурах

и препаратах, сочетающих в себе вегетотропный и противотревожный эффекты и ускоряющих нормализацию АД при совместном назначении. Широко распространенные транквилизаторы часто имеют противопоказания к применению и побочные действия в виде миорелаксирующего и сомногенного эффектов, поэтому применение нового анксиолитического препарата Тенотен, лишенного данных побочных действий, нашло свое отражение в комплексном лечении АГ.

Препарат создан на основе сверхмалых доз антител к мозгоспецифическому белку S-100, находящемуся в отделах головного мозга, ответственному за адекватное эмоциональное реагирование. Проведенные исследования доказали связь белка S-100 с развитием тревожных расстройств. Тенотен воздействует на эту биологическую мишень очень тонко и избирательно, что обеспечивает противотревожный эффект без торможения психических реакций. Разнообразные фармакологические эффекты Тенотена включают стресспротекторную функцию, регуляцию энергетического метаболизма нейронов, пролиферацию и дифференцировку клеток головного мозга, а также широкий спектр психотропной, нейротропной и, что очень важно, вегетомодулирующей активности. Тенотен сравним с классическим транквилизатором Диазепамом по силе противотревожного эффекта, при длительности терапии в течение 3–4 недель, но в отличие от него не вызывает дневную сонливость, заторможенность, мышечную слабость, зависимость и связанный с ней синдром отмены даже при длительной терапии. Препарат может быть использован у людей, профессия которых требует повышенного внимания и скорости психических реакций (водителей, диспетчеров, машинистов и др.). Тенотен не вызывает передозировки и нежелательных побочных явлений со стороны внутренних органов.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности Тенотена в составе комплексной терапии ранних форм АГ для устранения психоэмоциональной симптоматики и коррекции вегетативных нарушений.

Материалы и методы

Объектом настоящего исследования явились 93 пациента, обратившихся в 2009–2011 гг. в НУЗ «Отделенческая больница на станции Сургут ОАО «РЖД» с начальными стадиями АГ, без сопутствующих заболеваний. Все обследованные больные находились в активном трудоспособном возрасте (20–59 лет). Средняя длительность проживания на Севере у пациентов составила $19,77 \pm 8,34$ года; средняя продолжительность заболевания — $8,94 \pm 6,15$ года.

Пациенты были распределены случайным образом на три группы по 31 человеку. В контрольной группе проводилась только медикаментозная гипотензивная терапия. Пациенты получали в средних терапевтических дозировках 1–2 препарата из групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл), бета-адреноблокаторов (бисопролол), диуретиков (Индап) и антагонистов кальция (амлодипин).

Основная группа (62 пациента) включала две подгруппы. В первой подгруппе (31 человек), наряду с аналогичным медикаментозным лечением, в течение 12–14 дней дополнительно назначали комплекс специально подобранных физиопроцедур:

Динамика показателей артериального давления в основной и контрольной группах

Таблица 1

Параметры		Основная группа (медикаментозное лечение + физиопроцедуры)		Контрольная группа (медикаментозное лечение) (M ± δ)
		1-я подгруппа Без Тенотена (M ± δ)	2-я подгруппа С Тенотеном (M ± δ)	
АД исходное (мм рт. ст.)	Систолическое	148,75 ± 15,40	147,03 ± 10,84	152,74 ± 11,89
	Диастолическое	96,09 ± 9,98	96,56 ± 7,34	96,77 ± 7,37
АД при выписке (мм рт. ст.)	Систолическое	124,34 ± 5,84*	122,97 ± 4,73*	135,97 ± 8,31*
	Диастолическое	78,13 ± 4,16*	78,14 ± 5,35*	85,81 ± 5,49*

*Т-критерий для зависимых выборок, $p < 0,05$.

Частота предъявляемых жалоб у пациентов основной и контрольной групп

Таблица 2

Жалобы	Основная группа (медикаментозное лечение + физиопроцедуры)				Контрольная группа (медикаментозное лечение), (n = 31)	
	1-я подгруппа Без Тенотена (n = 31)		2-я подгруппа С Тенотеном (n = 31)			
Головные боли	8	25,8%	9	29%	8	25,8%
Головокружение	3	9,6%	3	9,6%	1	3,2%
Мелькание «мушек»	1	3,2%	2	6,5%	–	–
Общий дискомфорт, слабость	3	9,6%	5	16%	5	16%
Другие жалобы	1	3,2%	2	6,5%	5	16%
Отсутствие жалоб	24	77,4%	21	67,7%	20	64,5%

- массаж шейно-воротниковой зоны по классической методике (7 процедур длительностью по 10 минут);
- магнитотерапия аппаратом «АЛМА» (10-минутное воздействие низкочастотным синусоидальным магнитным полем);
- аппаратная седативная терапия с применением аудиовизуальной вибротактильной музыкальной системы «Сенсориум» и аэроионотерапии (7 процедур длительностью по 30 минут);
- инфракрасная сауна (длительностью по 20 минут дважды в неделю);
- скипидарные ванны с белой эмульсией (7 процедур длительностью по 10–15 минут).

Пациентам второй подгруппы кроме этого в схему лечения включали Тенотен по 1 таблетке 3 раза в день в течение 12–14 дней.

Общую эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов, нейровегетативного и психологического статуса в конце двухнедельного курса лечения.

Состояние сердечно-сосудистой системы во всех группах наблюдаемых больных АГ оценивали в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ и согласно классификации, отраженной в «Рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов» (2010 г.). В соответствии с этими же рекомендациями оценивали общие сердечно-сосудистые риски. Измеряли АД по методике Н.С.Короткова и регистрировали частоту сердечных сокращений два раза в день. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД, цветное дуплексное картирование брахиоцефальных сосудов, ультразвуковое исследование сердца, велоэргометрическая проба в непрерывном ступенчато-возрастающем режиме с измерением АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) исходно, на фоне субмаксимальной нагрузки и в период восстановления.

Анализ психоэмоционального статуса проводился двумя методами:

1. Метод тестирования по Спилбергеру–Ханину. Оценка результатов проводилась по сумме полученных баллов: до 30 баллов — низкая тревожность; 31–45 баллов — умеренная тревожность, 46 и более баллов — высокая тревожность.
2. Метод тестирования по личностной шкале проявления тревоги (Manifest Anxiety Scale, MAS).

Суммарную оценку результатов тестирования проводили по шкале личностной тревожности: 41–50 баллов — очень высокий уровень тревожности; 26–40 баллов — высокий уровень тревожности; 16–25 баллов — средний уровень тревожности; 6–15 баллов — низкий уровень тревожности; 0–5 баллов — очень низкий уровень тревожности [2].

Для оценки состояния вегетативной регуляции применяли анализ показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР), полученных с помощью серийного прибора мониторингового контроля пульсоксиметра «Элокс-01 М» и программного обеспечения Elograph-03 за счет кардиоинтервалографической обработки сигналов, зарегистрированных за 5-минутные периоды времени. Исследование проводили в покое до воздействия физиопроцедур, после 15-минутного отдыха, при опорожненном мочевом пузыре и не ранее чем через 1,5 часа после приема пищи. За 30 минут до обследования исключали курение сигарет.

Данный аппаратно-программный комплекс, совместимый с Windows 95/98/2000/XP, позволил проводить обработку межпульсовых интервалов (NN-интервалов), вычислять диагностические показатели путем временного и спектрального анализа данных, тем самым определяя состояние вегетативного статуса пациентов и тенденции его изменения. Использовали методы статистического и временного анализа, спектрального анализа волновой структуры ритма, суммарную оценку регуляторных систем, а также вариационную пульсометрию по Р.М.Баевскому [1]. Под СИМ в условных единицах (у. е.) обозначен индекс активности симпатического звена вегетативной нервной системы, указывающий на высокую мобилизацию органов системы кровообращения. ПАР — индекс активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (в у. е.). Оценивали также ИН (в у. е.) — индекс напряжения, характеризующий степень централизации регуляторных влияний на сердечный ритм.

Для статистической обработки данных использовали пакет анализа Microsoft Excel 2007 и программы Statistica 6.1.

Результаты и обсуждение

Средние значения параметров АД при поступлении в терапевтическое отделение у пациентов в целом соответствовали АГ I степени (табл. 1). Общие сердечно-сосудистые риски у пациентов всех групп находились в пределах диапазона низких и средних значений. К концу курса лечения показатели АД снизились во всех группах, достигнув целевого уровня (не более 135/85 мм рт. ст.). В среднем во всех клинических группах были достигнуты целевые уровни АД, причем динамика оказалась достоверной ($p < 0,05$). Более выраженная стабилизация АД была достигнута в подгруппе больных, принимавших Тенотен.

Сравнительный анализ клинических симптомов показал, что во всех клинических группах преобладали пациенты, не предъявлявшие жалоб, или жалобы были эпизодическими и клинически невыразительными. Среди выявленных субъективных проявлений АГ ведущее место занимали головные боли, реже

Таблица 3

Динамика уровня тревожности больных основной и контрольной групп

Параметры		Основная группа (медикаментозное лечение + физиопроцедуры)		Контрольная группа (медикаментозное лечение) (M ± δ)
		1-я подгруппа Без Тенотена (M ± δ)	2-я подгруппа С Тенотеном (M ± δ)	
Уровень тревожности по Спилбергеру–Ханину (РТ)	До лечения (M ± δ)	32,74 ± 12,16	32,29 ± 9,44	36,74 ± 9,5
	После лечения (M ± δ)	25,77 ± 10,24*	19,48 ± 8,90**	34,61 ± 8,65
Уровень тревожности по Спилбергеру–Ханину (ЛТ)	До лечения (M ± δ)	35,45 ± 6,99	33,23 ± 9,54	34,03 ± 6,52
	После лечения (M ± δ)	31,99 ± 6,99*	23,29 ± 6,55**	32,13 ± 6,55
Уровень тревожности по Дж. Тейлору	До лечения (M ± δ)	24,98 ± 9,24	26,01 ± 8,65	24,12 ± 8,22
	После лечения (M ± δ)	20,72 ± 8,02	17,85 ± 8,25*	20,88 ± 7,94

Т-критерий для зависимых выборок * p < 0,05; ** p < 0,001; РТ — реактивная тревожность, ЛТ — личностная тревожность.

Таблица 4

Оценка вариабельности сердечного ритма у больных 1-й подгруппы до и после лечения

Параметр	До лечения			После лечения			Критерий Вилкоксона
	Среднее	Доверит. интервал -95,0%	Доверит. интервал +95,0%	Среднее	Доверит. интервал -95,0%	Доверит. интервал +95,0%	
СИМ	8,30	6,30	10,33	6,80	4,41	9,19	0,036
ПАР	8,03	6,01	10,04	10,87	9,04	12,69	0,009
ИН	96,48	69,36	123,60	60,29	37,48	83,10	0,001

Таблица 5

Оценка вариабельности сердечного ритма у больных 2-й подгруппы (с Тенотеном) до и после лечения

Параметр	До лечения			После лечения			Критерий Вилкоксона
	Среднее	Доверит. интервал -95,0%	Доверит. интервал +95,0%	Среднее	Доверит. интервал -95,0%	Доверит. интервал +95,0%	
СИМ	8,74	6,60	10,87	6,35	4,98	7,72	0,018
ПАР	7,58	5,48	9,67	9,35	7,54	11,16	0,079
ИН	108,29	84,13	132,44	72,35	58,20	86,50	0,003
ЧСС	77,67	73,37	81,98	76,80	73,04	80,56	0,970

Таблица 6

Оценка вариабельности сердечного ритма у больных контрольной группы до и после лечения

Параметр	До лечения			После лечения			Критерий Вилкоксона
	Среднее	Доверит. интервал -95,0%	Доверит. интервал +95,0%	Среднее	Доверит. интервал -95,0%	Доверит. интервал +95,0%	
СИМ	8,80	6,58	11,03	8,45	5,90	11,00	0,399
ПАР	7,58	5,87	9,29	8,87	7,05	10,69	0,135
ИН	109,19	78,98	139,40	88,51	56,67	120,35	0,003
ЧСС	78,06	73,37	82,75	74,16	67,53	80,80	0,970

встречались головокружение, мелькания «мушек» перед глазами или ощущение давления на глаза, дискомфорт и/или общая слабость. Среди других жалоб пациенты отмечали «шум в голове», сердцебиение, кардиалгии (табл. 2).

В результате проведенного лечения полная нормализация самочувствия у больных во всех группах наступила в 100% случаев, в то время

как у 2 больных контрольной группы при отсутствии субъективной симптоматики не были достигнуты нормальные параметры АД.

При анализе психоэмоционального статуса пациентов выявлено, что средние значения параметров во всех обследованных группах до лечения находились на уровне умеренной тревожности согласно шкале Спилбергера–Ханина и среднего и высокого уровня по Тейлору (табл. 3). Однако после лечения были получены достоверные различия параметров тревоги — p < 0,05.

В контрольной группе выявлена тенденция к уменьшению тревожности по всем шкалам, не достигающая, однако, низкого уровня. Данная динамика оказалась статистически недостоверной. В основной группе, где наряду с медикаментозным лечением использовали комплекс физиопроцедур, получена значимая динамика улучшения психологического статуса. Влияние дополнительного приема Тенотена (2-я подгруппа) на суммарные баллы по шкале Спилбергера–Ханина достоверно способствовало более выраженному уменьшению реактивной и личностной тревоги, причем только в этой подгруппе достигнуты значения низкого уровня тревожности. При анализе тревожности по шкале Тейлора только в подгруппе с Тенотеном выявлена достоверная положительная динамика с высокого уровня до среднего (p < 0,001).

При анализе состояния вегетативной регуляции основные показатели у больных ранними формами АГ оказались близки к эйтонии. Диагностические показатели, определяемые во временной области,

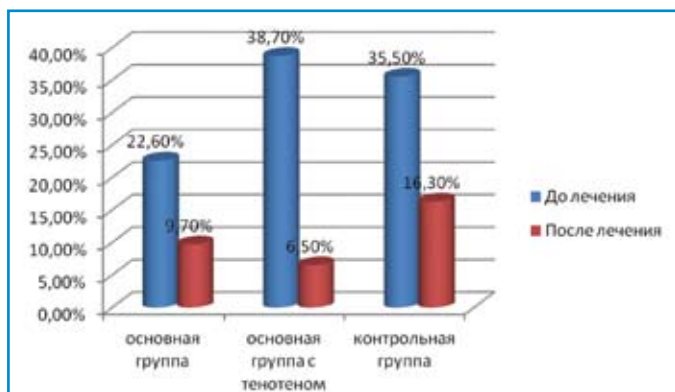


Рис. Динамика изменений ИН у больных основных подгрупп и контрольной до и после лечения

не различались достоверно у пациентов всех групп ($p = 0,07-0,09$) и составляли значения, принимаемые за нормальные на данном типе приборов.

В исследуемых группах больных до и после лечения анализ параметров ВСР, выборочные значения которых представлены в табл. 4, 5 и 6, показал достоверное снижение симпатической активности и уменьшение напряжения регуляции вегетативного гомеостаза в основной группе.

Исходные индексы активности симпатического и парасимпатических звеньев вегетативной нервной системы оказались идентичны во всех группах ($p = 0,1$). Наиболее выраженное снижение симпатической активности произошло в группе пациентов основной группы, принимавших Тенотен, составляя средние значения в 6,35 при доверительных интервалах $\pm 95,0\%$ в 4,98–7,72 у. е. ($p = 0,036$).

При оценке ИН в первой подгруппе, второй подгруппе (с Тенотеном) и контрольной группе выявлено (рис.), что соответственно у 22,6%, 38,7% и 35,5% пациентов на фоне относительной эйтонии определены высокие значения ИН (более 100 у. е.), то есть состояние вегетативного равновесия у них достигалось за счет чрезмерного напряжения регуляторных систем. Мы предполагаем, что такие особенности регуляции со временем могут способствовать срыву систем адаптации.

В процессе лечения значения ИН снижались, причем наиболее существенная динамика получена у пациентов подгруппы, в схему лечения которых был включен Тенотен. На рис. отражена динамика ИН у пациентов с исходно повышенными значениями централизации регуляции.

В целом динамика всех показателей ВСР у исследуемых пациентов, базовая терапия которых сочеталась с курсовым приемом Тенотена, свидетельствует о более выраженной стабилизации вегетативного гомеостаза.

В процессе лечения не было зарегистрировано аллергических реакций, непереносимости или других побочных эффектов назначаемых препаратов и физиопроцедур.

Таким образом, применение Тенотена в составе комплексной терапии ранних форм АГ:

- оказывает положительное влияние на психоэмоциональную сферу больных в виде уменьшения реактивной и личностной тревожности;
- повышает приверженность больных к проводимой терапии, что способствует более быстрому достижению целевых цифр АД и их стабилизации;
- оказывая выраженный вегетотропный эффект, способствует нормализации вегетативной регуляции, а именно снижению симпатической активности и уменьшению ИН;
- не вызывает побочных эффектов в виде миорелаксации и сонливости, что дает возможность использовать его у людей, профессия которых требует концентрации внимания и быстроты реакций. ■

Литература

1. Бавеский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрофизиологических систем: метод. реком. 2002; 52.
2. Мухарьямов Ф.Ю., Иванова Е.С., Разумов А.Н. Эффективность программ восстановительной коррекции функционального состояния организма при артериальной гипертензии // Вопросы курортологии, физиотерапии, ЛФК. 2008; 6: 12–14.
3. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общепедицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. 2004; 44: 1: 48–54.
4. Фролова Е.В., Плавинский С.Л., Моисеева И.Е. и др. Эффективность немедикаментозной коррекции артериальной гипертензии в общей врачебной практике // Кардиология. 2004; 2: 35–39.
5. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА // Кардиология. 2007; 47: 10: 24–30.
6. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. 2006; 4: 45–50.
7. Brotman D.J., Golden S.H., Wittstein I.S. The cardiovascular toll of stress // Lancet. 2007; 370: 1089–1100.
8. Mazzaglia G., Ambrosioni E. et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients // Circulation. 2009; 120 (16): 1598–1605.

ТЕНОТЕН

Успокойся и улыбнись!

- ✓ СОВРЕМЕННЫЙ УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ
- ✓ ЗАЩИЩАЕТ ОТ СТРЕССА
- ✓ НЕ ВЫЗЫВАЕТ СОНЛИВОСТИ И ЗАТОРМОЖЕННОСТИ



Телефон для справок: 8 (495) 681-09-30

materia medica

ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ
УТОЧНИТЕ ВОЗМОЖНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	03.04–30.05	2 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	27.02–09.04	1,5 мес
Технологии физиотерапии в педиатрии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры, физиотерапевты	13.03–09.04	1 мес
Диагностика и терапия аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.03–07.05	2 мес
Избранные вопросы дерматовенерологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	15.03–11.05	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	07.03–03.05	2 мес
Профилактика с позиций доказательной медицины	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Специалисты центров профилактики и врачи лечебных специальностей	15.03–11.04	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	07.03–03.05	2 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии ФПДО, Москва	Аллергологи-иммунологи	09.03–04.05	2 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, преимущественно передающихся половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	01.03–29.03	1 мес
Диагностика и лечение болезней суставов	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.03–10.04	1 мес
Стратегия лечения и профилактики высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в первичном звене здравоохранения	МГМСУ, кафедра госпитальной терапии № 2 л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	07.03–03.05	2 мес
Терапия	МГМСУ, кафедра терапии, гериатрии и апитерпии ФПДО, Москва	Терапевты	12.03–07.05	2 мес
Ультразвуковая диагностика	МГМСУ, кафедра лучевой диагностики, Москва	Врачи лечебных специальностей	15.03–23.06	3,5 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	12.03–20.04	1,5 мес
Акушерство и гинекология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	12.03–20.04	1,5 мес
Аллергология и иммунология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра онкологии и гематологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	12.03–20.04	1,5 мес
Восстановительная терапия у больных с хронической патологией	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии, Москва	Терапевты, педиатры	26.03–20.04	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	28.03–24.04	1 мес
Ревматология	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	03.04–30.04	1 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.03–07.04	1 мес

Редакция журнала сообщает, что по техническим причинам в статье «Сравнительная характеристика непрерывной гликемической кривой у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа», опубликованной в № 11 за 2011 год, были допущены ошибки, следует читать:

Сравнительная характеристика непрерывной гликемической кривой у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

А. В. Древаль, доктор медицинских наук, профессор

Ю. А. Ковалева, кандидат медицинских наук

Е. Г. Старостина, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Древаль

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

ГелоМиртол®
форте



при бронхите и синусите

- Восстанавливает мукоцилиарный клиренс
- Борется с возбудителями инфекции
- Оказывает противовоспалительное действие



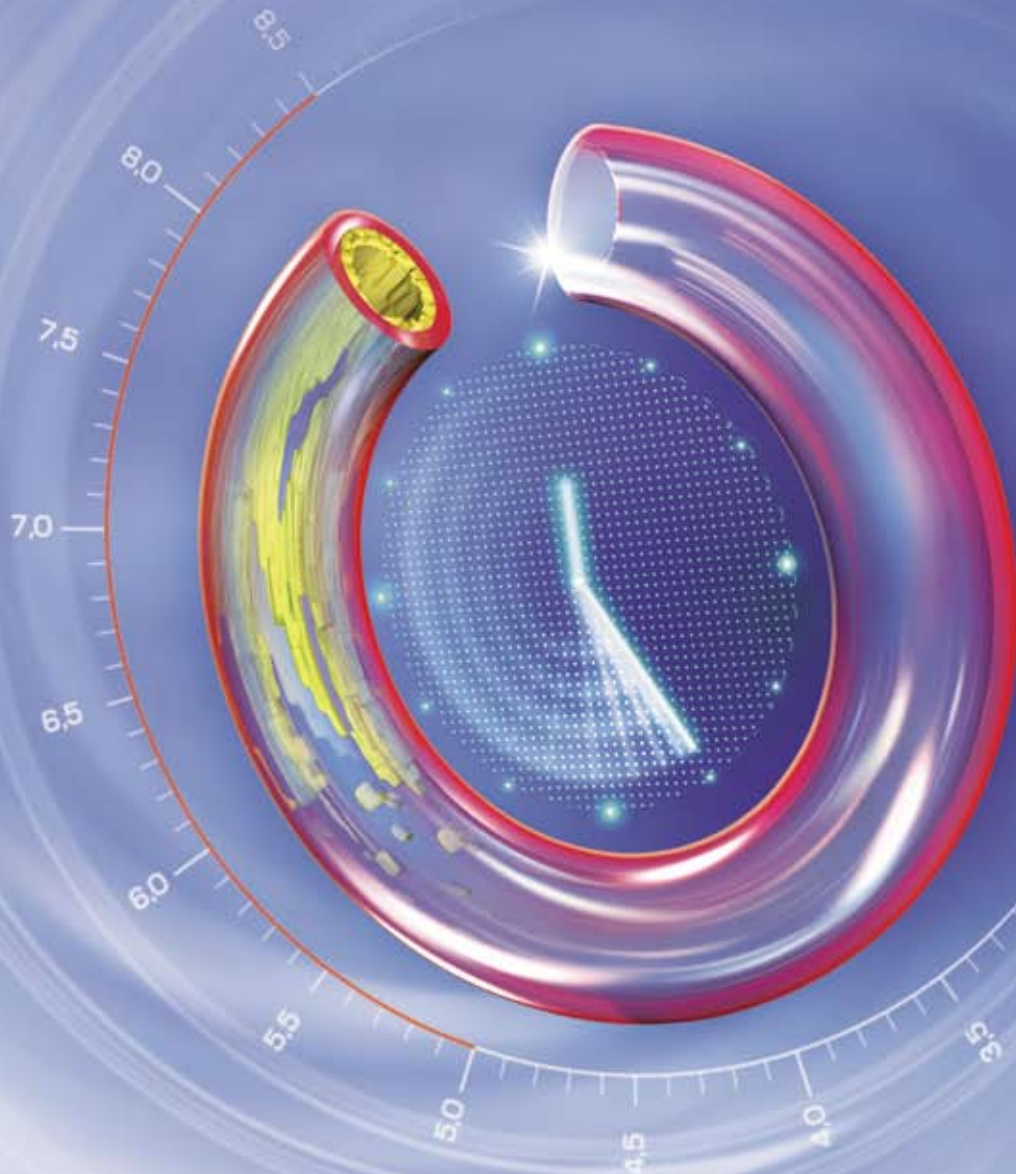
POHL BOSKAMP 
Германия

Регистрационное удостоверение: П №013662/01

**Статин
последнего поколения
стал доступней!**

МЕРТЕНИЛ®

РОЗУВАСТАТИН



- Быстрая коррекция уровня липидов
- Полный спектр дозировок – 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг
- 30 таблеток в упаковке

**Верни чистоту
сосудам!**



ГЕДЕОН РИХТЕР

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

РЕКЛАМА



ЛСР-000278/10-250110