

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 2 2013

КАРДИОЛОГИЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ



Нам **15** лет

- Фармакотерапия артериальной гипертензии
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- Острый коронарный синдром
- НПВП и артериальная гипертензия
- Артериальная гипертензия и дислипидемия

- Цирроз печени
- Терапия хронического панкреатита
- Осложнения при хроническом панкреатите
- Избыточная бактериальная контаминация
- Применение адеметеонина у онкологических пациентов

Страничка педиатра

- Стероид- и циклофосфамид-резистентный нефротический синдром
- Значение национальных руководств в выборе методов лечения бронхиальной астмы у детей
- Метаболический синдром у детей

Актуальная тема

- Роль молочнокислых бактерий в здоровье человека
- Терапия при спастическом мышечном гипертонусе
- Принципы лечения крапивницы и ангиотека
- Трансформация сонного веретена в эпилептиформную активность
- Недифференцированная дисплазия соединительной ткани

Клиническая фармакология

- Комментарий к Приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н
- Омепразол или пантопризол
- Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных

Новости фармрынка

- Новая форма эбастина

Клинические исследования

- Сравнительное изучение оригинальных и генерических препаратов периндоприла
- Диагностика и терапия алкогольного гепатита
- Возможности применения масляной кислоты и инулина после холецистэктомии
- Комплексная терапия нестабильной стенокардии

ISSN 1560-5175



13002

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

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 «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

Лечащий Врач

The Practitioner

№2/18.02.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

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

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2013 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 45

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — FotoLia.com.



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Перед вами юбилейный выпуск журнала «Лечащий Врач», нам исполнилось 15 лет.

Ровно 15 лет тому назад, в феврале 1998 года, был выпущен первый русскоязычный номер журнала «Лечащий Врач». Небольшой журнал, объемом в 64 страницы и периодичностью 6 номеров в год, стал любимым журналом практикующих врачей. С того времени много воды утекло, но журнал прочно занял свою нишу, «потолстел» почти в два раза и в два раза стал чаще появляться на свет...

Сейчас журнал читают не только в России, и нам приятно получать письма, которые начинаются так: «Учитывая высокий рейтинг вашего журнала в постсоветском научно-медицинском сообществе и его практическую направленность...» Это пишут наши коллеги из Армении. Авторы из Томска написали: «Журнал «Лечащий Врач» является известным и авторитетным изданием для широкого круга практикующих специалистов». Приятно сознавать, что наша работа нужна и востребована.

Мы подготовили для вас, уважаемые читатели, подарок: в честь своего 15-летнего юбилея мы объявляем о начале акции — скидке 15% на годовую подписку.

И еще одна приятная новость: для врачей в каждом номере нашего журнала клиническими фармакологами МГМСУ им. А.И.Евдокимова будет подготовлен специальный обзор. Начинаем с группы сартанов. На страницах этой рубрики вы также сможете узнать о плюсах и минусах нового приказа Минздрава от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» с точки зрения клинического фармаколога. Комментирует Приказ к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии МГМСУ Антон Сергеевич Скотников.

Желаю вам познавательного чтения.

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

Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

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

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Февраль 2013, № 2

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Клиническая фармакология

Новости фармрынка

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина/ Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина	7
Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл/ Г. А. Барышникова, И. И. Степанова, Н. В. Чупрова	13
Особенности течения, лечения и прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у пациентов с железодефицитной анемией/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников	19
Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов/ А. В. Родионов	25
Пути повышения приверженности к лечению у больных артериальной гипертензией и дислипидемией/ Т. В. Ткаченко, С. Ф. Гюнтер	32
Под стекло	36
Состояние вегетативной нервной системы при циррозе печени вирусной этиологии/ Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова, М. В. Краснова, О. А. Краснов	38
Патогенетически обоснованная терапия хронического панкреатита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением/ О. А. Бондаренко, Е. Ю. Плотникова	45
Влияние наследственных факторов на формирование осложнений при хроническом панкреатите/ Л. В. Винокурова, И. С. Шулятьев, М. А. Агафонов, Е. А. Дубцова, В. Н. Дроздов, А. А. Дементьева	52
Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике/ Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова	56
Опыт применения адеметеонина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение/ Н. В. Бабанина	62
Стероид- и циклофосфамид-резистентный нефротический синдром/ Н. В. Чеботарева, Л. С. Приходина, Е. М. Шилов	65
Значение национальных руководств в выборе методов лечения бронхиальной астмы у детей/ Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова	69
Современный взгляд на этиопатогенез метаболического синдрома у детей/ Т. А. Бокова	74
Роль молочнокислых бактерий в здоровье человека/ С. В. Николаева	78
Выбор фармакологической терапии при спастическом мышечном гипертонусе/ А. А. Королев	82
Принципы лечения крапивницы и ангиоотека/ П. В. Колхир	88
Трансформация сонного веретена в эпилептиформную активность/ С. А. Гуляев, А. В. Овчинников, И. В. Архипенко, С. Е. Гуляева	93
Влияние терапии препаратом магния на жесткость артерий у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани/ А. А. Семенкин, О. В. Дрокина, Г. И. Нечаева, Н. В. Махрова	98
Комментарий к Приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»/ А. С. Скотников	102
Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии/ С. Ю. Сереброва	104
Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников	109
Новая форма эбастина	111
Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинальных и генерических препаратов периндоприла/ А. И. Малыгина, М. В. Журавлева, А. К. Стародубцев, О. А. Рогачева	112
Патогенетические подходы к диагностике и терапии алкогольного гепатита/ С. Н. Мехтиев, Е. Н. Зиновьева, О. А. Мехтиева, В. В. Степаненко	117
Возможности применения масляной кислоты и инулина в раннем восстановительном периоде после холецистэктомии/ Д. В. Копылова, П. И. Кошелев	121
Антитромботическая эффективность отечественного растительного препарата в комплексной терапии нестабильной стенокардии/ Н. П. Гарганеева, О. Л. Барбараш, С. С. Алтарев, И. В. Воскобойникова, В. К. Колхир	126
Последипломное образование	129
Предметный указатель за 2012 г.	132

Выпускной бал вечерних факультетов-2013

25 января в Театрально-концертном зале Центрального дома культуры железнодорожников состоялся Бал выпускников вечерних отделений стоматологического и лечебного факультетов Медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова (Москва). Руководство университета, профессора и преподаватели поздравили выпускников 2013 г. с приобретением прекрасной профессии и выразили надежду на их блестящее будущее в эпоху динамичного роста и развития новых технологий. Следуя давним традициям, молодые врачи торжественно принесли клятву Гиппократа:

«Получая высокое звание врача и приступая к профессиональной деятельности, я торжественно клянусь:

- честно исполнять свой врачебный долг;
- посвятить свои знания и умения предупреждению и лечению заболеваний, сохранению и укреплению здоровья человека;
- быть всегда готовым оказать медицинскую помощь;
- хранить врачебную тайну;
- внимательно и заботливо относиться к пациенту;



- действовать исключительно в его интересах независимо от пола, расы, национальности, языка, происхождения, имущественного и должностного положения, места жительства, отношения к религии, убеждений, принадлежности к общественным объединениям, а также других обстоятельств;
- проявлять высочайшее уважение к жизни человека, никогда не прибегать к осуществлению эвтаназии;
- хранить благодарность и уважение к своим учителям;

- быть требовательным и справедливым к своим ученикам, способствовать их профессиональному росту;
- доброжелательно относиться к коллегам;
- обращаться к ним за помощью и советом, если этого требуют интересы пациента;
- самому никогда не отказывать коллегам в помощи и совете;
- постоянно совершенствовать свое профессиональное мастерство;
- беречь и развивать благородные традиции медицины».



Инновации в генетическом тестировании — плюсы для бюджета и мам

В настоящее время взрослым и детям доступен целый ряд генетических

тестов, которые могут быть использованы для диагностики наследственных заболеваний. Эти исследования являются сложными и дорогостоящими, а также требуют высокого качества образцов крови.

Пренатальный скрининг — это обследование, которые проходят беременные женщины для того, чтобы выявить, входят ли они в группу риска осложнений беременности и наличия врожденных пороков развития у пло-

да. Еще несколько лет тому назад генетический скрининг предлагали пройти беременным женщинам в возрасте 35 лет и старше, так как у них в несколько раз выше риск родить ребенка с синдромом Дауна, чем у женщин 20–25-летнего возраста. Сегодня комплексный скрининг беременных на маркеры генетических заболеваний проводится в РФ в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 1141 от 27.12.2010 г. всем беременным женщинам, независимо от возраста.

Практическая реализация проекта поставила перед администраторами здравоохранения новые задачи. Автоматические анализаторы для проведения генетического тестирования устанавливаются в очень ограниченном количестве лабораторий, обычно в одной на субъект Федерации. С учетом типичных для России дистанций, расстояние от удаленных точек субъекта Федерации до его центра может составлять сотни километров, поэтому крайне актуальным стал вопрос доставки и сохранности образцов крови. Обеспечить сохранность качества образца крови при длительной транспортировке позволили лишь современные вакуумные пробирки, в которых перед транспортировкой клетки крови отделяются от сыворотки гелевым барьером. В таком виде условия и длительность транспортировки перестают влиять на качество образца. Эти же пробирки решают и ряд других проблем, а именно стандартизируют процесс забора крови, поскольку автоматически отбирают нужное количество крови и смешивают ее с точно выверенным количеством реагента. Кроме того, вакуумные пробирки позволили облегчить массовую обработку образцов крови в полностью автоматическом режиме за счет технологической совместимости с современными анализаторами.

Главный генетик Краснодарского края Светлана Алексеевна Матулевич отмечает: «Использование современных вакуумных систем взятия крови с гелевой технологией (вакутейнер) позволило вывести генетический скрининг на принципиально иной уровень. Образцы иногда едут в лабораторию 9 часов по жаре и раньше не всегда доставлялись в лабораторию в нужном состоянии. После того как мы перешли на вакутейнеры, качество образцов резко повысилось, равно как и качество результатов. Это существенно снизило бюджетные расходы за счет сведения показателей повторного тестирования до единичных. Кроме того, существенная экономия получилась за счет сокращения общего числа ошибочных результатов тестирования, поскольку тесты эти очень и очень недешевые».

Неонатальный скрининг также выиграл от внедрения современных технологий.

Раньше кровь у новорожденных из пяточки брали стальными ланцетами, и от навыков медсестры зависело очень многое — качество образца крови и риск осложнений. В ряде регионов на вооружение были взяты современные автоматические ланцеты с иным принципом прокола кожи, строго «дозированные» глубиной и резко снижающие болезненные ощущения малыша. Младенцы зачастую просто не замечают момент прокола кожи! Немаловажно и то, что после активации ланцеты самоблокируются, предотвращая ошибки, связанные с повторным использованием и полностью исключая риск случайного пореза для медработника. В случае неонатального скрининга экономия бюджетных средств имеет место за счет снижения диагностического «брака» — иногда капли крови недостаточно и детей приходилось повторно тестировать. Но самая главная экономия — это снижение риска тяжелых осложнений у дети-

шек за счет современного способа взятия крови.

Вопросы локализации производства медицинских изделий на территории России обсудили на Экспертном совете в Федеральной антимонопольной службе

23 января 2013 года в Федеральной антимонопольной службе (ФАС) России прошло заседание Экспертного совета по развитию конкуренции в сфере обращения медицинских изделий, посвященное вопросам локализации производства медицинских изделий на территории РФ, который в конце 2012 года был актуализирован проектом Постановления Правительства РФ «Об установлении ограничений при поставке медицинских изделий для государственных и муниципальных нужд». На встрече присутствовали начальник управления контроля социальной сферы и торговли ФАС России Тимофей Нижегородцев, а также его заместители Юлия Ермакова и Надежда Шаравская, заместитель начальника отдела здравоохранения и социальной политики ФАС России Сергей Николаев, директор Департамента химико-технологического комплекса и биоинженерных технологий Минпромторга РФ Сергей Цыб, начальник Отдела государственного контроля, стандартизации и регистрации отечественной медицинской техники Департамента государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России Исаак Эстеров и врио руководителя Росздравнадзора Елена Тельнова. В мероприятии также приняли участие представители российских и зарубежных компаний-производителей, профессиональных объединений и ассоциаций. С докладом, отра-

жающим данные отчета ВОЗ «Локализация производства и трансфер технологий для обеспечения доступности медицинских изделий» и позицию представителей международного бизнеса по вопросу локализации, выступила исполнительный директор Ассоциации международных производителей медицинских изделий IMEDA Александра Третьякова.

Ключевой темой встречи стали перспективы развития индустрии медицинских изделий в случае вступления в силу проекта Постановления Правительства РФ «Об установлении ограничений при поставке медицинских изделий для государственных и муниципальных нужд», часть положений которого носит прямой запретительный характер и может существенно ограничить доступ для зарубежной продукции, не имеющей локальной производственной площадки, на российский рынок. Участники Экспертного совета высказали различные точки зрения по данному вопросу и поделились своими предложениями относительно структуры дальнейшей работы над вопросом локализации.

По итогам встречи ключевые задействованные в работе над проектом ведомства — Минпромторг РФ, Минздрав и ФАС России выступили с обращением к аудитории направить в их адрес официальные комментарии, которые помогут разработать документ, максимально соответствующий запросам рынка.

Противомикробный гидрогель для борьбы с устойчивыми к антибиотикам бактериями

Ученые из корпорации IBM (NYSE: IBM) и Института биоинженерии и нанотехнологий (Institute of Bioengineering and Nanotechnology,

IBN) представили антибактериальный гидрогель, способный проникать сквозь мертвые клетки биопленок и полностью уничтожать устойчивые к антибиотикам бактерии при контакте с ними. Синтетический гидрогель, который самопроизвольно формируется при нагревании до температуры тела, является первым в своем роде биоразлагаемым, биосовместимым и нетоксичным противомикробным препаратом, что делает его идеальным средством для борьбы с серьезными угрозами здоровью персонала, посетителей и пациентов больниц.

Бытовые средства, которые можно найти в каждом доме (хлорные отбеливатели, спиртовые растворы) содержат антибактериальные препараты, служащие для дезинфекции разных поверхностей. Лечение лекарственно-устойчивых инфекций кожи или внутренних инфекционных заболеваний, однако, является задачей гораздо более сложной, чем дезинфекция больничной палаты или медоборудования, поскольку обычные антибиотики становятся все менее эффективными, и многие бытовые дезинфицирующие средства не подходят для применения в медицине.

Новый синтетический противомикробный гидрогель, состоящий более чем на 90% из воды, может быть использован при создании кремов для лечения кожных инфекций и препаратов для инъекционной терапии, а также дезинфекции катетеров, зондов и медицинских трубок, быстрого заживления ран в хирургии и антибактериальной обработки имплантатов в стоматологии.

Появление микробных биопленок, способных колонизировать практически любую ткань и поверхность, способствует развитию более 80% всех инфекций, особенно в случаях, связанных с применением медицинских инструментов и оборудова-

ния. Биопленки, сформированные мертвыми клетками микроорганизмов, являются одним из ключевых факторов, вызывающих развитие внутрибольничных инфекций. Исследователям удалось создать макромолекулы полимерного вещества — молекулярную структуру, содержащую большое число атомов, которая сочетает в себе такие свойства как растворимость в воде, положительный заряд и способность к биологическому разложению. При смешивании с водой и нагревании до температуры тела полимеры самостоятельно формируются в синтетический гель, которым легко манипулировать. Эта способность связана с межмолекулярными взаимодействиями, которые создают эффект «молекулярной застывания-молнии». Небольшие сегменты новых полимеров соединяются друг с другом подобно тому, как сцепляются зубцы молнии, обеспечивая загустевание водного раствора до состояния эластичных гидрогелей. Обладая многими свойствами водорастворимых полимеров и в то же время не являясь легко растворимыми, такие вещества могут сохраняться в физиологических условиях, демонстрируя при этом антибактериальную активность.

При нанесении гидрогеля на зараженную поверхность или открытую рану, его положительный заряд притягивает все отрицательно заряженные клеточные мембраны микроорганизмов — подобно тому, как мощная гравитация притягивает материю в черную дыру. Однако, в отличие от большинства антибиотиков и гидрогелей, которые нацелены на внутреннюю биомеханику бактерий для предотвращения их размножения, новый гидрогель убивает бактерии путем разрушения мембраны, что исключает возникновение любой формы резистентности.

Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина

Т. Е. Морозова, доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Андрущишина, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, фармакотерапия, антигипертензивные средства, эффективность, переносимость, антагонисты кальция, амлодипин.

Несмотря на достижения современной медицины, артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации, как и во всем мире, остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, с которым приходится сталкиваться практически врачам. Согласно данным ГНИЦ профилактической медицины РФ, распространенность АГ среди взрослого населения в нашей стране достигает 40% [1]. Согласно данным Global Burden of Disease study (Исследование глобальной тяжести болезней), проводимого Всемирной Организацией Здравоохранения, неадекватный контроль артериального давления (АД) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [2]. Этот факт обуславливает чрезвычайную важность оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов, а поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств остается актуальной проблемой для практического врача.

Сегодня в арсенале врача имеется широкий выбор эффективных фармакологических средств для лечения АГ. Однако несмотря на это контроль над уровнем АД часто остается неадекватным, и количество людей с неконтролируемым АД постоянно увеличивается [3]. В России принимают антигипертензивные препараты 59,4% больных

АГ, однако эффективно лечится лишь 21,5% пациентов [1]. Неадекватное снижение АД является проблемой всех пациентов с АГ, но особую значимость приобретает у людей с высоким риском развития осложнений.

На прогноз для больных АГ часто влияет множество дополнительных факторов и сопутствующих метаболических нарушений, включая сахарный диабет (СД), гиперлипидемию, метаболический синдром (МС) и пр. Наличие различных вариантов нарушений углеводного обмена, сопутствующие МС и СД существенно повышают риск развития повреждений почек и других органов, приводя к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов.

Используемая сегодня в практике система стратификации риска, наряду с традиционными факторами риска и признаками субклинического поражения органов-мишеней, выделяет МС в отдельную категорию, поскольку доказано, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [4–6]. У больных с АГ и МС сердечно-сосудистый риск всегда оценивается как высокий или очень высокий [7, 8]. Однако очевиден и тот факт, что проблема МС выходит далеко за рамки только тех критериев, которые определяют как таковое его наличие. За последние годы значительно расширились наши представления о многообразии клинических проявлений МС [9, 10].

По данным метаанализа крупных исследований, МС не только определяет кардиометаболический риск, но и ассоциируется с поражением

жизненно важных органов. Это проявляется снижением фильтрационной функции почек, повышением жесткости артерий, гипертрофией миокарда левого желудочка, причем многие из этих нарушений проявляются даже независимо от наличия АГ [11].

Одним из проявлений МС в настоящее время признается поражение почек. Инсулинорезистентность, являясь неотъемлемым компонентом МС, взаимосвязана с почечной дисфункцией. Так, встречаемость хронической болезни почек у пациентов с МС в 1,64 раза выше, чем у пациентов без МС. Существенный вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вносит микроальбуминурия (МАУ), которая является по сути интегральным маркером кардиоренальных взаимоотношений и наличие которой является проявлением нарушенной функции эндотелия [12, 13].

В последние годы врачи стали уделять большое внимание еще одной проблеме, неразрывно связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, — нарушениям когнитивных функций. Когнитивные нарушения (КН) являются неотъемлемым спутником наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь ухудшают течение и прогноз самих этих заболеваний. В основе КН лежат нарушения наиболее сложных функций головного мозга, ответственных за социальную адаптацию человека и реализацию познавательных процессов, к которым относятся гнозис, мышление, память, речь, праксис и внимание. Именно эти функции обеспечивают процессы рационального познания и адекватно-

Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных лекарственных средств

ИАПФ	БРА	БАБ	АК дигидропиридиновые
- Хроническая сердечная недостаточность - Дисфункция левого желудочка - Ишемическая болезнь сердца - Перенесенный инфаркт миокарда - Диабетическая нефропатия - Недиабетическая нефропатия - Гипертрофия левого желудочка - Атеросклероз сонных артерий - Протеинурия/МАУ - Мерцательная аритмия - МС - СД	- Хроническая сердечная недостаточность - Перенесенный инфаркт миокарда - Протеинурия/МАУ - Диабетическая нефропатия - Гипертрофия левого желудочка - Мерцательная аритмия - МС - Кашель при приеме ИАПФ	- Ишемическая болезнь сердца - Хроническая сердечная недостаточность - Перенесенный инфаркт миокарда - Тахикардии - Глаукома - Беременность	- Изолированная систолическая артериальная гипертензия (у пожилых) - Ишемическая болезнь сердца - Гипертрофия левого желудочка - Атеросклероз сонных и коронарных артерий - Беременность
АК верапамил/дилтиазем	Диуретики тиазидные	Диуретики антагонисты альдостерона	Диуретики петлевые
- Ишемическая болезнь сердца - Атеросклероз сонных артерий - Стенокардия	- Изолированная систолическая артериальная гипертензия (у пожилых) - Хроническая сердечная недостаточность	- Хроническая сердечная недостаточность - Перенесенный инфаркт миокарда	- Хроническая сердечная недостаточность - Конечная стадия хронической почечной недостаточности

го взаимодействия человека с окружающим миром. Расстройства этих функций могут проявляться нарушением внимания, неспособностью к сосредоточению, снижению активности и др. Наличие МС в значительной степени способствует нарастанию проявлений КН и формированию деменции. Неблагоприятное влияние на деятельность мозга могут оказывать все клинические составляющие МС, но прежде всего АГ, ожирение и гипергликемия.

Выбор антигипертензивной терапии

В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) 2010 г. в настоящее время для лечения больных АГ рекомендуются пять классов антигипертензивных лекарственных средств с доказанным влиянием на степень сердечно-сосудистого риска и не имеющих существенных различий по выраженности антигипертензивного эффекта — это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК) и тиазидные диуретики. Каждый класс имеет свои особенности применения, преимущества и ограничения, связанные с возможностью развития нежелательных побочных явлений (табл.) [7]. Помимо этого, в рекомендации РМОАГ/ВНОК включены три дополнительных класса антигипертензивных препаратов,

влияние которых на прогноз не доказано, но которые могут использоваться в составе комбинированной терапии. Это прямые ингибиторы ренина, альфа-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов [7].

Большой арсенал имеющихся в настоящее время лекарственных средств делает задачу выбора конкретных препаратов чрезвычайно важной и одновременно сложной. Особенно это касается подбора терапии для больных, имеющих дополнительные факторы риска и сопутствующие заболевания, которые, с одной стороны, ухудшают прогноз при АГ, с другой, ограничивают применение ряда антигипертензивных лекарственных средств.

Наличие множественных факторов риска и сопутствующих заболеваний накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства. Необходимо учитывать спектр его побочных действий, возможные воздействия на углеводный и липидный обмен, а также наличие сопутствующих сосудистых осложнений у больного.

Современные антигипертензивные препараты в идеале должны отвечать следующим требованиям:

- обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов;
- быть метаболически нейтральными;
- обладать ангио-, кардио- и нефропротективными свойствами;
- не ухудшать течение других (не сосудистых) заболеваний.

Однако мы знаем, что некоторые антигипертензивные средства обладают негативными метаболическими свойствами.

Например, БАБ и тиазидные диуретики усиливают инсулинорезистентность и увеличивают частоту развития новых случаев СД по сравнению с другими группами антигипертензивных средств [14, 15]. Кроме того, БАБ и диуретики оказывают неблагоприятное влияние на уровень липидов в плазме крови, поэтому их не рекомендуют использовать в качестве терапии первой линии у пациентов с СД, гиперлипидемией и связанными с ними метаболическими нарушениями (например, МС) [8]. В то же время уже хорошо доказано, что антагонисты кальция, ИАПФ и БРА оказывают минимальное влияние на метаболические параметры или же подобное действие отсутствует вовсе [16, 17].

Антагонисты кальция в лечении АГ

В данной статье мы более подробно остановимся на характеристике АК и прежде всего обсудим их возможности и преимущества у разных категорий больных АГ.

К настоящему времени накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой антигипертензивной эффективности антагонистов кальция у разных категорий больных АГ. Антигипертензивная эффективность АК сочетается с их метаболической нейтральностью — при долгосрочном применении они не вызывают изменений водно-электролитного баланса, не влияют на липидный профиль, на углеводный и пуриновый обмен. Наряду с выраженным антигипертензивным действием АК обладают рядом благоприятных фармакологических свойств: оказывают антианги-

НОРВАСК®

АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТ

В ЛЕЧЕНИИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИИ¹

20 лет
успеха

**Оптимален для стартовой
и комбинированной терапии
артериальной гипертензии²**



Норваск® – краткая инструкция по медицинскому применению

НОРВАСК® (амлодипина бесилат) — блокатор медленных кальцевых каналов. **Фармакологические свойства:** производное дигидропиридина. Блокирует медленные кальцевые каналы, ингибирует трансмембранный переход кальция внутрь клеток гладкой мускулы сердца и сосудов. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжелая артериальная гипотензия. **С осторожностью** применяют у пациентов с печеночной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью неишемической этиологии III–IV класса, аортальным стенозом, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес после), в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Коррекции дозы пожилым пациентам и пациентам с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени обычно не требуется. Безопасность применения Норваска во время беременности и кормления грудью не установлена, поэтому применение во время беременности возможно только в случае,

когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, независимо от приема пищи. Стартовая доза 5 мг, максимальная — 10 мг. **Побочное действие:** при приеме Норваска наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (лодыжек и стоп), сердцебиение, ощущение жара и приливов крови к лицу, головокружение, головная боль. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Форма выпуска:** таблетки по 5 и 10 мг. По 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/АI-фольги; по 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или по 1 контурной ячейковой упаковке по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению (Инструкция по медицинскому применению препарата Норваск®, одобрена МЗСР РФ от 12.09.2012). Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Норваск® — зарегистрированная марка корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

Список литературы:

1. Pfizer H.C.P. Data on file. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Норваск®. Одобрено МЗСР РФ 12.09.2012 г. Пер. уд. П. №015567/01.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

АККУЗИД®

Хинаприла гидрохлорид 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5/25 мг

- Эффективно контролирует АД и препятствует развитию остеопороза в перименопаузе^{1,2}
- Оптимальная комбинация для лечения АГ^{3,4}

АККУПРО®

Хинаприла гидрохлорид 10, 20 и 40 мг

- Эффективно контролирует АД за счет максимального ингибирования тканевого и плазменного АПФ⁵
- Препятствует поражению и дальнейшему прогрессированию повреждения органов мишеней при артериальной гипертензии⁶⁻⁸

Краткая инструкция по медицинскому применению

АККУЗИД® – комбинированный гипотензивный препарат (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – хинаприла гидрохлорид + тиазидный диуретик – гидрохлоротиазид). **Показания к применению:** артериальная гипертензия (у больных, которым показана комбинированная терапия хинаприлом и диуретиком). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; ангионевротический отек в анамнезе в результате предшествующей терапии ингибиторами АПФ; анурия или повышенная чувствительность к производным сульфаниламидов. Эффективность и безопасность препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. **Беременность и кормление грудью:** при беременности и во время кормления грудью «Аккузид» следует немедленно отменить. **С осторожностью** применяют у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, в т.ч. не связанным с применением ингибиторов АПФ, после трансплантации почек; с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; тяжелыми аутоиммунными системными заболеваниями соединительной ткани; нарушениями функции или прогрессирующими заболеваниями печени; сахарным диабетом; одновременно принимающих другие антигипертензивные препараты. **Способ применения и дозы:** внутрь. Стартовая доза – 10 мг + 12,5 мг 1 раз в сутки, доза может быть увеличена до 20 мг + 12,5 мг или до максимальной суточной дозы 20 мг + 25 мг. У больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) лечение начинают с приема хинаприла в дозе 5 мг. Больным, которым требуется добавление диуретика, можно подбирать дозы с использованием Аккузида. Начальная доза составляет 10 мг + 12,5 мг, для поддерживающей терапии дозировки стандартные. **Побочное действие:** наиболее частые побочные эффекты – головная боль (6,7%), головокружение (4,8%), кашель (3,2%) – обычно непродуктивный, стойкий, проходит после прекращения терапии, повышенная утомляемость (2,9%), описаны случаи ангионевротического отека головы и шеи (0,1%). **Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг + 12,5 мг; 20 мг + 12,5 мг; 20 мг + 25 мг; 10 таблеток в блистере; 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.** Инструкция по медицинскому применению препарата Аккузид® ЛС-000752-231210 одобрена Росздравнадзором от 23.12.2010.

Краткая инструкция по медицинскому применению

АККУПРО® (хинаприл) – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) подавляет активность циркулирующего и тканевого АПФ и благодаря этому снижает вазопрессорную активность и секрецию альдостерона. **Показания к применению:** артериальная гипертензия (в виде монотерапии или в комбинации с тиазидными диуретиками и бета-адреноблокаторами); хроническая сердечная недостаточность (в комбинации с диуретиками и/или сердечными гликозидами). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; ангионевротический отек в анамнезе в результате предшествующей терапии ингибиторами АПФ (перекрестная чувствительность к другим ингибиторам АПФ не изучалась). Эффективность и безопасность препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. **С осторожностью** хинаприл применяют у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ; у пациентов после трансплантации почек; с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; с тяжелыми аутоиммунными системными заболеваниями соединительной ткани; нарушениями функции печени. **Беременность и период лактации:** Аккупро® не следует применять при беременности и в период кормления грудью. **Способ применения и дозы:** внутрь. **Артериальная гипертензия:** стартовая доза – 10–20 мг 1 раз в сутки; поддерживающая доза – 20–40 мг в 1 или 2 приема; максимальная суточная доза – 80 мг. **Хроническая сердечная недостаточность:** стартовая доза – 5 мг 1–2 раза в сутки, эффективная доза – 10–40 мг 1–2 раза в сут. **Применение у больных с нарушением функции почек:** стартовая доза – 5 мг у больных с клиренсом креатинина (КК) более 30 мл/мин и 2,5 мг у больных с КК менее 30 мл/мин. **Применение у пожилых больных:** стартовая доза – 10 мг 1 раз в сутки с последующим повышением до достижения оптимального терапевтического эффекта. **Побочное действие:** нежелательные явления при применении Аккупро® обычно являются слабо выраженными и преходящими. Чаще всего отмечаются головная боль (7,2%), головокружение (5,5%), кашель (3,9%), непродуктивный, стойкий, проходит после прекращения лечения; повышенная утомляемость (3,5%), ринит (3,2%), тошнота и/или рвота (2,8%) и миалгия (2,2%). **Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой, 5, 10, 20 и 40 мг; 10 таблеток в блистере, 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.** Инструкция по медицинскому применению препарата Аккупро® П №014329/01-010411 одобрена Минздравсоцразвития РФ от 01.04.2011.

АККУПРО®/АККУЗИД® – зарегистрированные марки корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

Литература:

1. Murano T. et al. Impact of Menopause on Lipid and Bone Metabolism and Effect of Hormone Replacement Therapy. *Tokay J Exp Clin Med.* 2003; 28(3): 109–19.
2. Perez-Castrillon JL, Silva J, Justo L et al. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the body mass of hypertensive subjects: relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *Am J Hypertens.* 2003; 16(6): 453–9.
3. Lenz T. et al. Quinapril, hydrochlorothiazide, and combination in patients with moderate to severe hypertension. *Eur Heart J.* 1994; 15: 940–6.
4. Raule G. et al. Efficacy and safety profile of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril when combined with various doses of hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to monotherapy. *Cir Ther Res.* 1991; 49(6): 1025–33.
5. Fabris B. et al. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) in Plasma and Tissue. *Br J Pharmacol.* 1990; 100: 651–5.
6. Mancini G. B.J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation.* 1996; 94: 258–65.
7. Anderson T.J., Comparative Study of ACE-Inhibition, Angiotensin II Antagonism, and Calcium Channel Blockade on Flow-Mediated Vasodilation in Patients With Coronary Disease (BANFF Study). *JACC.* 1998; 31(A) BANFF Study.
8. Schachinger V. et al. Prognostic Impact of Coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Аккузид® одобрена МЗ РФ от 22.10.2012.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Аккупро®; П № 014329/01-010411 Одобрена МЗ РФ от 01.04.2011.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

нальное, кардиопротективное, ренопротективное и атерогенное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов [18].

Анализ доказательной базы в отношении разных АК при назначении больным АГ свидетельствует о самостоятельном нейропротективном эффекте, включая профилактику деменции. АК пролонгированного действия являются препаратами выбора при лечении АГ, ассоциированной с сосудистыми заболеваниями мозга. Это такие крупные и хорошо известные исследования, как ALLHAT, INSIGHT, STOP-2, Syst-Eur, PREVENT, VALUE и др. В ряде исследований были показаны преимущества АК (исрадипин и верапамил) над диуретиками в плане профилактики КН и мозгового инсульта.

Среди всех АК наиболее распространенным в настоящее время является представитель третьего поколения АК амлодипин (Норваск®), вазоселективный препарат со сверхдлительным действием, который обладает особыми фармакологическими свойствами. Наряду с высокой антигипертензивной и антиангинальной эффективностью, он отличается превосходной переносимостью. По данным рандомизированных исследований, амлодипин значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ишемической болезнью сердца. Более того, амлодипин — единственный антагонист кальция, о котором известно, что он обладает синергизмом с антиатерогенным действием статинов.

Основной областью клинического применения амлодипина, как и других антагонистов кальция, является длительное лечение АГ. При лечении АГ важное клиническое значение имеют такие полезные фармакологические эффекты, как антиангинальный (антиишемический), вазо- и ренопротективные и, возможно, антиатерогенные. Кроме того, амлодипин оказывает антиангинальное (антиишемическое) действие, что делает полезным его использование при лечении стенокардии напряжения, особенно у больных с АГ. Отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного действия отличает амлодипин от верапамила и дилтиазема, применение которых нежелательно при фракции выброса левого желудочка меньше 40%, а отсутствие рефлекторной тахикардии — от нифедипина, исрадипина, нитрендипина и фелодипина [19–21].

При длительном назначении амлодипин вызывает обратное развитие

гипертрофии левого желудочка, причем по способности вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка он не уступает ни диуретикам, ни ИАПФ. Амлодипин уменьшает экскрецию альбуминов с мочой у больных с СД 2-го типа. По некоторым наблюдениям, ренопротективное действие амлодипина у больных с диабетической нефропатией столь же выражено, как и действие ИАПФ, которые считаются препаратами выбора у такого рода больных [22–24].

Амлодипин не оказывает существенного влияния на липидный состав крови, а также на основные показатели метаболизма глюкозы, что делает его применение безопасным при лечении АГ у больных с атерогенной дислипидемией и СД.

Следует отметить, что к настоящему времени накоплена очень большая доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности и безопасности амлодипина при различных сердечно-сосудистых заболеваниях как по сравнению с плацебо, так и с другими антигипертензивными или антиангинальными препаратами. Это в том числе и такие крупные и хорошо известные исследования, как ALLHAT [25], ASCOT-BPLA [26], CAMELOT [27], VALUE [28], ACCOMPLISH [29], COACH [30], ACCELERATE [31], OSCAR [32] и др.

Особо следует отметить исследование ASCOT-BPLA [26], в которое было включено 19257 больных АГ с различными факторами риска. Это исследование чрезвычайно важно и фактически стало ключевым в доказательной кардиологии последних лет в силу того, что оно позволило пересмотреть приоритеты в выборе комбинаций антигипертензивных лекарственных средств (ИАПФ + АК). Первичная конечная точка (случаи нефатального инфаркта миокарда, включая безболевые случаи, и фатальной ишемической болезни сердца) при лечении комбинацией амлодипин + периндоприл достигалась на 10% реже, чем при применении комбинации атенолол + тиазидный диуретик бендрофлюазид. В группе больных, которые получали терапию, основанную на использовании амлодипина, общая смертность была на 11% ниже ($p = 0,0247$), смертность от сердечно-сосудистых причин — на 24% ниже ($p = 0,0010$) и частота инсультов — на 23% ниже ($p = 0,0003$), чем у больных, которые получали терапию, основанную на использова-

нии атенолола. Теоретическим обоснованием более высокой протективной эффективности амлодипина в исследовании ASCOT-BPLA считается его синергизм с аторвастатином, эффективность которого в сравнении с плацебо оценивалась одновременно со сравнением амлодипина и атенолола. Наличие синергизма в кардиопротективных эффектах амлодипина и аторвастатина подтверждается результатами исследования CAMELOT у пациентов с ишемической болезнью сердца и нормальным уровнем АД [27].

В настоящее время амлодипин — единственный кардиоваскулярный препарат, синергизм кардиопротективного и антиатерогенного действия которого со статинами (в частности, с аторвастатином), доказан. Эти данные послужили основанием для создания фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина, которая используется при лечении как пациентов с ишемической болезнью сердца, так и больных с АГ и несколькими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.

В целом обзор данных литературы позволяет выделить несколько категорий больных с АГ, у которых использование амлодипина может быть более предпочтительным, чем использование других классов антигипертензивных препаратов, включая некоторые другие антагонисты кальция.

1. АГ у пациентов с ишемической болезнью сердца, учитывая наличие у антагонистов кальция антигипертензивного и антиангинального (антиишемического) эффектов.
2. Независимо от уровня АД имеет место синергизм в кардиопротективных эффектах амлодипина (и, возможно, других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда) и статинов.
3. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых лиц.
4. АГ у больных со стенозирующим поражением сонных артерий или с высоким риском развития мозгового инсульта.
5. АГ у больных СД или у пациентов с МС.

Практическому врачу в клинической работе важно помнить об особенностях фармакологических свойств амлодипина и соблюдать в связи с этим определенную тактику при подборе дозы. Для амлодипина характерно медленное развитие антигипертензивного эффекта — через несколько дней

после начала терапии. Максимальный антигипертензивный эффект препарата в полной мере реализуется лишь через 4–8 нед. С учетом этого следует помнить о том, что начальную дозу амлодипина (5 мг 1 раз/сут) не следует удваивать ранее, чем через 2–4 недели после начала терапии.

Заключение

Таким образом, современные АК считаются одним из приоритетных классов препаратов у больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Антагонист кальция третьего поколения амлодипин (Норваск®) наряду с высокой антигипертензивной и антиангинальной эффективностью обладает синергизмом с антиатерогенным действием статинов. По данным рандомизированных исследований, применение амлодипина значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ИБС, а также отличается хорошей переносимостью. ■

Литература

1. 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 // РКЖ. 2006; 4: 45–50.
2. Ezziati M., Lopez A., Rodgers A., Vander Hoorn S., Murray C. J. L. eds. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva: World Health Organization; 2004.
3. Chobanian A. V. Shattuck Lecture. The hypertension paradox — more uncontrolled disease despite improved therapy // N Engl J Med. 2009; 361: 878–887.
4. Lakka H. M. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // JAMA. 2002; 288: 2709–2716.
5. Canoy D., Boekholdt S. M., Wareham N. et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study // Circulation. 2007; 116: 2933–2943.
6. Mente A., Yusuf S. et al. For the INTERHEART Investigators Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction // J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 2390–2398.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 7 (6), приложение 2.
8. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2007; 28: 1462–1536.
9. Ervin R. B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006 // National health statistics reports. 2009. № 13: 1–8.
10. Ford E. S. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. // Diabetes Care. 2005. № 28 (11): 2745–2749.
11. Cuspidi C., Sala C., Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008; Jun, 6 (5): 731–743.
12. Chen J., Gu D., Chen C. S., Wu X. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults // NDT. 2007. № 22 (4): 1100–1106.
13. Морозова Т. Е., Шилов Е. М., Белобородова А. В. Хроническая болезнь почек и метаболический синдром. Возможности фармакологической коррекции // Сеченовский вестник. 2010, № 2 (2); 56–63.
14. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New onset diabetes and antihypertensive drugs // J Hypertens. 2006; 24: 3–10.
15. Elliott W. J., Meyer P. M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network metaanalysis // Lancet. 2007; 369: 201–207.
16. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Ошорова С. Д. Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом — возможности зофеноприла // Российский кардиологический журнал. 2011, № 4 (90), 63–68.
17. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Ошорова С. Д. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления // Лечащий Врач. 2011. № 2. С. 11–15.
18. Рациональная фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Рук-во / Под ред. Т. Е. Морозовой. Второе изд-е, перераб. и доп. М.: 201. 392 с.
19. Opie L. H. Clinical use of calcium channel antagonist drugs. 2 th edition. Boston, 1990.
20. Naylor W. G. Amlodipine. Berlin, 1995. P. 1–273.
21. Frishman W. H., Hershman D. Amlodipine. In: Messerli F. H. (ed.) Cardiovascular drug therapy. Philadelphia, 1996. P. 891–901.
22. Lewis C. E., Grandis G. F., Flack J. et al. Efficacy and tolerance of Antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study // Arch. Intern. Med. 1996; 156: 377–385.
23. Picca M., Bisceglia J., Zocca A., Pelosi G. Effects of enalapril and amlodipine on left ventricular hypertrophy and function in essential hypertension // Clin. Drug Invest. 1997; 13 (suppl. 1): 29–35.
24. Fogari R., Zoppi A., Malamani G. D. et al. Effects of amlodipine versus enalapril on microalbuminuria in hypertensive patients with type II diabetes // Clin. Drug Invest. 1997; 13 (suppl. 1): 42–49.
25. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2000; 283: 1967–1975.
26. Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. 2005; 366: 895–906.
27. Nissen S. E., Tuzcu E. M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomised controlled trial // JAMA. 2004; 292 (18): 2217–2225.
28. Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // Lancet. 2004; 363 (9426): 2022–2031.
29. Bakris G. L., Sarafidis P. A., Weir M. R. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a Randomized controlled trial // Lancet. 2010; 375 (9721): 1173–1181.
30. Oparil S., Chrysant S. G., Melino M., Lee J., Karki S., Heyrman R. Long-term efficacy of a combination of amlodipine and olmesartan medoxomil +/- hydrochlorothiazide in patients with hypertension stratified by age, race and diabetes status: a substudy of the COACH trial // J Hum Hypertens. 2010; 24 (12): 831–838.
31. Brown M. J., McInnes G. T., Papst C. C., Zhang J., MacDonald T. M. Amlodipine and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial // Lancet. 2011; 377 (9762): 312–320. Epub Jan 12, 2011.
32. Ogawa H., Kim-Mitsuyama S., Jinnouchi T., Matsui K., Arakawa K. Rationale, design and patient baseline characteristics of Olmesartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients (ClinicalTrials.gov no. NCT00134160) // Hypertens Res. 2009; 32 (7): 575–580.

Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл

Г. А. Барышникова, доктор медицинских наук, профессор

И. И. Степанова, кандидат медицинских наук

Н. В. Чупрова

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, ИАПФ, лизиноприл, органопротективное действие.

Артериальная гипертензия (АГ), являясь одним из основных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний, вносит наибольший вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, поскольку является весьма распространенным заболеванием (в России АГ страдает около 40% взрослого населения).

При длительно существующей и плохо леченной АГ высок риск развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма, внезапной сердечной смерти. Эффективная антигипертензивная терапия способна в значительной степени снизить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистую смертность, что и является основной целью лечения больных АГ. Для достижения этой цели требуется не только снижение артериального давления (АД) до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курения, дислипидемии и пр.), предупреждение и/или регресс поражения органов-мишеней (сердце, почки, сосуды), а также лечение ассоциированных с АГ и сопутствующих заболеваний (рис. 1) [1].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на протяжении многих лет занимают место среди пяти основных классов антигипертензивных препаратов, назначение которых четко регламентировано



Рис. 1. Основная цель и важнейшие задачи при лечении АГ

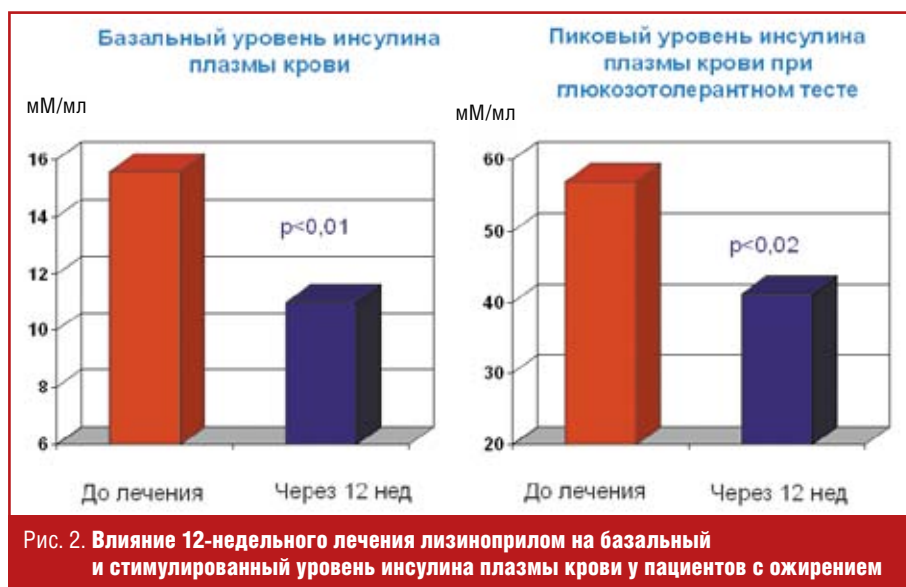
в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ в зависимости от сопутствующих заболеваний и состояний.

Наиболее широк перечень показаний к применению ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), снижающих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). ИАПФ, снижая активность ключевого фермента, ответственного за образование ангиотензина II, являющегося мощным вазоконстриктором, стимулирующего секрецию альдостерона и пролиферацию гладкомышечных клеток, приводят к вазодилатации, мягкому диуретическому эффекту, оказывают калийсберегающее действие.

При длительном применении ИАПФ уменьшают выраженность гипертро-

фии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и сосудистой стенки, уменьшают внутриклубочковую гипертензию, оказывают антипротеинурическое действие, снижают риск развития почечной недостаточности. К достоинствам ИАПФ помимо высокой антигипертензивной эффективности относятся метаболическая нейтральность, мощное органопротективное действие (кардио-, нефро- и ангиопротективное), хорошая переносимость.

ИАПФ не только являются высокоэффективными, хорошо переносимыми антигипертензивными препаратами с доказанным органопротективным эффектом, они способны снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений и увеличить продолжительность жизни больных АГ (исследования CAPPP, HOPE, INVEST, ANBP 2).



Именно ИАПФ следует отдавать предпочтение у больных АГ с дисфункцией ЛЖ (не говоря уже о наличии клинически выраженных проявлений недостаточности кровообращения). Выбор в пользу ИАПФ должен быть сделан при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), поскольку данные препараты наряду с сартанами являются наиболее эффективными в отношении регресса ГЛЖ.

У больных сахарным диабетом (СД) и АГ ИАПФ являются препаратами выбора, предотвращая развитие диабетической нефропатии либо замедляя ее прогрессирование. Еще более важным представляется их способность предотвращать сердечно-сосудистые осложнения и улучшать прогноз у этих больных.

И еще один важный аспект: нередко ИАПФ могут быть назначены в ситуациях, когда противопоказаны другие антигипертензивные препараты. ИАПФ можно назначать при обструктивных заболеваниях легких (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), перемежающейся хромоте, СД 1-го типа, подагре, тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушениях атрио-вентрикулярной проводимости. К применению же ИАПФ существует очень небольшое количество абсолютных противопоказаний (беременность, стеноз почечных артерий, тяжелая почечная недостаточность, ангионевротический отек в анамнезе, вызванный ИАПФ).

В настоящее время в России зарегистрировано около полутора десятков ИАПФ, отличающихся друг от друга по химическому строению, прочности связывания АПФ, действующих непо-

средственно или путем образования активного метаболита (большинство ИАПФ являются пролекарствами), длительности действия, путям экскреции.

В отличие от большинства других ИАПФ, являющихся пролекарствами, лизиноприл не подвергается биотрансформации в печени, то есть является активным лекарством и действует без образования активного метаболита. После приема внутрь лизиноприл быстро всасывается, прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла. Пик концентрации в крови достигается через 6 ч после приема препарата. Лизиноприл практически не связывается с белками плазмы, что означает отсутствие лекарственного взаимодействия с препаратами, способными вытеснять лекарства из связи с белком (нестероидные противовоспалительные препараты, амиодарон и др.). Лизиноприл экскретируется в неизменном виде с мочой. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому параллельно с возрастными изменениями выделительной функции почек изменяется и скорость выведения препарата из организма, как правило, у больных пожилого возраста коррекция дозы не требуется [2], но при тяжелой хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) может потребоваться уменьшение дозы лизиноприла.

Лизиноприл не оказывает негативного влияния на содержание глюкозы, мочевой кислоты крови, липидный спектр. Существуют сведения о благоприятном влиянии лизиноприла в отношении чувствительности тканей к инсулину, уровня глюкозы натощак и постпрандиально (рис. 2) [3, 4].

Артериальная гипертензия

Исследования суточного профиля АД подтвердили сохранение антигипертензивного эффекта лизиноприла в ранние утренние часы. Поскольку максимальный эффект развивается через 6 ч после приема лизиноприла, для предотвращения утреннего подъема АД (время сердечно-сосудистых катастроф), препарат следует назначать вечером перед сном [5].

При монотерапии хороший клинический эффект наблюдается у 50–80% больных с АГ 1–2 степени. В многочисленных исследованиях (ALLHAT, TROPHY, STOP-2, HOT и др.) было показано, что лизиноприл не уступает по эффективности другим ингибиторам АПФ, в том числе эналаприлу [6], тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид), бета-адреноблокаторам (метопролол, небиволол) [7], антагонистам кальция (амлодипин, верапамил ретард, нифедипин ретард, фелодипин ретард), БРА (телмисартан [8], вальсартан [9]).

В исследовании ALLHAT [10] оценивалась смертность от ИБС и частота инфарктов миокарда у пациентов старше 55 лет, страдающих АГ и получавших хлорталидон в дозе 12,5–25 мг (15255 больных), амлодипин в дозе 2,5–10 мг (9048 больных), доксазозин (9061 больной) и лизиноприл в дозе 10–40 мг в сутки (9054 пациента). Если целевого уровня АД достигнуть не удавалось, добавляли второй препарат (атенолол — 25–100 мг, резерпин — 0,05–0,2 мг однократно в сутки или клонидин — 0,1–0,3 мг два раза в сутки). Третьим препаратом был гидралазин (25–100 мг два раза в сутки). Исследование в группе доксазозина было остановлено уже через 3,2 года после начала лечения в связи с достоверным повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. По способности предотвращать наступление первичной комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смерть) не было показано преимуществ ни одного из этих трех лекарственных препаратов. Лизиноприл оказался значительно эффективнее амлодипина в отношении профилактики развития сердечной недостаточности. Следует также отметить, что лизиноприл эффективно предотвращал возникновение новых случаев СД 2-го типа [11]. Частота новых случаев СД через 2 года терапии оказалась почти в 2 раза выше в группе хлорталидона.

Гипертрофия левого желудочка

ГЛЖ является независимым фактором риска у больных АГ. В исследовании SAMPLE была подтверждена спо-

способность лизиноприла вызывать регресс ГЛЖ: индекс массы миокарда ЛЖ уменьшался на 15,8% при лечении лизиноприлом в дозе 20 мг/сутки [12]. Наряду с регрессией ГЛЖ лизиноприл приводил к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ. Rizzoni и соавт. уже через год лечения лизиноприлом обнаружили достоверную регрессию гипертрофии миокарда ЛЖ. Через три года лечения уменьшение ГЛЖ стало еще более выраженным (рис. 3), уменьшилось соотношение толщины медики артерии к диаметру ее просвета, улучшилась эндотелийзависимая релаксация сосудов [13].

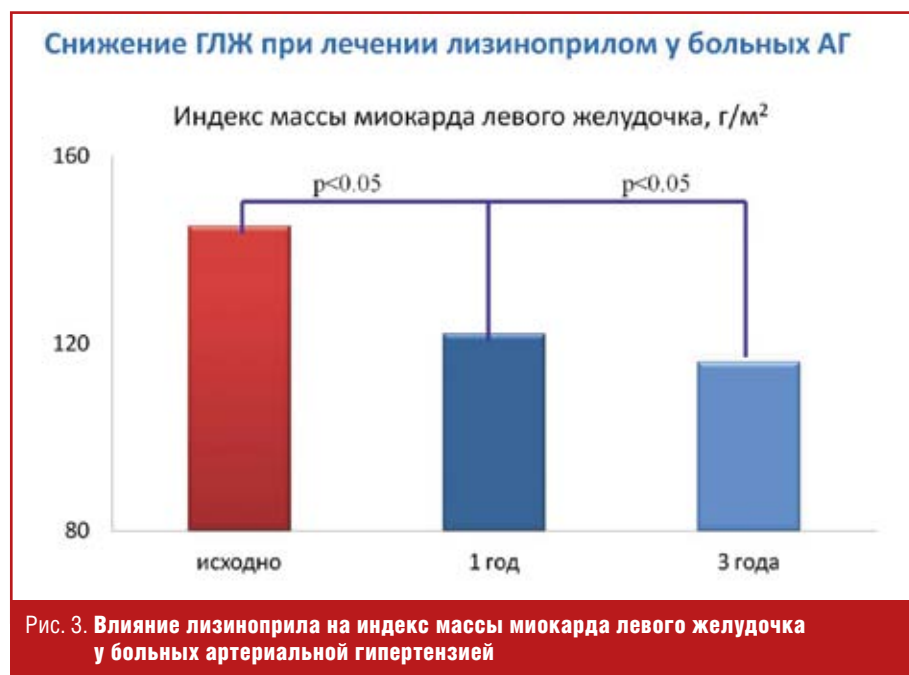
Позднее в исследовании ELVERA было также отмечено достоверное уменьшение индекса массы миокарда при назначении лизиноприла у пожилых больных АГ [14].

В клинической практике все чаще встречаются пациенты с АГ и коморбидными состояниями (ожирение, сахарный диабет, ХОБЛ, подагра, заболевания печени); эти заболевания и состояния могут как ограничивать, так и диктовать выбор конкретного противогипертензивного препарата.

Заболевания почек

Подобно другим ИАПФ, лизиноприл уменьшает альбуминурию, почечно-сосудистое сопротивление, увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, причем нефропротективное действие лизиноприла не связано с его антигипертензивным эффектом.

Лизиноприл относится к числу немногих ИАПФ, эффективность которых хорошо изучена у больных с СД 1-го и 2-го типа. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании EUCLID было изучено влияние лизиноприла на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у 530 больных СД 2-го типа без АГ [15]. Через 2 года уровень микроальбуминурии в группе лизиноприла оказался на 18,8% ниже по сравнению с группой плацебо. Особенно выраженным был эффект лизиноприла у больных с микроальбуминурией в начале исследования: у них снижение экскреции альбумина с мочой составило 49,7%, в то время как у пациентов с исходной нормоальбуминурией снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7%. Кроме того в группе лизиноприла было выявлено снижение риска прогрессирования диабетической ретинопатии на 50% по сравнению



с группой плацебо, при этом максимальный протективный эффект лизиноприла в отношении развития и прогрессирования диабетической ретинопатии был отмечен у пациентов с компенсированным СД (при уровне гликированного гемоглобина < 7%).

Еще в одном крупном исследовании (3463 больных СД 2-го типа с диабетической нефропатией и АГ) через 3 мес после назначения лизиноприла помимо снижения АД было отмечено улучшение азотвыделительной функции (почти у 50% больных с исходно повышенным уровнем креатинина этот показатель достоверно снизился). В исследовании также было отмечено положительное влияние лизиноприла на уровень гликированного гемоглобина и липиды крови. Лизиноприл очень хорошо переносился: побочные эффекты были выявлены всего у 2,2% пациентов [16].

В настоящее время проводятся еще несколько исследований, результаты которых могут расширить показания к применению лизиноприла при хронических заболеваниях почек. Изучается эффективность лизиноприла у больных с поликистозом почек (HALT Progression of Polycystic Kidney Disease) и у больных с хронической почечной недостаточностью (VA NEPHRON-D: Diabetes iN Nephropathy Study) [17]. В данном исследовании предполагается изучить влияние на прогрессирование диабетической нефропатии и риск сердечно-сосудистых осложнений ИАПФ лизиноприла (10–40 мг/сутки) и блокатора рецепторов ангиотензина лозартана (50–100 мг/сутки). Кроме того, лизи-

ноприл продемонстрировал отчетливый антигипертензивный и выраженный антипротеинурический эффект у детей как с диабетической нефропатией на фоне СД 1-го типа [18], так и с хроническим заболеванием почек, не связанным с СД [19].

В настоящее время в исследовании PTN_LISINO изучается эффективность и безопасность лизиноприла у 28 детей в возрасте от 2 до 17 лет, перенесших трансплантацию почек. Предполагается, что лизиноприл окажется способен не только оказать антипротеинурическое действие, но и предотвращать реакции отторжения трансплантата. В данном исследовании у всех пациентов будет определяться концентрация лизиноприла в плазме крови для определения оптимальной дозы препарата для маленьких пациентов, поскольку в настоящее время Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) разрешает применение лизиноприла для лечения АГ и ХСН у детей старше 6 лет и подростков.

Хроническая обструктивная болезнь легких

С.А.Иванов и соавт. изучили антигипертензивный эффект лизиноприла, а также его влияние на функцию внешнего дыхания и частоту побочных эффектов у страдающих АГ (1–2 степени) курильщиков с большим стажем курения и диагнозом «ХОБЛ» в сравнении с эналаприлом и амлодипином [20]. Через 4 недели терапии антигипертензивная эффективность изучаемых пре-

паратов оказалась сопоставимой, но при назначении эналаприла чаще развивалась гипотензия и такие побочные эффекты, как кашель и бронхообструкция, приводившие к отмене препарата у 8% больных. Лучшая переносимость лизиноприла по сравнению с эналаприлом у больных ХОБЛ, по мнению авторов, связана с меньшим воздействием на брадикининовый механизм регуляции тонуса сосудов и бронхов. При лечении эналаприлом риск отрицательного влияния на бронхиальную проходимость был выше и требовал более тщательного контроля за показателями функции внешнего дыхания.

Заболевания печени

По данным разных авторов от 10 до 30% больных АГ имеют те или иные проблемы с печенью. Это и пациенты с вирусными гепатитами, и лица, злоупотребляющие алкоголем либо принимающие препараты, оказывающие гепатотоксическое действие. Но самым распространенным (до 20–30% общей популяции) заболеванием печени, несомненно, является неалкогольная жировая болезнь печени (стеатоз, стеатогепатит) [21]. Назначаемый при заболеваниях печени противогипертензивный препарат не должен оказывать гепатотоксическое действие, взаимодействовать с другими лекарствами типа индукторов или ингибиторов микросомальных ферментов печени, его активность не должна зависеть от функционального состояния печени. Этим требованиям полностью соответствует ингибитор АПФ лизиноприл, не нуждающийся в биотрансформации для обретения фармакологической активности. В эксперименте лизиноприл даже улучшал регенерацию печени после удаления ее доли [22, 23].

Н.Ф. Шустваль и соавт. [24] изучали сравнительную эффективность и переносимость лизиноприла (Диротона) и эналаприла у больных АГ 1-й и 2-й степени и сопутствующим хроническим вирусным гепатитом. Оба препарата примерно одинаково снижали АД, снижали периферическое сосудистое сопротивление, улучшали эластичность сосудов, однако лизиноприл достоверно чаще снижал уровень трансаминаз и билирубина по сравнению с эналаприлом, на основании чего авторы сделали вывод о более выраженном гепатопротективном действии лизиноприла.

В России также есть опыт применения лизиноприла (Диротона) у больных с АГ и сопутствующим заболе-

ванием печени [25, 26]. Л.Б. Лазебник с соавт. после изучения эффективности Диротона у больных АГ с различной патологией органов пищеварения (стеатозом, циррозом печени, язвенной болезнью 12-перстной кишки) сделали вывод, что эффективность Диротона не зависит от выраженности изменений печени у больных АГ [27].

Острый инфаркт миокарда

Лизиноприл является одним из немногих ингибиторов АПФ, которые можно применять с первых часов развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). В исследовании GISSI-3, включавшем более 19000 больных, было показано, что прием лизиноприла (5–10 мг), начинавшийся с первых суток ОИМ (при стабильной гемодинамике) и продолжавшийся в течение 6 недель, привел к достоверному снижению общей смертности и существенному улучшению функции левого желудочка [28]. Наиболее эффективным применение лизиноприла было у больных с сопутствующим СД, у которых смертность снизилась в среднем на 32%. Снижение 6-недельной смертности при лечении лизиноприлом составило в среднем 27% у больных СД 1-го типа и 44% у больных СД 2-го типа. В данном исследовании было показано, что лизиноприл не взаимодействует с ацетилсалициловой кислотой, обычно назначаемой больным с ИМ в анамнезе для профилактики развития повторного ИМ: выживаемость пациентов, получавших лизиноприл, не изменялась в случае одновременного применения большими ацетилсалициловой кислоты.

Ишемическая болезнь сердца

Что касается стабильных форм ишемической болезни сердца (ИБС), хочется напомнить, что в исследовании COURAGE, впервые продемонстрировавшем преимущества консервативной стратегии лечения перед чрескожным коронарным вмешательством, так называемая оптимальная медикаментозная терапия в числе прочих включала ИАПФ лизиноприл [29].

Хроническая сердечная недостаточность

В ранних испытаниях, проведенных в основном в 1980-е гг. и первой половине 1990-х гг., установлено, что в когорте пациентов с асимптомной и манифестной сердечной недостаточностью лизиноприл проявляет благоприятный гемодинамический потен-

циал, способствуя снижению периферического сосудистого сопротивления, давления заклинивания в легочной артерии, потенцированию суточного диуреза и повышению контрактильной способности ЛЖ [30]. Позднее эффективность лизиноприла при ХСН была изучена в двойном слепом рандомизированном исследовании ATLAS [31]. В это исследование были включены 3164 больных сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA) с фракцией выброса ниже 30%. Больные получали лизиноприл — в низких (2,5–5 мг/сут) и высоких дозах (32,5–35 мг/сут). Длительность наблюдения составила 39–58 мес. В этом исследовании было показано, что даже при назначении в небольших дозах (а из-за склонности к гипотонии далеко не всегда удается применять рекомендованные дозы ИАПФ) ИАПФ позволяют добиться улучшения прогноза при этом тяжелом заболевании. Достоверных различий в общей смертности между группами больных, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, отмечено не было.

Клиническое улучшение также было примерно одинаковым. Однако в группе больных, получавших лизиноприл в высоких дозах, достоверно ниже оказался риск смерти и госпитализации из-за сердечно-сосудистой причины (на 9%, $p = 0,027$), риск госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН снизился на 24%, что означает необходимость достижения по возможности более высоких доз ИАПФ. Важно подчеркнуть, что частота побочных эффектов в группе низких и высоких доз лизиноприла оказалась сопоставимой. В дальнейшем результаты исследования ATLAS явились основанием для рекомендаций применения наиболее высокой из возможных доз ИАПФ (40 мг/сутки для лизиноприла) с целью улучшения клинических исходов пациентов с ХСН.

Таким образом, лизиноприл является высокоэффективным ИАПФ длительного действия, который благоприятно влияет на течение и исходы АГ, ХСН, ОИМ, а также риск развития таких осложнений СД, как диабетическая нефропатия и диабетическая ретинопатия.

Диротон — самый назначаемый в России препарат лизиноприла с большим опытом применения у врачей и доказательной базой эффективного лечения



ДИРОТОН®

лизиноприл

NB! Не метаболизируется в печени

NB! Доказанная органопротекция

NB! Продолжительность действия 24-30 часов



ЛЕЧЕНИЕ И ЗАЩИТА — ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ



ГЕДЕОН РИХТЕР

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

больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и профилактики их осложнений. Диротон выпускается в таблетках по 2,5, 5, 10 и 20 мг, что облегчает подбор оптимальной дозы в зависимости возраста, наличия сердечной недостаточности и функции почек. Основными показаниями к применению Диротона являются АГ (в том числе реноваскулярная), ХСН и бессимптомная дисфункция ЛЖ, ОИМ (с первых часов заболевания при условии стабильности гемодинамики), диабетическая нефропатия.

При АГ 1-й и 2-й степени достаточными бывают дозы в 10–20 мг/сут, при АГ 3-й степени, особенно в сочетании с СД, может потребоваться увеличение дозы до 30–40 мг/сут. При необходимости проведения комбинированной антигипертензивной терапии можно прибегнуть к назначению фиксированной комбинации Диротона с гидрохлортиазидом (Ко-Диротон).

Благодаря уникальным фармакокинетическим особенностям Диротон занимает особое место среди прочих ИАПФ, имеет хорошую доказательную базу и большой терапевтический потенциал, хорошо переносится, отвечает современным требованиям безопасности и должен шире применяться в клинической практике. ■

Литература

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (IV пересмотр), 2010.
2. Laher M. S., Donohoe J. F., Kelly J. G., Doyle G. D. Antihypertensive and renal effects of lisinopril in older patients with hypertension // *Am. J. Med.* 1988, 85 (3 B): 38–43.
3. Falkner B., Canessa M., Anzalone D. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) on insulin sensitivity and sodium transport in mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1995, 8 (5 Pt. 1): 454–460.
4. Zehetgruber M., Beckmann R., Gabriel H. et al. The ACE-inhibitor lisinopril affects plasma insulin levels but not fibrinolytic parameters // *Thromb. Res.* 1996, 83 (2): 143–152.
5. Macchiarulo C., Pieri R., Mitolo D. C. et al. Management of antihypertensive treatment with Lisinopril: a chronotherapeutic approach // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1999; 3 (6): 269–275.
6. Diamant M., Vincent H. H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring // *J Hum Hypertens.* 1999; 13 (6): 405–412.
7. Rosei E. A., Rizzoni D., Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study // *Blood Press Suppl.* 2003, May; 1: 30–35.
8. Stergiou G. S., Efstathiou S. P., Roussias L. G. et al. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril // *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003, Oct; 42 (4): 491–496.
9. Malacco E., Santonastaso M., Vari N. A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study // *Clin Ther.* 2004. Jun; 26 (6): 855–865.
10. Davis B. R., Culter J. A., Gordon D. J. Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial // *Am. J. Hypertens.* 1996. Vol. 9. P. 342–360.
11. Black H., Davis B. ALLHAT Collaborative Research Group Clinical outcomes in participants with cardiovascular dysmetabolic syndrome in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *J. Hypertens.* 2005, 23 (Suppl. 2): S146.
12. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation // *Circulation.* 1997; 95 (6): 1464–1470.
13. Rizzoni D., Muesan M. L., Porteri E. et al. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy // *J. Hypertension.* 1997; 15: 197–204.
14. Terpstra W. F., May J. F., Smit A. J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial // *J Hypertens.* 2001; 19 (2): 303–309.
15. EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes // *Lancet.* 1998; 351: 28–31.
16. Parving H. H. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy // *J Diabetes Complications.* 1996; 10 (3): 133–135.
17. Fried L. F., Duckworth W., Zhang J. H. VA NEPHRON-D Investigators. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D) // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009, Feb; 4 (2): 361–368.
18. Raes A., Van Aken S., Vande Walle J. et al. Are renal hypertrophy and renal functional abnormalities reversible in children with IDDM? // *Pediat. Nephrol.* 1997, 11: C38.
19. Raes A., Malfait F., Van Aken S. et al. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007, 8 (1): 3–12).
20. Савенков М. П., Иванов С. А., Окунева И. И. с соавт. Применение лизиноприла у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // *Росс. мед. журнал.* 2009. № 2, 102–105.
21. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // *Hepatology.* 2005; 42: 44–52.
22. Ramalho F. S., Ramalho L. N., Castro-e-Silva O. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on liver regeneration in rats // *Hepatogastroenterology.* 2002; 49 (47): 1347–1351.
23. Yayama K., Sugiyama K., Miyagi R. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor enhances liver regeneration following partial hepatectomy: involvement of bradykinin B2 and angiotensin AT1 receptors // *Biol Pharm Bull.* 2007; 30 (3): 591–594.
24. Шусталь Н. Ф., Малый В. П., Пеньков Д. Б. Опыт применения диротона (лизиноприла) и эналаприла для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии у больных с хроническим гепатитом // *Укр. мед. журнал.* 2004, I/II, № 1 (39), 45–50.
25. Михеева О. М., Комиссаренко И. А., Дроздов В. Н. и др. () Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени // *Consilium medicum.* 2007, 9 (11): 72–76.
26. Драпкина О. М., Тутнов Д. А. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени // *Рос. мед. вести.* 2008, XIII (3): 43–48.
27. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Комиссаренко И. А. Лизиноприл при лечении артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения // *Лечащий Врач.* 2012, № 7.
28. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico // *Lancet.* 1994; 343: 1115–1122.
29. Kereiakes D. J., Teirstein P. S., Sarembock I. J. et al. The truth and consequences of the COURAGE trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50 (16): 1598–1603.
30. Dickstein K., Aarsland T., Woie L. et al. Acute hemodynamic and hormonal effects of lisinopril (MK-521) in congestive heart failure // *Am. Heart J.* 1986, 112 (1): 121–129.
31. Packer M., Poole-Wilson P. A., Armstrong P. W. et al. Comparative effects of low and high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group // *Circulation.* 1999; 100 (23): 2312–2318.

Особенности течения, лечения и прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у пациентов с железодефицитной анемией

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: острый коронарный синдром, железодефицитная анемия, риск геморрагических осложнений, низкомолекулярные гепарины.

По современным представлениям, основой лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСБПST) является воздействие на внутрисосудистое тромбообразование с помощью антитромботических лекарственных средств (рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, ВНОК, 2007; American College of Cardiology & American Heart Association, ACC/АНА, 2007). Комбинированное применение антиагрегантов и антикоагулянтов стало повседневной практикой при данной патологии. В то же время у ряда пациентов с ОКСБПST, в том числе у пожилых, у женщин, при наличии хронической почечной недостаточности, повышен риск развития геморрагических осложнений (рекомендации Европейского общества кардиологов, ESC, 2007). Кроме того, к указанным факторам риска, по данным шкалы CRUSADE, относят также тахикардию, систолическое артериальное давление ниже 110 мм рт. ст. и диастолическое — выше 80 мм рт. ст., застойную сердечную недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, указания на предшествующие заболевания сосудов, а также низкие показатели гематокрита и клиренса эндогенного креатинина [1].

При возникновении стресса, в том числе и при остром коронарном синдроме (ОКС), в роли пускового фактора развития кровотечения, как правило, выступает внезапное ухуд-

шение или прогрессирующее падение систолической функции сердца [2]. Возникающая при этом ишемия слизистой оболочки гастродуоденальной области, снижая ее факторы защиты, вызывает относительную гиперацидность желудка [3], на фоне которой развиваются острые эрозивно-язвенные повреждения (ЭЯП) слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с последующим желудочно-кишечным кровотечением [4, 5]. Согласно данным ряда крупных исследований (GUSTO, 1997; ASSENT-3, 2004; CAPRIE, 1996; OASIS-5, 2005), желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) и развивающаяся при этом железодефицитная постгеморрагическая анемия в 5 раз повышают летальность у пациентов с ОКСБПST в течение первых 30 дней и в 1,5 раза — в последующие 5 месяцев [6].

Согласно исследованиям N. Meneveau и F. Schiele (2008), железодефицитная анемия встречается у 27% пациентов с ОКСБПST, развивается в исходе ЖКК на фоне выраженной сопутствующей патологии и обуславливает 4-кратное увеличение летальности указанной категории больных [7]. По данным О. В. Зайратьянца (2008) и А. Л. Верткина (2010), эти кровотечения выявляются при аутопсии у 21% умерших от различных форм ишемической болезни сердца, в том числе у 10% больных с первичным и у 54% — с повторным инфарктом миокарда. Вопрос о необходимости назначения и выбора антикоагулянтов в этой ситуации до сих пор остается предметом литературных дискуссий [8].

Так, в исследовании FRAX.I.S. (1999) и в наблюдениях S. Anand и K. Malmberg (2000) [9], а также K. P. Alexander (2005)

[10] отмечено увеличение частоты ЖКК на фоне антикоагулянтной терапии.

По мнению других авторов, ЖКК или высокий риск их возникновения в половине случаев обуславливают назначение неадекватных доз антикоагулянтов [11]. В то же время S. Husted и L. Wallentin (2002) считают, что в этих условиях можно назначать более низкие дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ), что позволяет предотвращать рецидивы заболевания в ближайшие 1–1,5 месяца и не вызывает ЖКК [12]. Таким образом, проблема назначения антикоагулянтов больным ОКСБПST на фоне железодефицитной анемии и высокого риска ЖКК остается актуальной.

Окончательно не решен вопрос о соотношении пользы и риска этой терапии, о предпочтении при выборе групп, режимов дозирования и сроков применения антитромботической терапии. Основной целью данного исследования было определить тактику ведения больных ОКСБПST с железодефицитной анемией и высоким риском развития желудочно-кишечного кровотечения. Авторы ставили перед собой задачу изучить частоту встречаемости железодефицитной анемии и структуру осложнений у пациентов с ОКСБПST. Кроме того, планировалось оценить зависимость развития геморрагических осложнений от проводимой в стационаре антитромботической терапии у больных ОКСБПST и выявить эффективность и безопасность НМГ у пациентов с ОКСБПST с железодефицитной анемией и высоким риском развития ЖКК.

Исследование включало 3 этапа. На первом был ретроспективно проведен анализ 2473 историй болезни паци-

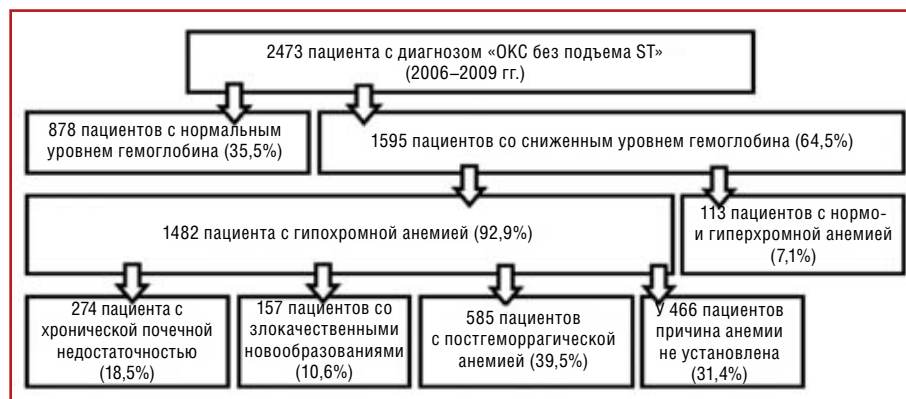


Рис. 1. Дизайн первого этапа исследования

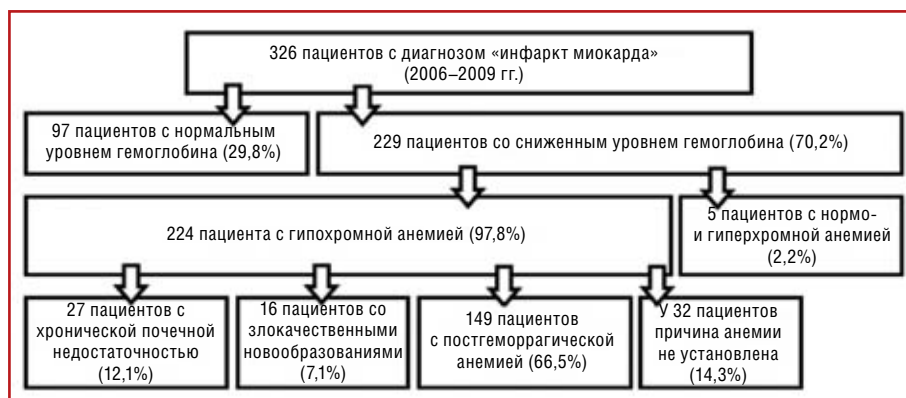


Рис. 2. Дизайн второго этапа исследования (анализ данных аутопсии)

ентов с ОКСБПСТ, поступивших в отделение кардиореанимации многопрофильного стационара города Москвы в 2006–2009 гг. Среди 2473 пациентов было 1352 (54,7%) мужчины и 1121 (45,3%) женщина. Средний возраст больных составил $69,3 \pm 12,1$ года.

Проведенный скрининг показал, что у 1595 (64,5%) пациентов с ОКСБПСТ уровень гемоглобина (Hb) и количество эритроцитов были снижены. При этом у 1482 больных (92,9%) цветовой показатель был меньше единицы, что свидетельствовало о гипохромной анемии, у 98 пациентов (6,2%) анемия была гиперхромная, а у 15 больных (0,9%) — нормохромная (рис. 1).

На втором этапе исследования проводили изучение протоколов патологоанатомических вскрытий и историй болезней 326 пациентов с острым инфарктом миокарда, умерших в отделениях кардиореанимации и неотложной кардиологии многопрофильного стационара города Москвы в 2006–2009 гг. (рис. 2). Среди этих 326 пациентов было 107 (32,8%) мужчин и 219 (67,2%) женщин. Средний возраст больных составил $73,3 \pm 9,4$ года.

Третий этап исследования включал в себя проспективное исследование эффективности и безопасности лечения ОКСБПСТ с железодефицитной анемией и высоким риском ЖКК дальтепарином натрия и препаратами железа. Критериями включения являлись одновременное наличие у пациента ОКСБПСТ, железодефицитной анемии, высокого риска развития ЖКК (CRUSADE) и неблагоприятных событий в ближайшее время (по системе TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction)). В качестве группы контроля выступали пациенты, не получавшие антикоагулянты (рис. 3).

В исследование не включали пациентов с наличием или появлением на ЭКГ признаков трансмуральной ишемии и некроза миокарда (подъема сегмента ST, патологического зубца Q, комплекса QS, впервые возникшей блокады левой ножки пучка Гиса), активным и/или перенесенным менее 10 дней назад клинически значимым кровотечением любой локализации, развитием нового кровотечения, выраженными нарушениями свертываемости крови, острой почечной недостаточностью, программным гемодиализом,

анамнестическими указаниями на наличие иммунной гепарининдуцированной тромбоцитопении, признаками хронической недостаточности кровообращения III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA), острым цереброваскулярным заболеванием менее 6 месяцев назад, наличием в анамнезе аллергических реакций на дальтепарин натрия или с гиперчувствительностью к нему и другим гепаринам.

ОКСБПСТ диагностировали согласно рекомендациям ВНОК (2007–2009) и АСС/АНА (2007). Хроническую железодефицитную анемию диагностировали на основании жалоб, данных анамнеза (выявление хронической кровопотери), а также данных лабораторных показателей крови (снижение уровня Hb, эритроцитов, цветового показателя, гематокрита, сывороточного железа, ферритина, а также повышение уровня трансферрина, общей (ОЖСС) и латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС)) [13, 14].

Из 247 пациентов с ОКСБПСТ 92 человека (88,5%) полностью соответствовали всем необходимым критериям и были включены в дальнейшее исследование. Этим больным было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Суммарное число баллов по системе TIMI (2000) более четырех расценивали как высокий риск развития неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), при котором, согласно рекомендациям ВНОК и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), всем пациентам показано назначение комплексной фармакотерапии, в том числе НМГ.

Уровень тропонина Т определяли при поступлении и через 12 часов после развития ангинозного приступа. Качественное определение тропонина Т в плазме крови пациента проводилось посредством полосок экспресс-диагностики инфаркта миокарда Teco Diagnostics (США) с помощью иммунохроматографического метода с использованием антител к тропонину Т.

Все лабораторные методики, с помощью которых оценивали показатели обмена железа и функции печени и почек, были выполнены на аппарате для исследования сыворотки крови компании «Биофизическая аппаратура» (Россия).

Из 92 больных высокий риск неблагоприятных событий обнаружили у 83 пациентов (90,2%), которые затем методом «случай-контроль» были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту и сопутствующей патологии группы (А и В) и продолжили исследование.

Для исключения активного кровотечения на момент начала исследования лекарственного препарата все больные с выявленной железодефицитной анемией и высоким риском развития ЖКК были осмотрены хирургом.

Пациентам группы А (n = 37) с момента рандомизации, в дополнение к рекомендуемой ВНОК и ESC неотложной терапии ОКСБПСТ, назначали НМГ — дальтепарин натрия [15, 16]. Разработана особая методика данной антитромботической терапии, основанная на рекомендациях компании-изготовителя. В связи с высоким риском развития ЖКК первую дозу дальтепарина натрия вводили внутривенно болюсно в дозе 5 МЕ/кг с последующим внутривенным введением 60 МЕ/кг каждые 12 часов. Таким образом, пациенты основной группы получили пятидневный курс терапии дальтепарин натрия, суточная доза которого на одного больного массой 80 кг в среднем составила 9600 МЕ, что в 2 раза меньше дозы, одобренной для пациентов с ОКСБПСТ. При первом назначении лекарственного препарата учитывали показатели коагулограммы, а также проводимую на догоспитальном этапе антитромботическую терапию.

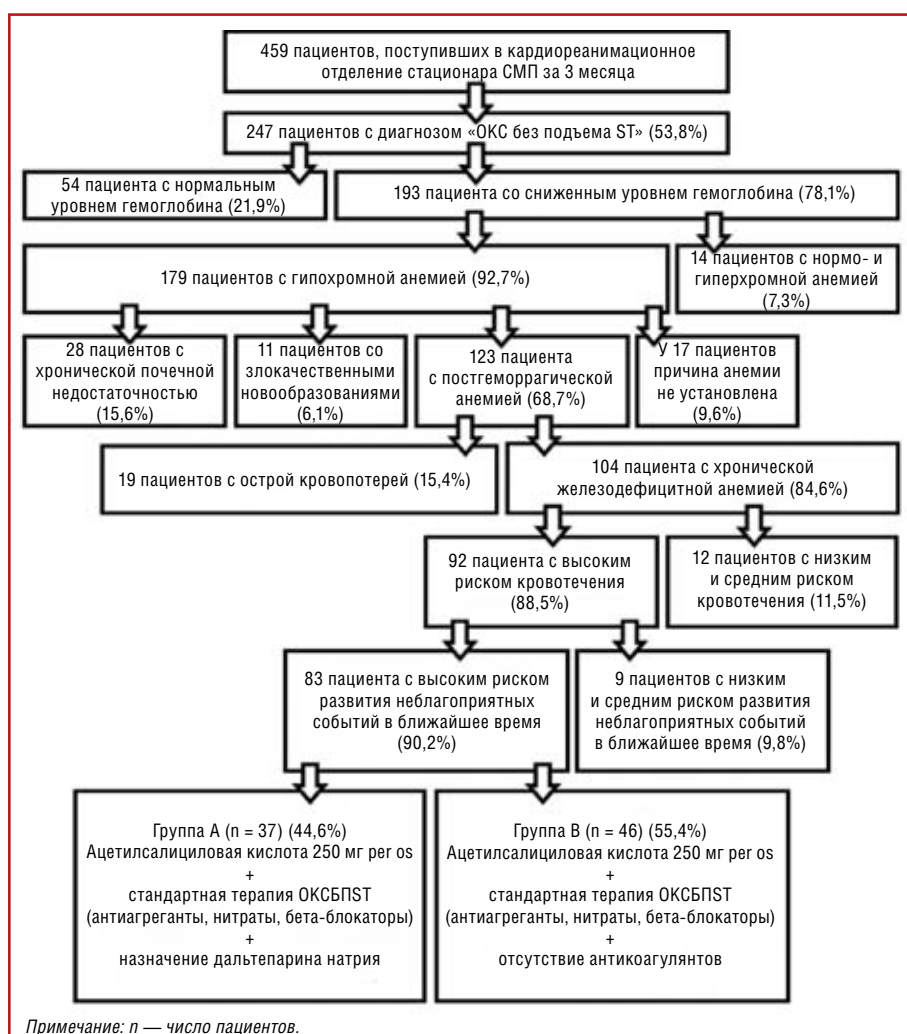
Пациентам группы В (контроль) (n = 46) терапию ОКСБПСТ проводили в полном объеме, но без антикоагулянтов.

Пациентам обеих групп, согласно рекомендациям ВНОК и ESC, продолжали проводить терапию ОКСБПСТ в полном объеме в условиях отделения кардиореанимации с дальнейшей реабилитацией в кардиологических отделениях стационара.

Статистическую обработку результатов осуществляли в программах Microsoft Excel и Statistica (Version 6.0). Использовали следующие статистические методики: вычисление среднего значения, вычисление стандартного отклонения, расчет достоверности и критерия Стьюдента, построение диаграмм и гистограмм. Различия между группами считали достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты

На первом этапе исследования в результате скрининга уровня гемо-



Примечание: n — число пациентов.

Рис. 3. Дизайн третьего этапа исследования

глобина (Hb) у 1482 (92,9%) больных ОКСБПСТ была выявлена гипохромная анемия, в том числе легкая ($90 \text{ г/л} < \text{Hb} < 120 \text{ г/л}$) — у 758 (51,1%) человек, средней тяжести ($70 \text{ г/л} < \text{Hb} < 90 \text{ г/л}$) — у 537 (36,2%) пациентов и тяжелая ($\text{Hb} < 70 \text{ г/л}$) — у 187 (12,7%) больных.

Все 1482 пациента были отнесены к четырем категориям: у 274 (18,5%) причиной гипохромной анемии была хроническая почечная недостаточность, вследствие артериолонефро-склероза на фоне гипертонической болезни, у 157 (10,6%) — злокачественные новообразования различных локализаций, у 585 (39,5%) — имелись анамнестические указания на различные кровотечения, в том числе у 446 (30,1%) — ЖКК из ЭЯП слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. У 466 пациентов (31,4%) — установить генез гипохромной анемии не удалось.

Из 1482 больных с гипохромной анемией исследование уровня сыво-

роточного железа врачи провели в 869 случаях (58,6%). Другие показатели обмена железа (Fe) (ферритин, трансферрин, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки крови) были исследованы лишь в 139 случаях (9,4%). В связи с низкой частотой проведения исследований обмена железа, анамнестические указания на кровопотерю, наличие злокачественных новообразований и поражения почек, а также выявленная гипохромия расценивались автором как проявление дефицита железа. Таким образом, количество пациентов с ОКСБПСТ и железодефицитной анемией составило 59,9% от общего числа больных ОКСБПСТ. Из 1482 больных ОКСБПСТ и железодефицитной анемией препараты железа (табл. 1) в стационаре получали только 717 больных (48,4%), а в первый день заболевания в отделении кардиореанимации — 348 человек (23,5%).

Таблица 1

Частота назначения препаратов железа больным ОКСБПСТ с анемией

Степень анемии	Всего больных	Частота назначения препаратов железа, абс.	Частота назначения препаратов железа, %
Легкая	758	49	6,5*
Средняя	537	483	89,9*
Тяжелая	187	185	98,9*
Итого:	1482	717	48,4

* Соответствует значению $p < 0,05$.

Таблица 2

Частота назначения антикоагулянтов больным ОКСБПСТ

Уровень Нб, г/л	Всего больных	Частота назначения антикоагулянтов, абс.	Частота назначения антикоагулянтов, %
Выше 120	878	852	97,1
От 90 до 120	758	706	93,1
От 70 до 90	537	214	39,9*
Ниже 70	187	8	4,3*
Итого:	2360	1780	75,4

* Соответствует значению $p < 0,05$.

Таблица 3

Используемые антикоагулянты и препараты железа

Группа лекарственного препарата	Частота назначения, абс.	Частота назначения, %
НФГ	819	88,2*
НМГ	84	9,1
Непрямые антикоагулянты	27	2,7
Препараты соли Fe^{2+}	662	92,3*
Препараты соли Fe^{3+}	55	7,7

* Соответствует значению $p < 0,05$.

Таблица 4

Частота развития инфаркта миокарда у больных ОКСБПСТ в зависимости от наличия и тяжести железодефицитной анемии

Уровень Нб, г/л	Количество больных ОКСБПСТ, абс.	Частота развития инфаркта миокарда, абс. (%)
Выше 120	878	688 (78,4)
От 90 до 120	758	638 (84,2)
От 70 до 90	537	503 (93,7)*
Ниже 70	187	182 (97,3)*
Итого:	2360	2011 (85,2)

* Соответствует значению $p < 0,05$.

Как видно из табл. 1, больным ОКС и железодефицитной анемией коррекцию дефицита железа проводят только при значительном снижении уровня Нб (в 89,9% случаев — при анемии средней тяжести и в 98,9% случаев — при тяжелой

анемии). Частота назначения препаратов железа пациентам с легкой гипохромной анемией достоверно ниже (6,5%) ($p < 0,05$). Из 1482 пациентов с ОКСБПСТ и железодефицитной анемией антикоагулянты в стационаре были назначены

928 больным (62,6%), в то время как 878 больным ОКСБПСТ без анемии — в 852 случаях (97,1%) (табл. 2).

Как следует из табл. 2, частота назначения антикоагулянтов пациентам с ОКСБПСТ и больным ОКСБПСТ с легкой гипохромной анемией состав-

Таблица 5

Осложнения при ОКСБПСТ в зависимости от уровня Hb

Осложнения	ОКС + анемия легкой степени (n = 47)	ОКС + анемия средней тяжести (n = 71)	ОКС + анемия тяжелой степени (n = 106)	ОКС без анемии (n = 97)
Кардиогенный шок (n = 217)	24 (51,1%)	42 (59,2%)	99 (93,4%)*	52 (53,6%)
Наружный разрыв сердца (n = 17)	2 (4,3%)	4 (5,6%)	7 (6,6%)	4 (4,1%)
ТЭЛА (n = 153)	17 (36,2%)*	46 (64,8%)*	73 (68,8%)*	17 (17,5%)

* Соответствует значению $p < 0,05$, n — число пациентов.

ляет 97,1% и 93,1%, что достоверно выше, чем пациентам с анемией средней тяжести и тяжелой железодефицитной анемией (39,9% и 4,3% соответственно) ($p < 0,05$).

Спектр назначения больным ОКСБПСТ и железодефицитной анемией антикоагулянтов и препаратов железа представлен в табл. 3.

Как видно из табл. 3, наибольшее предпочтение в выборе антитромботического препарата клиницисты отдают нефракционированному гепарину (НФГ) (88,2%), в то время как НМГ используют лишь в 9,1% случаев ($p < 0,05$). Коррекцию дефицита железа в 92,3% случаев проводят препаратами соли двухвалентного железа ($p < 0,05$). Из 1482 больных ацетилсалициловая кислота 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 Hb, ассоциированным с плохим прогнозом и большой вероятностью развития неблагоприятных событий в ближайшее время, треть пациентов не получает антикоагулянты, а каждый пятый — антиагреганты. В завершение первой части исследования была сопоставлена тяжесть клинического течения ОКСБПСТ с уровнем гемоглобина и частотой развития инфаркта миокарда (табл. 4).

Общая частота развития инфаркта миокарда в группе пациентов с ОКСБПСТ и железодефицитной анемией составила 89,3%, а в группе пациентов с ОКСБПСТ и нормальным уровнем Hb — 78,4%. Как следует из табл. 4, у пациентов с железодефицитной анемией средней и тяжелой степеней риск развития инфаркта миокарда достоверно выше, чем у больных с легким снижением уровня Hb или его нормальным уровнем (93,7% и 97,3% против 84,2% и 78,4% соответственно) ($p < 0,05$). Таким образом, риск развития инфаркта миокарда у больных ОКСБПСТ прямо пропорционален степени снижения уровня Hb.

Во второй этап исследования вошли 326 больных, поступивших в отделение неотложной кардиологии с направительным диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST» и умерших в отделении в связи с развившимся инфарктом миокарда. У всех на секции диагноз инфаркта миокарда был подтвержден. При анализе историй болезни из 326 умерших пациентов у 229 человек (70,2%) при жизни было выявлено снижение концентрации гемоглобина, из них у 224 больных (97,8%) — гипохромная анемия. Анемия легкой степени была выявлена у 47 человек (20,9%), средней степени — у 71 пациента (31,7%), а тяжелой степени — у 106 больных (47,4%). При патологоанатомическом исследовании у всех 224 больных были выявлены косвенные признаки малокровия, однако точную причину возникновения железодефицитной анемии морфологам удалось выявить в 192 случаях (85,7%). У 27 (12,1%) из 224 больных при аутопсии был выявлен нефроангиосклероз, у 16 (7,1%) — злокачественные новообразования (рак желудка — у 2, кишечника — у 2, матки и придатков — у 4, предстательной железы — у 3, мочевого пузыря — у 3, легкого — у 1, молочной железы — у 1). В 32 случаях (14,3%) субстрат для развития железодефицитной анемии на секции обнаружен не был.

Из 224 пациентов с железодефицитной анемией у 149 (66,5%) были выявлены признаки состоявшегося острого кровотечения — у 94 (63,1%) и причин для хронической скрытой кровопотери — у 55 больных (36,9%). Среди причин состоявшегося ЖКК у 73 из 94 больных (77,6%) источником служили ЭЯП слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, у 16 (17,1%) — хроническая язва желудка или 12-перстной кишки, у 5 (5,3%) — эрозивное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря с развитием гематурии. В пользу скрытой хронической кровопотери с развитием железодефицитной анемии свидетельствовало обнаруже-

ние ЭЯП слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта или других локализаций без признаков состоявшегося кровотечения (n = 55). Частота развития осложнений у больных ОКСБПСТ различалась в зависимости от наличия и степени тяжести железодефицитной анемии (табл. 5).

Как видно из табл. 5, у пациентов с ОКСБПСТ и тяжелой железодефицитной анемией частота развития кардиогенного шока достоверно выше, чем у больных с анемией средней и легкой степеней, а также при нормальном уровне Hb (93,4% против 59,2%, 51,1% и 53,6% соответственно) ($p < 0,05$). Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей у больных ОКСБПСТ с железодефицитной анемией развиваются чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина (36,2%, 64,8% и 68,8% против 17,5% соответственно) ($p < 0,05$) и не зависят от тяжести железодефицитной анемии ($p > 0,05$).

У умерших 326 пациентов в зависимости от тяжести железодефицитной анемии различалась и частота назначения врачами антикоагулянтов. Так, в группе пациентов с железодефицитной анемией (n = 224) антитромботические препараты были назначены в 101 случае (45,1%), а в группе пациентов с нормальным уровнем гемоглобина (n = 97) — в 93 случаях (95,2%). Частота развития осложнений различалась в зависимости от наличия антитромботических препаратов в составе комплексной фармакотерапии. У пациентов с ОКСБПСТ и железодефицитной анемией, которым антитромботическую терапию в стационаре не проводят, частота развития кардиогенного шока составляет 83,7% против 61,4% в группе больных, получающих антикоагулянты ($p < 0,05$). ТЭЛА у больных ОКСБПСТ с железодефицитной анемией при отсутствии антитромботической терапии развивается на 50,2% чаще, чем при назначении антикоагулянтов ($p < 0,05$). В то же время у больных

железодефицитной анемией, которым по поводу ОКСБПСТ проводят анти-тромботическую терапию, частота развития геморрагических осложнений на 12,4% выше, чем у больных ОКСБПСТ, которым терапию анти-коагулянтами в стационаре не проводят ($p < 0,05$). Однако предотвращение тромботических осложнений ОКС превосходит риск развития кровотечения. Таким образом, у больных ОКСБПСТ и тяжелой железодефицитной анемией высока опасность тромботических и геморрагических осложнений, что подтверждает наличие трудностей в тактике их лечения.

Заключительный этап исследования предусматривал изучение эффективности и безопасности применения дальтепарина натрия у 83 пациентов с ОКСБПСТ, железодефицитной анемией, высоким риском развития кровотечения и высоким риском развития неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда). Коррекцию дефицита железа, независимо от степени снижения Hb и тяжести железодефицитной анемии, в составе комплексной фармакотерапии ОКСБПСТ проводили в 100% случаев. Были получены положительные результаты в отношении конечных точек, которыми являлись развитие кровотечения, инфаркт миокарда и смерть от любых причин. В группе А было зарегистрировано 2 случая развития инфаркта миокарда с патологическим зубцом Q, что повлекло за собой отмену у этих больных дальтепарина натрия.

Остальные 35 больных своевременно закончили прием дальтепарина натрия на пятый день стационарного лечения. В группе В инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q сформировался у 9 больных. Инфаркт миокарда без патологического зубца Q в группе А развился в 19 случаях, в то время как в группе В ОКСБПСТ привел к развитию инфаркта миокарда без патологического зубца Q у 32 пациентов. У больных ОКСБПСТ и железодефицитной анемией, получавших терапию НМГ, частота развития инфаркта миокарда с патологическим зубцом Q была на 14,2% меньше ($p < 0,05$), а частота развития инфаркта миокарда без патологического зубца Q — на 18,2% меньше ($p < 0,05$), чем в группе больных, которым терапию НМГ не проводили. Ни одного случая кровотечения на фоне терапии дальтепаринем натрия зарегистрировано не было. Анти-Ха активность плазмы находилась в пре-

делах 0,2–0,4 МЕ/мл. В последующие за отменой препарата 10 дней у 4 больных группы А были отмечены носовые кровотечения (частота 10,8%), которые по шкале GUSTO соответствовали легкой степени, не вызвали нарушений гемодинамики, прошли самостоятельно и не требовали проведения гемотрансфузии.

В группе В было зарегистрировано два случая носовых кровотечений (частота 4,3%) легкой степени по шкале GUSTO ($p > 0,05$). За время, проведенное в отделении кардиореанимации, смертей в группе А зафиксировано не было, между тем в группе В умерло три пациента. В последующие 10 дней стационарного лечения в группе А умерло два человека, а в контрольной группе В — трое больных. Таким образом, общая летальность в группе А составила 8,1%, а в группе В — 13,1% ($p < 0,05$). На фоне коррекции железодефицитной анемии препаратом двухвалентного железа в обеих группах увеличилась концентрация гемоглобина ($p < 0,05$), сывороточного железа ($p < 0,05$), ферритина ($p < 0,05$), а также уменьшился уровень трансферрина ($p < 0,05$) и ЛЖСС ($p < 0,05$).

Таким образом, пациентам с ОКСБПСТ, высоким риском ЖЖК и железодефицитной анемией показана анти тромботическая терапия дальтепаринем натрия на фоне одновременной коррекции дефицита железа. Данная терапия снижает смертность и частоту развития инфаркта миокарда у этих больных, не увеличивая частоту геморрагических осложнений, а полученные результаты позволяют широко использовать дальтепарин натрия в терапии этой категории больных. ■

Литература

1. Subherwal S., Bach R. G., Chen A. Y., Gage B. F., Rao S. V., Newby L. K., Wang T. Y., Gibler W. B., Ohman E. M., Roe M. T., Pollack C. V. Jr., Peterson E. D., Alexander K. P. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score // *Circulation*. 2009, Apr 14; 119 (14): 1873–1882.
2. Oler A., Whooley M. A., Oler J., Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis // *JAMA*. 1996, № 276, с. 811–815.
3. Van der Hulst R. W., Zandstra D. F., Geraedts A. A., van der Ende A., Tytgat G. N. Prevalence of Helicobacter pylori infection in stress-induced gastric mucosal injury // *Intensive Care Med*. 2001, Jan; 27 (1): 68–73.
4. Yang X., Alexander K. P., Chen A. Y. CRUSADE Investigators. The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative // *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1490–1495.
5. Ix J. H., de Boer I. H., Wassel C. L., Criqui M. H., Shlipak M. G., Whooley M. A. Urinary creatinine excretion rate and mortality in persons with coronary artery disease: the Heart and Soul Study // *Circulation*. 2010, Mar 23; 121 (11): 1295–1303.
6. Eikelboom J. W., Mehta S. R., Anand S. S., Xie C., Fox K. A., Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. 2006; 114: 774–782.
7. 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.
8. Верткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И. Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с острым коронарным синдромом // *Лечащий Врач*. 2006, № 1, с. 66–70.
9. Alexander K. P., Peterson E. D. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors // *Circulation*. 2010, May 4; 121 (17): 1960–1970.
10. Anand I., McMurray J. J., Whitmore J. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure // *Circulation*. 2004; 110: 149–154.
11. Nancy M., LaPointe A., Pharm D., Anita Y., Chen M. S. Enoxaparin Dosing and Associated Risk of In-Hospital Bleeding and Death in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes // *Arch Intern Med*. 2007; 167: 14: 1539–1544.
12. Husted S. Evidence-based prescribing and adherence to antiplatelet therapy-how much difference do they make to patients with atherothrombosis? // *Int J Cardiol*. 2009, May 15; 134 (2): 150–159.
13. Воробьев А. И. Руководство по гематологии в 2-х т. М.: Медицина, 1985.
14. Дворецкий Л. И. Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта. М.: Литерра, 2010.
15. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease // *Lancet*. 1996, Mar 2; 347 (9001): 561–568.
16. Lagerqvist B., Kontny F. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study // *Lancet*. 2006; Sep. 16, 368: 998–10–04.

Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов

А. В. Родионов, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-ассоциированные осложнения, сердечно-сосудистые факторы риска, коксибы, целекоксиб.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются патогенетическим средством лечения острой и хронической боли, связанной с тканевым повреждением и воспалением. Обратной стороной лечебного потенциала НПВП является повышение риска побочных эффектов — гастроэнтерологических и сердечно-сосудистых. Проблема безопасного применения НПВП особенно актуальна для лиц пожилого возраста с заболеваниями суставов, которые часто страдают сопутствующими заболеваниями, имеют дополнительные желудочно-кишечные (ЖК) и сердечно-сосудистые (СС) факторы риска и вынуждены принимать большое число лекарственных средств, увеличивающих риск побочных эффектов НПВП. Две авторитетные международные организации (Европейская антиревматическая лига, European League Against Rheumatism (EULAR) и Американская коллегия ревматологов, American College of Rheumatology (ACR)) в своих рекомендациях по лечению и ведению пациентов с заболеваниями суставов рекомендуют оценивать ЖК- и СС-факторы риска у каждого больного перед назначением конкретного НПВП. С целью изучения и стратификации факторов риска у пациентов с заболеваниями суставов было проведено многоцентровое наблюдательное исследование среди больных остеоартритами, кому была показана терапия НПВП (LOGICA study, 2010) [2]. В исследование было вклю-

Таблица
Частота желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с заболеваниями суставов, принимающих НПВП (The LOGICA study, 2010)

Фактор риска	СС-риск	ЖК-риск	Частота осложнений у пациентов	
			Абс.	%
Повышенный ЖК-риск 86,6%	Низкий	Низкий	334	10,3
	Низкий	Умеренный	502	15,5
	Низкий	Высокий	49	1,5
Повышенный СС-риск 71,7%	Умеренный	Низкий	58	1,8
	Умеренный	Умеренный	698	21,5
	Умеренный	Высокий	171	5,3
Высокий ЖК- и СС-риски 15,5%	Высокий	Низкий	46	1,4
	Высокий	Умеренный	886	27,3
	Высокий	Высокий	504	15,5

чено 3293 пациента в возрасте старше 60 лет с заболеваниями периферических суставов, позвоночника и сопутствующими ЖК- и СС-заболеваниями. Градации факторов риска и их частота у данной популяции пациентов представлены в таблице.

Результаты исследования показали высокую частоту встречаемости ЖК- (86,6%) и СС-рисков (71,7%) и сочетания этих факторов (15,5%) у пациентов с заболеваниями суставов. Следует отметить, что высокий ЖК- и СС-риск установлен более чем у половины пациентов с остеоартрозом. На основании результатов данного исследования и международных рекомендаций была сформулирована основная стратегия профилактики НПВП-ассоциированных осложнений, которая предусматривает тщательную оценку факторов риска и назначение более безопасного для данной клинической ситуации препарата. При этом суждение о достоинствах конкретных представителей группы НПВП должно базироваться на четко доказанных положениях по сравнительной эффек-

тивности и безопасности. Основным источником достоверной информации являются результаты рандомизированных клинических и эпидемиологических исследований, в которых ретроспективно оценивается сравнительный риск развития тех или иных побочных эффектов.

Безусловно, принципиальное значение в оценке безопасности НПВП при- дается риску развития опасных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти и ишемического инсульта), однако наиболее часто встречающимся состоянием на фоне применения НПВП является дестабилизация артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Оценить реальную частоту развития данной патологии достаточно сложно, поскольку хронические заболевания опорно-двигательной системы, при которых требуется назначение НПВП пациенту, и АГ являются наиболее распространенной, часто сочетающейся патологией, особенно у лиц пожилого

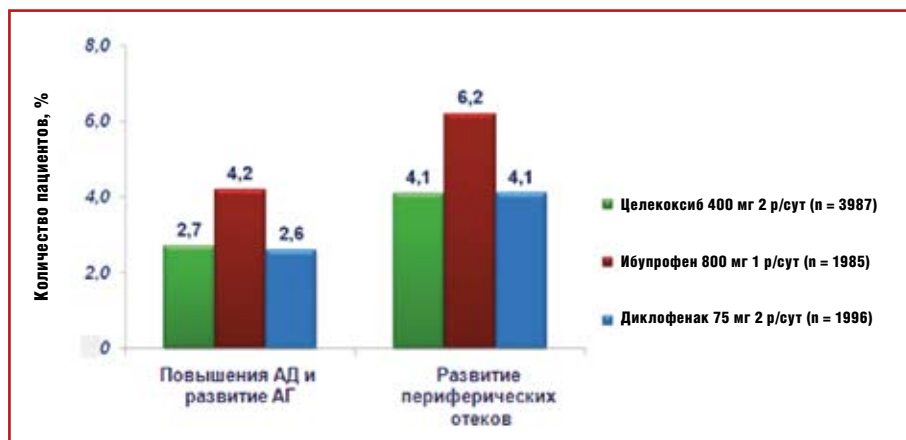


Рис. 1. Частота повышения АД, развития АГ и периферических отеков у пациентов в исследовании CLASS

возраста. По данным эпидемиологических исследований, в США примерно 12–20 млн человек одновременно принимают НПВП и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больным, страдающим АГ [3, 4]. Европейские исследователи также обращают внимание на высокую частоту АГ у пациентов с заболеваниями суставов (A. Whelton, 2001, Blake, 1994 и др.), отмечая, что заболевания суставов и АГ, повышающая риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений, — наиболее часто встречающиеся хронические состояния среди пожилых пациентов, порядка 36% пациентов с АГ страдают и заболеваниями суставов, около 50% пациентов с заболеваниями суставов имеют сопутствующую сердечно-сосудистую патологию (перенесенный инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца (ИБС), периферические отеки).

По фармакологическим свойствам НПВП разделяют на две группы. К первой группе относятся неселективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (нс-НПВП), которые, помимо фермента ЦОГ-2, в обычной дозе блокируют также и фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), работа которого необходима для многих витальных функций. Ко второй группе относятся селективные ЦОГ-2 ингибиторы (с-НПВП), которые в терапевтической дозе в гораздо меньшей степени влияют на ЦОГ-1. ЦОГ-1/ЦОГ-2 зависимый синтез простагландинов (ПГ) играет важную роль в физиологическом регулировании сосудистого тонуса и функции почек. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антинатрий-

уретический эффект ангиотензина II. Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП: снижение натрийуреза за счет подавления фильтрации и усиления проксимальной канальцевой реабсорбции натрия; увеличение внепочечной и внутрипочечной сосудистой резистентности за счет ингибиции синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ2 и ПГИ2) и/или за счет усиления высвобождения норадреналина из нервных окончаний и увеличения чувствительности сосудистой стенки к действию циркулирующих вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Принципиально важно, что почечная регуляция артериального давления во многом определяется активностью ЦОГ-2, выполняющего в данной ситуации функцию «структурного» фермента. Поэтому с-НПВП, также как нс-НПВП, способны оказывать прогипертензивное действие.

Факторы риска развития и дестабилизации АГ на фоне приема НПВП в настоящее время определены недостаточно четко. Тем не менее, ориентируясь на данные популяционных и проспективных исследований, следует считать риск наибольшим для лиц пожилого возраста, страдающих АГ (особенно при недостаточно эффективном контроле АД) и заболеваниями почек. Повышение АД чаще отмечается на фоне длительного приема высоких доз НПВП, из которых наиболее опасен индометацин [1].

В 2004 г. D. Solomon и соавт. провели масштабное исследование, в котором

приняли участие более 17 тыс. пациентов старше 65 лет, не имевших АГ на момент включения в исследование [5]. В данном исследовании пациенты были распределены на три группы терапии, получавшие рофекоксиб, целекоксиб и различные нс-НПВП. Лечение и наблюдение пациентов продолжалось в течение года. В группе пациентов, получавших терапию рофекоксибом, количество пациентов, у которых в течение года были отмечены эпизоды повышения АД и развитие клинически значимой систолической АГ, составило 27%, что оказалось статистически достоверно выше, чем в группе пациентов, принимавших целекоксиб (23%) или другие нс-НПВП. Частота развития АГ у пациентов, не принимавших НПВП, составила 22%.

До некоторого времени оставалось неясным, почему препараты одного подкласса — рофекоксиб и целекоксиб — оказывают различное влияние на возникновение АГ. Данный эффект можно объяснить различиями в молекулярной структуре двух препаратов. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о влиянии целекоксиба на эндотелиальную функцию сосудов и развитие оксидантного стресса, в нашем обзоре мы еще вернемся к обсуждению этого факта.

В другом (предрегистрационном) исследовании Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS) была проведена оценка безопасности терапии целекоксибом и другими нс-НПВП [6]. Большая часть из 8000 включенных в исследование пациентов имела повышенный риск кардиоваскулярных осложнений, средний возраст больных составил 60 лет (более 30% были старше 65 лет), 15% пациентов курили и 20% принимали низкие дозы Аспирина в связи с наличием ИБС или других патологических состояний, сопровождающихся повышением вероятности сосудистых тромбозов. Несмотря на это, на фоне полугодовой терапии высокими дозами НПВП (целекоксиб 800 мг/сут) и препаратов сравнения (диклофенак 150 мг, ибупрофен 3200 мг) частота развития АГ у этих пациентов была достаточно низкой. Риск развития АГ в этом исследовании был практически одинаковым для целекоксиба (2,7%) и диклофенака (2,6%), но выше в группе пациентов, получающих ибупрофен (4,2%). Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении формирования перифе-

рических отеков у пациентов, частота развития отеков в группах, получавших терапию целекоксибом и диклофенаком, была одинаковой и составила 4,1%, что оказалось ниже, чем в группе терапии ибупрофеном (6,2%) (рис. 1).

Важные результаты дало исследование Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT), в котором оценивали влияние целекоксиба на АД у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском [7]. В исследование были включены пациенты с остеоартрозом и сахарным диабетом 2-го типа, страдающие АГ. В течение 6 недель пациенты принимали целекоксиб в дозе 200 мг/сут, рофекоксиб 25 мг/сут или напроксен 1000 мг/сут. Дестабилизация АГ (среднее повышение систолического АД выше 135 мм рт. ст.) была отмечена у всех пациентов, принимавших НПВП, однако ее частота оказалась меньше на фоне приема целекоксиба (16%), в то время как на фоне приема напроксена она составила 19%, и почти в 2 раза меньше, чем на фоне применения рофекоксиба (30%). Таким образом, целекоксиб влиял на АД даже в меньшей степени, чем общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности напроксен (рис. 2).

Очевидно, что вопросы СС-безопасности выходят на первый план при изучении любого коксиба. Не стал исключением и эторикоксиб. Главной проверкой кардиоваскулярной безопасности эторикоксиба стало исследование Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) [8], в которое вошли пациенты, большинство из которых имели отягощенный СС-анамнез. Средний возраст больных составлял 63 года, около 41% в каждой группе составляли лица старше 65 лет, по 38% больных в группах имели два и более стандартных фактора риска СС-осложнений. В обеих группах у 47% больных диагностирована АГ. Терапия эторикоксибом не повышала частоту тромботических осложнений, однако на фоне приема препарата в дозе 90 мг в сутки отмечалось отчетливое повышение АД. Для эторикоксиба и диклофенака среднее повышение систолического/диастолического АД составило 3,4–3,6/1,0–1,5 и 0,9–1,9/0,0–0,5 мм рт. ст. соответственно. Из-за развития или дестабилизации АГ лечение было прекращено у 2,2–2,5% пациентов, получавших эторикоксиб, и у 0,7–1,6% пациентов, получавших диклофенак.

В исследовании MEDAL применение эторикоксиба сопровождалось



Рис. 2. Частота развития дестабилизации АД в исследовании CRESCENT

значительно более выраженным повышением АД по сравнению с использованием диклофенака, но у больных остеоартритом и ревматоидным артритом, получавших эторикоксиб и диклофенак, такое повышение АД не было связано с увеличением частоты СС-событий; эти данные указывают на то, что развитию побочных эффектов коксибов и нс-НПВС со стороны сердечно-сосудистой системы способствуют и другие механизмы, а не только повышение АД. Согласно так называемой «гипотезе ЦОГ-2», влияние ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему обусловлено более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2, приводящей к нарушению равновесия между простаглинном и тромбоксаном. Однако сосудистая смерть определяется не только простагоидами, но и другими разнообразными эндотелиальными факторами, например, оксидом азота.

В этой связи интересно отметить, что при рассмотрении потенциальных различий разных ингибиторов ЦОГ-2 необходимо учитывать их различия в отношении эндотелиальной функции. Так, ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб повышает биодоступность оксида азота, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию и уменьшает воспаление сосудов и окислительный стресс у пациентов с ИБС, АГ и ревматоидным артритом [9, 10]. Эти данные были получены в экспериментальных исследованиях, проведенных двумя группами авторов (R. Chenevard et al., M. Hermann et al. (2003)). В исследованиях было изучено влияние двух коксибов — рофекоксиба, целекоксиба

и нс-НПВП диклофенака на состояние эндотелиальной дисфункции в условиях индуцированной гипертензии. Так, целекоксиб (но не рофекоксиб) показал свое положительное влияние на сосудистую функцию, улучшая функцию эндотелия, снижая оксидантный стресс и продукцию воспалительных цитокинов, препятствуя развитию хронического сосудистого воспаления у пациентов с ИБС и АГ. Полученные результаты исследований ставят под сомнение утверждение о класс-специфичных СС-осложнениях НПВП, включая коксибы.

Основным методом профилактики дестабилизации АГ считается адекватный контроль АД у больных, принимающих НПВП, и своевременное назначение или коррекция антигипертензивной терапии. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что нс-НПВП (индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах и ибупрофен в высокой дозе) обладают способностью снижать эффективность некоторых антигипертензивных препаратов, эффективность которых связана с влиянием на функцию почек (диуретики), сердечный выброс (бета-адреноблокаторы (БАБ)), и особенно ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (рис. 3). Так, в сравнительном исследовании J. Polonia было показано, что на фоне приема индометацина эффективность эналаприла в среднем снижается на 45%, в то время как нифедипин с замедленным высвобождением продолжал успешно контролировать АГ [11]. Аналогичные данные были



Рис. 3. Уровень повышения АД на фоне одновременного применения антигипертензивных препаратов и НПВП



Рис. 4. Динамика АД при одновременном приеме разных комбинаций антигипертензивных препаратов и НПВП

получены А. G. Johnston и соавт., которые сравнивали эффективность контроля АД на фоне приема эналаприла и амлодипина у больных с АГ, получавших индометацин по 100 мг/сут. Если эффект амлодипина оставался фактически неизменным, то лечебное действие представителя ИАПФ достоверно снижалось: подъем систолического АД составил в среднем 10,1 мм рт. ст., а диастолического — 4,9 мм рт. ст. [12].

В 2007 г. в РФ было инициировано исследование, целью которого явилась оценка влияния целекоксиба и диклофенака на эффективность гипотензивной терапии ингибиторами АПФ (хинаприлом) и антагонистом кальция (амлодипином) у пациентов с артериальной гипертензией (исследование ДОЦЕНТ, 2007). Результаты исследования и динамика АД при одновременном приеме различных комби-

наций антигипертензивных препаратов и НПВП представлены на рис. 4.

Препаратами выбора для лечения АГ у больных, нуждающихся в длительной терапии НПВП, следует считать блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (в частности, амлодипин). Выбирая НПВП для больных с АГ, следует отдавать предпочтение препаратам, в наименьшей степени влияющим на АД, таким как напроксен и целекоксиб, в существенно меньшей степени влияющим и на антигипертензивное действие антагонистов кальция.

Имеющаяся информация и материалы исследований позволяют предположить, что лишь очень немногие классы лекарственных препаратов в действительности характеризуются структурой, фармакологией, механизмом действия, эффективностью и безопасностью, едиными для всего класса.

По этой причине каждый лекарственный препарат внутри класса следует оценивать отдельно. Для того, чтобы установить взаимосвязь между терапией НПВП и сердечно-сосудистыми осложнениями, необходимы результаты проспективных рандомизированных исследований, обладающих достаточной статистической мощностью.

Что касается тактики ведения пациентов с СС-рисками, принимающими НПВП, следует отметить, что в последнее время оценка опасности развития кардиоваскулярных осложнений при использовании НПВП стала областью тщательного контроля и многие пациенты не получают эффективной терапии боли из-за настороженности врачей в отношении развития осложнений. Такой подход неэтичен и нецелесообразен по отношению к пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку все больше специалистов признают боль важным фактором СС-риска. В действительности, нелеченная боль увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает АД и усиливает нейрогуморальную активацию. Эти явления в сочетании с вынужденной иммобилизацией у пациентов с заболеваниями суставов еще больше повышают СС-риск, который в результате потенциально превосходит предполагаемый риск, связанный с приемом обезболивающих лекарственных препаратов. Складывающаяся ситуация обусловлена отсутствием рациональных рекомендаций и принципов ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Подходы к снижению кардиоваскулярных лекарственных осложнений обычно ограничиваются рекомендациями с осторожностью использовать те или иные препараты (в частности, НПВП) или не использовать их при наличии СС-факторов риска. Однако применение безопасных анальгетических препаратов и своевременная коррекция терапии коморбидных заболеваний сердца и сосудов позволяют существенно снизить риск развития опасных нежелательных эффектов [1].

Перед назначением терапии НПВП необходимо выяснить у пациента, страдает ли он хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При этом следует учитывать, что существенная часть людей, имеющих АГ (особенно относительно молодого возраста), не знают об этом и никогда не обследовались. По данным И.Е. Чазовой, более 40% жителей России имеют повышенное АД, но при этом 37,1% женщин и 58,0%

Нервная система

Легкие

Боль

Сердце

Сосуды

Печень

Почки

Желудок

Кишечник



Устрани боль, не навредив желудку!



ЦЕЛЕБРЕКС (ЦЕЛЕКОКСИБ)

Стандарт безопасности терапии НПВП²

Показания к применению: **болевого синдром** (боль в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли), симптоматическое лечение ревматоидного артрита, остеоартроза, анкилозирующего спондилита, лечение первичной дисменореи¹.



¹ Инструкция к медицинскому применению препарата Целебрекс® П N015986/01-200209. 2. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. - М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. С. 114-121. 3. Cheung R., Krishnaswami S., Kowalski K. Analgesic efficacy of Celecoxib In Postoperative Oral Surgery Pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. Clinical Therapeutics/Volume 29, Theme Issue, 2007.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн»: 123317, Москва, Пресненская наб. 10, БЦ «Башня на набережной» (блок С). Тел.: (495) 287 50 00, факс: (495) 2875300.

Краткая инструкция по медицинскому применению

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (Pg) в основном за счёт ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспаление и приводит к синтезу и накоплению простагландинов, в особенности простагландина E₂, при этом происходит усиление проявлений воспаления (отёк и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значительно не ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на простагландины, синтезируемые в результате активации ЦОГ-1, а также не оказывает влияния на нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, и прежде всего в тканях желудка, кишечника и тромбоцитах. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. Болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие сравнимые по интенсивности боли). Лечение первичной дисменореи. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к целекоксибу или любому другому компоненту препарата. Известная повышенная чувствительность к сульфонидам. Бронхиальная астма, крапивница или аллергические реакции после приёма ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2. Операции аорто-коронарного шунтирования. Пептическая язва в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение. Воспалительные заболевания кишечника. Сердечная недостаточность (NYHA II - IV). Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии. Беременность и период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»). Тяжелая печеночная и почечная недостаточность (нет опыта применения). Возраст до 18 лет (нет опыта применения). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** Целебрекс® следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: заболевания желудочно-кишечного тракта

(язвенная болезнь, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции *Helicobacter pylori*; совместное использование с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикоидными препаратами (преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин); задержка жидкости и отеки; нарушения функции печени средней степени тяжести; заболевания сердечно-сосудистой системы; церебро-васкулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; одновременное применение с ингибиторами СYP2C9; длительное использование НПВП; тяжелые соматические заболевания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме – 400 мг. Симптоматическое лечение остеоартроза: Рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приёма. Отмечена безопасность приема доз до 400 мг 2 раза в сутки. Симптоматическое лечение ревматоидного артрита: Рекомендованная доза составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки. Отмечена безопасность доз до 400 мг 2 раза в сутки. Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита: Рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. По назначению врача доза может быть увеличена до 400 мг в сутки. Лечение болевого синдрома и первичной дисменореи: Рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ):** обострение аллергических заболеваний, гриппоподобный синдром, случайные травмы, периферические отеки, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит), головокружение, повышение мышечного тонуса, бессонница, инфекция мочевых путей, бронхит, кашель, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, кожный зуд, кожная сыпь. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Капсулы по 100 и 200мг.

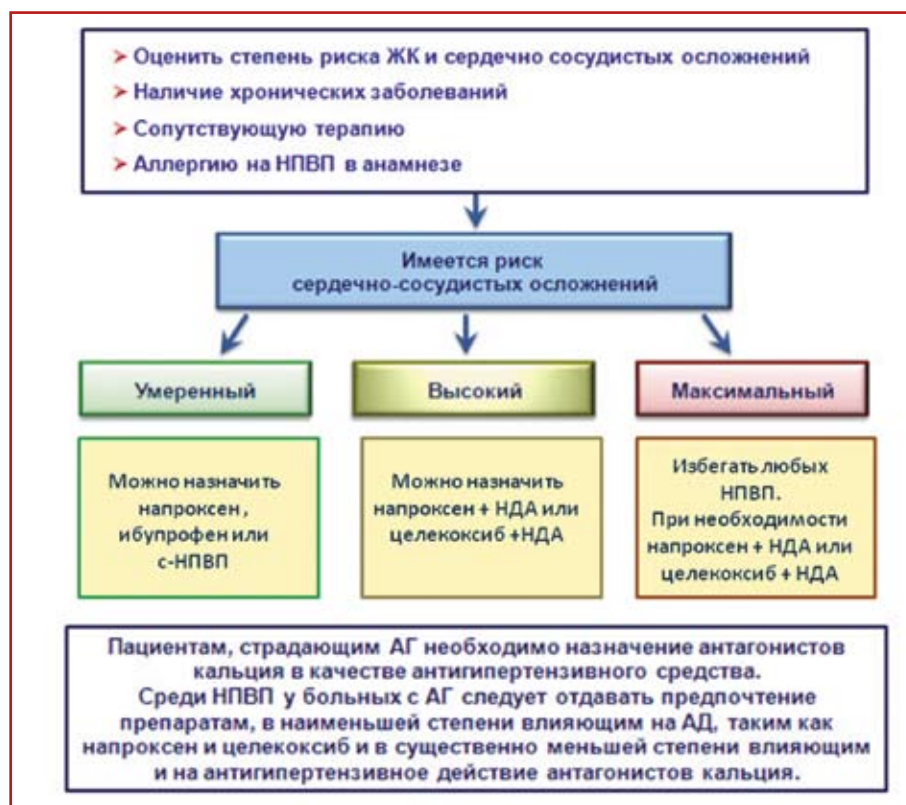


Рис. 5. Выбор препарата НПВП терапии в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска (НДА — низкие дозы Аспирина)

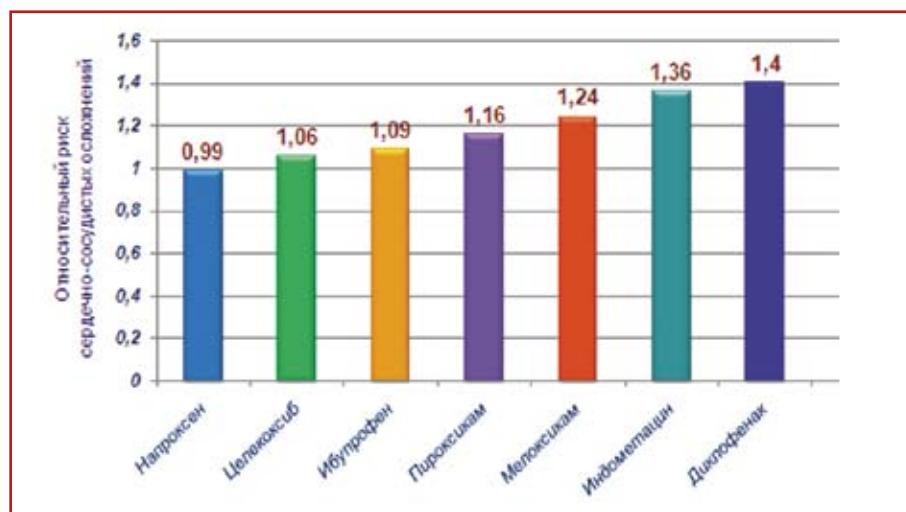


Рис. 6. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии НПВП

мужчин не догадываются о наличии у них патологии сердечно-сосудистой системы [17]. По этой причине проведение минимального обследования (контроль АД, проведение электрокардиографии), опрос пациентов на наличие жалоб на боли в сердце, отеки, одышку, ощущение перебоев в работе сердца, несомненно, должны являться обязательными компонентами оценки состояния больного перед назначением обезболивающих препаратов.

Алгоритм дифференцированного подхода к выбору НПВП в зависимо-

сти от фонового СС-риска представлен в отечественных клинических рекомендациях «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов» [1] (рис. 5).

Из числа НПВП препаратом выбора для лечения боли при наличии кардиоваскулярных факторов риска является целекоксиб. Это подтверждают исследования Р. McGettigan и D. Henry (2006), представляющие собой мета-анализ 23 исследований, выполненных в период с 1985–2006 гг. и включивших

более 450 000 пациентов, принимающих НПВП (рис. 6).

Относительный риск развития опасных кардиоваскулярных осложнений практически не был повышен при использовании напроксена — 0,9 (0,87–1,07), целекоксиба — 1,06 (0,91–1,23), пироксикама — 1,16 (0,7–1,59) и ибупрофена — 1,09 (0,97–1,18), но существенно возрастал на фоне приема мелоксикама — 1,24 (1,0–1,55), индометацина — 1,3 (1,07–1,6) и диклофенака — 1,4 (1,16–1,7). При этом надо помнить, что целекоксиб существенно превосходит по ЖК-переносимости ибупрофен, напроксен и пироксикам [13].

При наличии у пациентов высокого риска кардиоваскулярных осложнений, НПВП следует применять в комбинации с препаратами, снижающими риск развития сосудистых тромбозов. Наиболее часто с этой целью используют Аспирин в низких дозах. Важно отметить, что некоторые НПВП, в частности ибупрофен, способны блокировать антиагрегантное действие низких доз Аспирина [14]. Этот феномен был подтвержден в ходе популяционного исследования, проведенного G. Singh. В данной работе был проведен анализ влияния различных НПВП на риск развития инфаркта миокарда у пациентов, принимающих низкие дозы Аспирина. Так, если у пациентов, получавших целекоксиб, риск этого осложнения снижался (отношение рисков (ОР) 1,12 без и 0,88 при приеме Аспирина), то среди принимавших ибупрофен ситуация оказалась иной: ОР 1,08 без и 1,2 при приеме Аспирина [15].

При АГ, ассоциированной с приемом НПВП, в качестве монотерапии предпочтительно использовать блокаторы кальциевых каналов, поскольку есть четкие доказательства того, что НПВП не снижают их антигипертензивного эффекта. Препаратами выбора для лечения АГ у больных, нуждающихся в длительной терапии НПВП, следует считать блокаторы кальциевых каналов (в частности, амлодипин). Чрезвычайно важное значение для снижения риска развития сосудистых катастроф имеет рациональный выбор НПВП у пациентов, страдающих АГ, особенно в тех случаях, когда повышение АД выявлено при обследовании, проводимом с целью диагностики причины появления боли, и антигипертензивная терапия была назначена впервые. Имеется ряд крупных исследований, показавших отсутствие или минимальный риск дестабилизации контролируемой АГ при использовании таких НПВП, как

целекоксиб и напроксен [16]. Так, среди НПВП у больных с АГ следует отдавать предпочтение препаратам, в наименьшей степени влияющим на АД, таким как напроксен и целекоксиб.

Важнейшим фактором, влияющим на снижение частоты кардиологических осложнений, является эффективное и патогенетическое лечение хронической боли, что особенно важно при хронических воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника. Это положение было подтверждено данными S. Bernatsky и соавт. (2005 г.), которые показали положительное влияние активной терапии противовоспалительными препаратами на развитие сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом. Так, не следует избегать эффективной (фармакологической) обезболивающей терапии нуждающимся в ней пациентам, однако таким пациентам рекомендуется пристальное наблюдение, с учетом потенциальных рисков со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. ■

Литература

- Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010.
- Lanas A., Tornero J., Zamorano J. L. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // *Ann Rheum Dis.* 2010, Aug; 69 (8): 1453–1458.
- White W., Kent J., Taylor A. et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors // *Hypertension.* 2002, 39 (4): 929–934.
- Sowers J., White W., Pitt B. et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus // *Arch Intern Med.* 2005, Jan 24; 165 (2): 161–168.
- Solomon D. H., Schneeweiss S., Glynn R. J. et al. Relationship between Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction in Older Adults // *Circulation.* 2004; 109: 2068–2073.
- Silverstein F. E., Faich G., Goldstein J. L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study // *JAMA.* 2000, Sep 13; 284 (10): 1247–1255.
- Sowers J. R., White W. B., Pitt B. et al. Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus // *Arch Intern Med.* 2005, Jan 24; 165 (2): 161–168.
- Cannon C. P., Curtis S. P., Fitzgerald G. A. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet.* 2006, Nov 18; 368 (9549): 1771–1781.
- Circulation.* 2003, 107, 405–409.
- Circulation.* 2003, 108, 2308–2311.
- J. Polonia J. E. Pope Arch. Intern. Med., 1993: 153, 477–484.
- Johnston A. G. et al. // *Ann. Intern. Med.*, 1994: 121, 289–300.
- McGittigan et al. // *JAMA.* 2006; Vol. 296, 13, 1633–1644.
- Catella-Lawson et al. // *NEJM.* 2001, 345, 1809–1817.
- Singh G. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. V. 65. Suppl. II. P. 61.
- White W. B., Kent J., Taylor A. et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors // *Hypertension.* 2002; 39: 929–934.
- 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.



Москва – 19-21 марта 2013 г

ЮБИЛЕЙНЫЙ XX КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ («Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»)

Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2013 года в Москве состоится Юбилейный 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 бесплатны! Специальные темы: «Индивидуализированный подход к лечению болезней органов пищеварения у детей», «Реабилитация в детской гастроэнтерологии», «Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии». Состоится обсуждение и принятие рабочих протоколов по диагностике и лечению функциональных нарушений пищеварительной системы, панкреатитов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, лямблиоза у детей.

В рамках Конгресса будет проходить цикл лекций, посвященный актуальным проблемам современной педиатрии – «Таболинские чтения». Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.

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

Начало заседаний в 9-00

Место проведение Конгресса: Москва, **Центральный Дом Предпринимателя** (бывший кинотеатр «Новорос-ский»), ул. Покровка дом 47/24. Ближайшие станции метро: «Красные ворота» и «Курская».
Все вопросы по поводу участия можно согласовать по телефону **(495) 9369474** и E-mail: congresspg@gmail.com (проф. Бельмер Сергей Викторович) или по E-mail: gastropedclin@gmail.com и телефону **(495) 4874681** (проф. Хавкин Анатолий Ильич).



Реклама

Пути повышения приверженности к лечению у больных артериальной гипертензией и дислипидемией

Т. В. Ткаченко, кандидат медицинских наук

С. Ф. Гюнтер

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Ключевые слова: антагонисты кальция, статины, артериальная гипертензия, дислипидемия, снижение кардиоваскулярного риска, профилактика атеросклероза.

Блезнь легче предупредить, чем лечить, — этот постулат знаком всем со студенческой скамьи. Коррекция факторов риска — одно из приоритетных направлений кардиологии. Артериальная гипертензия и дислипидемия — основные модифицируемые факторы риска, на которые должно быть обращено пристальное внимание.

Артериальная гипертензия

Препаратами первого ряда для лечения артериальной гипертензии (АГ) являются дигидропиридиновые антагонисты кальция и амлодипин — самый назначаемый представитель этой группы. При приеме внутрь амлодипин медленно и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта вне зависимости от приема пищи, обладает высокой биодоступностью (60–80%). Связывание с белками плазмы составляет 95–98%, что способствует замедленному выведению препарата из организма.

Амлодипин метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. Это позволяет применять его без коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек. Следует помнить, что максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 6–12 ч после приема, следовательно, его необходимо принимать регулярно, но не применять для купирова-

Международные исследования антиишемического, кардиопротективного, ангиопротективного действия амлодипина

Таблица 1

Название исследования, количество больных	Характеристика больных	Препараты сравнения	Основные результаты
PREVENT (n = 825)	ИБС, подтвержденная данными коронарографии	Амлодипин против плацебо	Снижение числа операций реваскуляризации и толщины интима-медиа сонных артерий
ALLHAT (n = 420 000)	АГ с одним и более факторами риска ИБС	Хлорталидон против амлодипина, лизиноприла, доксазозина	Снижение общей смертности, частоты возникновения ИБС, мозгового инсульта в группе амлодипина
VALUE (n = 15 245)	АГ с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений	Амлодипин против валсартана	Снижение частоты инсультов в группе амлодипина
CAMELOT (n = 1991)	ИБС без АГ, подтвержденная данными коронарографии	Амлодипин против эналаприла	Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в группе амлодипина

Примечание: n — число пациентов.

ния гипертензивного криза. Благодаря большому периоду полувыведения, который составляет 35–50 ч, препарат удобен для приема 1 раз в сутки.

Амлодипин является не только великолепным антигипертензивным средством, но и обладает уникальными кардиопротективными свойствами (табл. 1).

Дислипидемии

Аторвастатин в профилактике у лиц с высоким риском осложнений артериальной гипертензии и/или сахарным диабетом является, пожалуй, самым изученным из статинов.

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь, пик concentra-

ции достигается через 1–2 ч. Степень всасывания и концентрация аторвастатина в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 14%. Пища несколько снижает скорость и степень всасывания. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не зависит от времени суток, в которое принимают препарат. Связывание с белками плазмы крови — не менее 98%.

В англо-скандинавском исследовании сердечно-сосудистых исходов, липидснижающая ветвь (ASCOT-LLA), эффект аторвастатина на фатальные и нефатальные исходы ишемической

Таблица 2

Влияние аторвастатина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС

Осложнения	Снижение риска, %
Коронарные осложнения (ИБС со смертельным исходом и нефатальный инфаркт миокарда)	36
Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации	20
Общие коронарные осложнения	29
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26

Таблица 3

Влияние аторвастатина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД

Осложнения	Относительное снижение риска, %
Основные сердечно-сосудистые осложнения (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, смерть в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, реваскуляризация, инсульт)	37
Инфаркт миокарда (фатальный и нефатальный)	42
Инсульт (фатальный и нефатальный)	48

болезни сердца (ИБС) (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) был оценен у пациентов в возрасте 40–80 лет без инфаркта миокарда в анамнезе и с исходным уровнем общего холестерина более 6,5 ммоль/л (табл. 2).

В исследовании пациентам с артериальной гипертензией одновременно с назначаемой гипотензивной терапией (целевое артериальное давление (АД) менее 140/90 мм рт. ст. для всех пациентов без сахарного диабета и менее 130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом) назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут или плацебо.

В объединенном исследовании аторвастатина при сахарном диабете (СД) (CARDS) его влияние на фатальные и нефатальные исходы сердечно-сосудистых заболеваний оценивали у пациентов в возрасте 40–75 лет с сахарным диабетом 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, уровень ЛПНП не более 4,14 ммоль/л и уровень триглицеридов не более 6,78 ммоль/л (табл. 3).

Все пациенты имели хотя бы один из следующих факторов риска: артериальная гипертензия, курение, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия и получали аторвастатин 10 мг/сут или плацебо в течение в среднем 3,9 года. В связи с тем, что по данным промежуточного анализа эффект терапии препаратом существенно превышал эффект применения плацебо, было принято решение о досрочном завершении исследования на 2 года раньше намеченного срока.

По этой причине особый интерес в плане снижения абсолютного сердечно-сосудистого риска представляет эффективная комбинация антигипертензивного препарата и гиполипидемического средства — аторвастатина.

Положительные эффекты совместного использования амлодипина и аторвастатина у пациентов с АГ по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений впервые были доказаны в многоцентровом проспективном контролируемом исследовании ASCOT. В первую ветвь исследования (ASCOT-BPLA) было включено 19257 пациентов, которые были рандомизированы на две группы, принимавшие амлодипин и ателолол в течение 5,5 года. Все пациенты получали аторвастатин в дозе 10 мг/сут.

В группе больных, принимавших амлодипин и аторвастатин, регистрировалось снижение рисков нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности на 53% случаев по сравнению с группой амлодипина и плацебо. У пациентов, получавших ателолол и амлодипин, риск сердечно-сосудистых событий снизился всего на 16%.

Таким образом, был доказан синергизм совместного использования амлодипина с аторвастатином по снижению сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ.

По результатам клинического рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования AVALON с включением 847 пациентов с АГ и дислипидемией, боль-

шинство из которых (94%) имели высокий сердечно-сосудистый риск, после 8 недель лечения в группе принимавших амлодипин 5 мг/сут и аторвастатин 10 мг/сут целевые уровни артериального давления и ХС ЛПНП были достигнуты у 45,5% пациентов в отличие от пациентов остальных трех групп, где были назначены: только амлодипин в дозе 5 мг/сут — 8,3%; только аторвастатин в дозе 10 мг/сут — 28,6% и плацебо — 3,5%. После 28 недель терапии двумя препаратами сердечно-сосудистый риск снизился более чем в два раза (с 15,1 до 6,9%).

В исследовании RESPOND у пациентов с АГ и дислипидемией снижение систолического артериального давления и ХС ЛПНП было достоверно более значимым через 8 недель в группах пациентов, получавших одновременно амлодипин и аторвастатин. Совместное использование препаратов в различных дозах (от 5 до 10 мг/сут амлодипина и от 10 до 80 мг/сут аторвастатина) не влияло на фармакокинетику каждого из них.

Целесообразность создания комбинированной лекарственной формы, содержащей в одной таблетке амлодипин и аторвастатин, подтверждали результаты клинических исследований (табл. 4).

Преимущества одновременного назначения антигипертензивной и гиполипидемической терапии в активной профилактической стратегии с целью снижения сердечно-сосудистого риска были установлены в исследовании CRUCIAL. В данном исследовании принимали участие больные в возрасте от 35 до 79 лет с неконтролируемой АГ, гиперхолестеринемией (ОХ > 6,5 ммоль/л) и средним сердечно-сосудистым риском. Все пациенты были разделены на две группы. Больным из первой группы назначался амлодипин с аторвастатином в фиксированных дозах 5/10 мг/сут или 10/10 мг/сут соответственно. Пациенты второй группы получали антигипертензивное и гиполипидемическое лечение отдельными таблетированными формами. К концу наблюдения целевые уровни АД и ХС ЛПНП были достигнуты почти у каждого второго пациента (49,6%) в группе больных, принимавших комбинированный препарат амлодипина с аторвастатином, в сравнении с 26,5% в группе пациентов, для лечения которых использовался традиционный подход. Более того, использование фиксированных доз

Результаты применения комбинированной формы амлодипина/аторвастатина у пациентов с АГ и дислипидемией

Исследование	Длительность лечения	Количество участников	Контингент пациентов	Результаты
GEMINI — многоцентровое, открытое (США, 2005)	14 недель	1220	АГ и дислипидемия	Снижение АД и ХС ЛПНП до целевых значений у 57,7% пациентов
CAPABLE — многоцентровое, открытое (США, 2009)	20 недель	489	Неконтролируемая АГ и дислипидемия, у 34% — СД 2-го типа	Снижение АД и ХС ЛПНП до целевых значений у 48,3% пациентов, а в группе с СД — ХС ЛПНП у 61,5%
JEWEL I — многоцентровое, открытое (Великобритания, Канада, 2009 г.)	16 недель	1135	Неконтролируемая АГ и дислипидемия, у 35% пациентов — СД	Снижение АД и ХС ЛПНП до целевых значений у 62,9% пациентов

амлодипина с аторвастатином в одной таблетке у пациентов первой группы привело к снижению риска развития ИБС на 33%, в отличие от второй группы пациентов, где данный риск снизился только на 4%.

Клинические результаты комбинированного применения аторвастатина и амлодипина объяснялись не только антигипертензивным и липидоснижающим эффектами, но и другими плейотропными свойствами препаратов:

- снижение в плазме крови уровня воспалительных маркеров — С-реактивного белка, фактора некроза опухоли и интерлейкина-6;
- снижение инсулинорезистентности тканей и повышение их инсулиночувствительности;
- улучшение фибринолитических свойств крови (увеличение активности тканевого активатора плазминогена было более значимым при приеме двух препаратов в сравнении с приемом одного амлодипина);
- уменьшение размеров атеросклеротической бляшки;
- регресс гипертрофии левого желудочка.

Протективное влияние на органы-мишени комбинированной терапии амлодипина с аторвастатином было также показано в исследовании AVALON на 688 пациентах с АГ и дислипидемией. После 28 недель лечения амлодипином с аторвастатином в единой лекарственной форме, показатели эластичности мелких артерий достоверно улучшились в большей степени, чем при монотерапии этими препаратами. Использование фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин создавало ряд преимуществ с позиции потенцирования и суммации полезных свойств каждого из них на снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В сопоставимых дозах биодоступность каждого компонента препарата не отличалась от биодоступности амло-

дипина и аторвастатина отдельных таблетированных форм. Длительные периоды полувыведения амлодипина с аторвастатином дают возможность их использования однократно в день.

Наиболее часто из побочных явлений наблюдались: периферические отеки, головная боль, респираторные инфекции, астения, головокружение, боль в животе и миалгия.

В заключение можно отметить, что комбинация амлодипин/аторвастатин в фиксированных дозах для комплексного лечения артериальной гипертензии с дислипидемией позволяет врачу решить несколько задач:

- обеспечить лучшее органопротективное действие и эффективную коррекцию двух важнейших факторов сердечно-сосудистого риска;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов к лечению, уменьшая его стоимость.

Назначение фиксированной комбинации амлодипина с аторвастатином может быть следующим шагом в лечении пациентов с АГ и дислипидемией, состояние которых адекватно контролировалось приемом амлодипина и аторвастатина в тех же дозировках. ■

Литература

1. Унницкий А. А. Обзор исследований с амлодипином при артериальной гипертензии // Consilium medicum. 2010. Т. 12. № 5. С. 36–41.
2. Ваулин Н. А. Первичная и вторичная профилактика атеросклероза: как выбрать статины? // Consilium medicum. 2012. Т. 14. № 10. С. 26–31.
3. Павлова О. С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией // Медицинские новости. 2012. № 1. С. 62–68.
4. Pitt B., Byington R. P., Furberg C. D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // Circulation. 2000; 102: 1503–1510.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibition or calcium channel blocker vs diuretic // JAMA. 2002; 288: 2981–2997.
6. Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with Valsartan- or Amlodipine based regimens. VALUE, a randomized trial // Lancet. 2004; 363: 2022–2031.
7. Nissen S. E., Tuzcu E. M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. CAMELOT study, a randomized controlled trial // JAMA. 2004; 292: 2217–2225.
8. Sever P. S., Dahlof B., Poulter N., Wedel H. et al. For the ASCOT Investigators // Lancet. 2003; 361: 1149–1158.
9. Colhoun H. M., Betteridge D. J., Durrington P. N. et al. On behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo-controlled trial // Lancet. 2004; 364: 685–696.
10. Messerli F. H., Bakris G. L., Ferrera D. et al. AVALON: Evaluation of the Safety and Efficacy of Dual Therapy with Atorvastatin plus Amlodipine when Compared to Either Therapy Alone in a Treatment of Patients with Simultaneous Hyperlipidemia and Hypertension // J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2006. Vol. 8 (8). P. 571–583.
11. Flack J. M. CAPABLE: Clinical Utility of Caduet in Simultaneously Achieving Blood Pressure and Lipid Endpoints in a Specific Patient Population. <http://www.medscape.org/viewarticle/533719>.
12. Neutel J., LaSalle J., Berman L. et al. Dual goal attainment with amlodipine/atorvastatin single pill in a broad range of patients: results from the GEMINI study // Am J Hypertens. 2004; 17 (5 pt 2): 184 A.
13. Pfizer Releases Caduet CRUCIAL Trial Data. Contract Research & Services Clinical Trials. http://clinicaltrials.pharmaceutical-business-review.com/news/pfizer_releases_caduet_crucial_trial_data_100622.

СПЕЦПРЕДЛОЖЕНИЕ



The Practitioner Лечащий Врач

ВНИМАНИЕ!

Все подписчики февраля примут участие
в розыгрыше нового радиотелефона
S2001 от Motorola

Чтобы подписаться оплатите квитанцию
любым удобным вам способом:

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

При оформлении годовой подписки до 1.05.13 г. каждому подписчику СПЕЦИАЛЬНЫЙ БОНУС - **СКИДКА 20%** на все товары
в интернет-магазине медицинской одежды MedicalService: www.medicalserviceplus.ru

для получения скидки пришлите заявку на esergeeva@osp.ru

РОЗЫГРЫШ ПРИЗА СОСТОИТСЯ 1 МАРТА 2013 Г. В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «ОТКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ».

Приз высылается участнику на территории РФ по почте в течение 1 месяца с момента окончания акции после уточнения адресных данных.
По желанию победитель может забрать приз в издательстве.



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 02
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы» *Форма № ПД-4*
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 02
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 30 июня 2013 г.

Розыгрыш приза проводится на территории РФ в соответствии с настоящими
Условиями и действующим законодательством Российской Федерации
Организатор акции ЗАО "Издательство "Открытые системы".
Адрес для писем: 123056, Электрический пер., д.8, стр.3
Телефон для справок: (495)956 33 06, доб. 257, e-mail: esergeeva@osp.ru

Таблица

Основные патогенетические механизмы развития лекарственных поражений печени*

Механизм повреждения печени	Патологический процесс
1. Появление свободных радикалов, усиление перекисного окисления липидов	Некрозы гепатоцитов
2. Связывание метаболитов с белками гепатоцитов с появлением циркулирующих и фиксированных на мембранах гепатоцитов аутоантигенов, формированием иммунных комплексов «аутоантиген–аутоантитело». Развитие Т-клеточных опосредованных иммунологических реакций	Некрозы гепатоцитов, обусловленные аутоиммунными реакциями. Гранулемы печени
3. Индукция внутриклеточных ферментов с образованием избыточного количества токсических метаболитов, обладающих канцерогенными свойствами	Доброкачественные опухоли печени (аденома, узловатая регенераторная гиперплазия и др.)
4. Конкуренция лекарственного препарата с билирубином: а) за связь с сывороточным альбумином или с глюкуроновой кислотой в гепатоците; б) за место на внутриклеточном транспортном белке-переносчике компонентов желчи	Печеночно-клеточная дисфункция: а) желтухи с неконъюгированной гипербилирубинемией; б) желтухи с конъюгированной гипербилирубинемией (при отсутствии других признаков холестаза)
5. Нарушение продукции апопротеинов или блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеинов очень низкой плотности, обеспечивающих выведение триглицеридов из гепатоцита	Жировая болезнь печени (неалкогольный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит)
6. Блокада ферментов, участвующих в захвате, внутриклеточном транспорте и экскреции компонентов желчи из гепатоцита, и нарушение тока желчи по внутридольковым каналикулам	Внутридольковый холестаз (гепатоцеллюлярный и/или каналикулярный)
7. Повреждение эпителия желчных протоков	Внутрипеченочный экстрадольбулярный (дуктулярный) холестаз
8. Индукция функции stellatных клеток: а) прямой эффект; б) опосредованный через некрозы гепатоцитов	Фиброз. Цирроз печени
9. Повреждение внутрипеченочного сосудистого русла (расширение синусоидов, образование аневризм, субэндотелиальный отек, обструкция синусоидов, портальных и печеночных венул, перисинусоидальный фиброз)	Пелиоз. Веноокклюзионная болезнь. Синдром Бадда–Киари, нецирротическая портальная гипертензия

* Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, Б. И. Обуховский, А. В. Ковтун, И. П. Солуянова, Л. П. Краснолобова. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. // Лечащий Врач. 2011. № 2.

Таблица

Морфологические варианты основных лекарственных поражений печени*

Тип поражения печени	Отличительные морфологические признаки	Лекарственные препараты, индуцирующие поражения печени
Гепатит острый и хронический	Некрозы гепатоцитов, интралобулярная и/или портальная инфильтрация	Иммуноопосредованные: аллопуринол, диклофенак, дигидралазин, галотан, метилдопа, миноциклин, пропильтиоурацил и др. Токсические: парацетамол, акарбоза, амиодарон, диклофенак, изониазид, рифампицин, противовирусные препараты, статины, троглитазон, нестероидные противовоспалительные препараты и др.
Гранулематозный гепатит	Инфильтрация и гранулемы в портальных трактах печени	Фенилбутазон, сульфаниламиды, аллопуринол, хинидин
Стеатогепатит	Крупно- и мелкоvesикулярный стеатоз печени с некрозами гепатоцитов	Амиодарон, тетрациклин, вальпроевая кислота, пергексилин
Сосудистые повреждения печени	Обструкция печеночных венул. Аневризмоподобное расширение синусоидов, перисинусоидальный фиброз. Тромбоз и облитерация венозных сосудов	Цитостатики, азатиоприн, половые гормоны, витамин А
Опухоли	Обычно доброкачественные (аденомы, узлы регенерации)	Половые гормоны
Фиброз	Синусоидальный, перипортальный, септальный фиброз	Метотрексат, витамин А, винилхлорид, препараты мышьяка
Холестаз	Признаки интралобулярного холестаза: расширение каналикул, образование желчных тромбов, стаз желчи в гепатоцитах, перистая дегенерация гепатоцитов. Признаки экстрадольбулярного холестаза: пролиферация эпителия желчных протоков, облитерация желчных протоков с наличием или отсутствием портальной или перипортальной инфильтрации, формирование желчных тромбов в протоках	Иммуноопосредованный: ингибиторы АПФ, амитриптилин, амоксициллин + клавулоновая кислота, хлорпромазин, котримоксазол, эритромицины, сульфаниламиды, фенобарбитал, трициклические антидепрессанты, сулиндак и др. Токсический: анаболические стероиды, эстрогены, азатиоприн

* Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, Б. И. Обуховский, А. В. Ковтун, И. П. Солуянова, Л. П. Краснолобова. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. // Лечащий Врач. 2011. № 2.

Таблица

Патогенетическая терапия лекарственных поражений печени*

Ведущие патогенетические факторы	Отличительные признаки	Лечение
1. Острые и хронические гепатиты		
Увеличение ПОЛ, истощение запасов детоксицирующих веществ (глутатион и др.), образование промежуточных токсических веществ в гепатоците, повреждение клеточных мембран	Увеличение уровня сывороточных АЛТ, АСТ не более пяти норм, ГГТП, нормальный уровень гаммаглобулинов	Исключить воздействие токсического агента. В течение 1–2 недель парентерально вводится Эссенциале® Н 5–10 мл, с последующим переходом на оральный прием Эссенциале® форте Н по 2 капсулы 2–4 раза в день в течение 1–3 месяцев (до нормализации лабораторных тестов)
Включение аутоиммунных механизмов	Увеличение уровня сывороточных АЛТ, АСТ, гамма-глобулинов в 1,5 и более раз, иммуноглобулинов, ЦИК	Преднизолон (одна из схем) 1-я неделя — 30 мг/сут. 2-я неделя — 20 мг/сут. 3-я неделя — 10 мг/сут. 4-я неделя — 5 мг/сут. С 1-й недели назначается урсодеооксихолевая кислота 10–15 мг/кг/сут в течение 2 и более месяцев
Высокий уровень активности процесса без признаков аутоиммунитетности	Увеличение сывороточных АЛТ, АСТ в пять и более раз или наличие признаков Hy's Rule	Преднизолон с 60–30 мг с постепенным снижением дозы, продолжительность терапии до месяца + Гептрал 400–800 мг в/в (при существенном повышении ГГТП) или Эссенциале® Н 250–500 мг в/в № 10 с последующим переходом на Эссенциале® форте Н 2 капсулы 2 раза в день до 3 месяцев
2. Стеатоз, стеатогепатит		
Блокада синтеза транспортных белков, участвующих в выведении липидов из гепатоцитов. Блокада ферментов, участвующих в образовании липопротеидов очень низкой плотности. Уменьшение синтеза и запасов гликогена и макроэргических фосфорных соединений	Гепатомегалия, функциональные пробы не изменены или повышены уровни АЛТ, АСТ, ГГТП часто повышена	Белковая диета: 1,5 г/кг в сутки. В течение 10 дней парентеральное введение Эссенциале® Н 5–10 мл + витаминов — В ₁₂ 500–600 мкг; В ₁ , В ₆ , РР, С в общепринятых дозах. В последующем в течение 1–2 месяцев продолжить оральный прием Эссенциале® форте Н 2 капсулы 2–4 раза в день до 3 месяцев. При высоком уровне ГГТП (3 и более нормы) препаратом первого выбора является S-адemetинин
3. Холестаз		
Паренхиматозно-каналикулярный: снижение текучести базалатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов, ингибирование Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы и др. мембранных переносчиков, нарушение целостности каналикул	Кожный зуд не выражен. Существенное повышение уровня ГГТП, умеренное — ЩФ (до 2 норм), реже — общего и конъюгированного билирубина	Гептрал 400–800 мг в сутки в/в 5–10 дней, далее по 400 мг 2 раза в день внутрь до нормализации биохимических показателей; или урсодеооксихолевая кислота 10–15 мг/кг/м.т. в сутки 2–3 месяца до нормализации биохимических показателей. Возможно сочетание данных препаратов
Дуктулярный: нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости, нарушение формирования мицелл желчи и изменение состава желчных кислот	Кожный зуд выражен. Существенное повышение ЩФ (> 3 норм) и ГГТП (> 4 норм)	Урсодеооксихолевая кислота 15–30 мг/кг в сутки до разрешения холестаза
4. Васкулярные поражения печени	Признаки портальной гипертензии без цирроза печени	Патогенетическая терапия не разработана
5. Доброкачественные опухоли печени	Отсутствие клинических проявлений. Ведущая роль в диагностике принадлежит УЗИ и компьютерной томографии	Патогенетическая терапия не разработана
6. Фиброз печени	Ведущая роль в диагностике принадлежит морфологическому исследованию	Эссенциале® форте Н 2 капсулы 2 раза в день до 6 месяцев

* Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, Б. И. Обуховский, А. В. Ковтун, И. П. Солуянова, Л. П. Краснолобова. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. // Лечащий Врач. 2011. № 2.

Состояние вегетативной нервной системы при циррозе печени вирусной этиологии

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

Е. Н. Баранова*

М. В. Краснова**, кандидат медицинских наук

К. А. Краснов**, кандидат медицинских наук

*ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, **Кузбасский областной гепатологический центр МБУЗ ГКБ № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово

Ключевые слова: цирроз печени, вирусы гепатитов В и С, вегетативная нервная система, вегетативная дисфункция, математический анализ сердечного ритма сердца, системы адаптации, частотный и спектральный анализ, вегетативный тонус, вегетативная реактивность, S-аденозил-L-метионин.

Циррозы печени (ЦП) занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинко-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира. В настоящее время в мире заболеваемость ЦП составляет около 20–40 больных на 100 тыс. населения, и этот показатель неуклонно растет [1]. Чаще всего встречаются ЦП алкогольной и вирусной этиологии.

Вирусные ЦП (в исходе хронических гепатитов В, С, В + D) составляют от 10% до 23,5% всех циррозов [2]. Доминирующее место среди всех болезней печени занимают вирусные гепатиты В, С и D, что связано с их широкой распространенностью и высоким уровнем заболеваемости [3, 4]. В США вирусный гепатит С (ВГС) в качестве причины ЦП вышел на первое место — он является причиной формирования ЦП в 26% случаев, ВГС в сочетании с алкоголем добавляет к этой статистике еще в 15% случаев, гепатит В и гепатиты В + D вызывают ЦП 15% случаев. В последние годы структура вирусных ЦП несколько изменилась: до 30,3% увеличилась доля циррозов в исходе вирусного гепатита С [5, 6]. Это согласуется с данными Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) (1999) о том, что ведущую роль в формировании ЦП играет хроническая инфекция ВГС, которая является причиной 40% случаев раз-

вития ЦП [7]. Особенность течения ЦП определяется, по-видимому, не только этиологическим фактором, но и другими дополнительными регулирующими механизмами, которые на настоящий момент еще не вполне изучены.

Для оценки тяжести ЦП и прогноза в течение последних почти 50 лет, с 1964 года с пересмотром-дополнением в 1973 г., используется классификация Чайлда–Пью (Чайлда–Туркотта–Пью). Эпидемиологические исследования показывают, что оценка класса по Чайлду–Пью может предсказать продолжительность жизни у пациентов с ЦП. Оценка в 10 баллов или больше связана с 50% вероятностью смерти в течение 1 года [8]. Не ясно, чем определяется выживаемость оставшихся 50%, возможно, степенью компенсаторных возможностей регуляторных систем. Следует отметить, что система оценки по Чайлду–Туркотту–Пью не является идеальной для данной группы пациентов, так как при оценке тяжести состояния больных во внимание принимаются параметры, отражающие функцию печени, но не учитываются показатели, регистрирующие функцию почек, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В связи с этим появились новые системы, которые являются более подходящими у данной категории больных.

С 2002 г. широко используемой системой оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени стала шкала MELD (Model for end-stage liver disease — модель для конечной стадии заболевания печени), которая была предложена в Клинике Мэйо (США), оценка по которой варьируется от 6 до 40 бал-

лов. Шкала применяется для прогноза летальности у пациентов с декомпенсированными ЦП. Так, было показано, что при количестве баллов по шкале MELD менее 20 трехмесячная летальность составила 27%, а при более 20 баллов — 76%. В настоящее время количество баллов по шкале MELD является приоритетным при определении неотложности трансплантации печени в США [9].

Что же определяет, кроме этиологического фактора, выживаемость пациентов с ЦП? Возможно, продолжительность жизни связана со степенью компенсаторных возможностей регуляторных систем, основой которых является функционирование вегетативной нервной системы. Вегетативная нервная система — часть нервной системы, которая управляет деятельностью внутренних органов, регулирует процессы обмена веществ, состояние тканей и органов в ходе их приспособления к текущей деятельности организма в изменяющихся условиях окружающей среды. Вегетативная нервная система регулирует сердечно-сосудистую деятельность, температуру тела, работу желудочно-кишечного тракта (атонические запоры, слабая перистальтика при симпатикотонии; гипермоторные дисфункции, спастические запоры, поносы при ваготонии), мочеиспускание, половую функцию, все виды обмена веществ, эндокринную систему, сон и др. Усиление функционирования одного отдела (например, симпатического) в нормальных физических условиях приводит к компенсаторному напряжению аппарата другого отдела (парасимпатического), возвращая функциональную систему к нормальному гомеостазу [10].

При формировании хронического заболевания печени еще до развития цирроза происходит нарушение в нейрогуморальной вегетативной регуляции, выраженное напряжением регуляторных систем с целью поддержания гомеостаза. Работ по выявлению этих изменений чрезвычайно мало [11–13]. Вегетативная дисфункция (ВД) встречается при хронических заболеваниях печени, причем проявления этого синдрома универсальны независимо от причины, вызвавшей данное заболевание. Интерес к изучению этого синдрома возрос в течение последних 15–20 лет в связи с активным проведением операций по трансплантации печени. За это время ВД получила широкое признание как осложнение ЦП, и ее стали считать одной из важных причин развития и прогрессирования основных синдромов ЦП. Патофизиология вегетативных нарушений вторична по отношению к заболеванию печени и в значительной степени не изучена. Определенную роль в развитии ВД могут играть иммунологические и метаболические нарушения, в результате снижается парасимпатическая и повышается симпатическая активность, которая частично объясняет описанные механизмы [14]. Одним из самых распространенных проявлений при ЦП является ортостатическая гипотензия (ОГ) [15], которая проявляется у 33% пациентов головокружением при ортостазе. Другие симптомы включают нечеткость зрения, дискомфорт в голове, шее или плече — головная боль, так называемый «симптом вешалки», усталость и, в тяжелых случаях, обморок [16].

Утомляемость, слабость, усталость в диапазоне от легкой усталости в повседневной жизни до выраженной слабости являются частой жалобой больных с ЦП [17]. Усталость у пациентов с заболеваниями печени может развиться в любое время, но степень выраженности этого симптома, по мнению Newton J. L. и соавт. (2008), не коррелирует с тяжестью заболевания печени [18]. Тяжесть усталости у пациентов с ЦП коррелирует с более серьезными симптомами ВД и поэтому может быть основным фактором в оценке тяжести синдрома вегетативных нарушений [19]. С другой стороны, слабость может быть и проявлением анемического синдрома, следствием нарушения сна, побочным действием лекарств (бета-блокаторы, антидепрессанты, бензодиазепины). Кроме того, у таких пациентов может снизиться толерантность к физической

нагрузке, как выявили K. Cauch-Dudek и соавт. (1996) [20]. Симптомы вегетативных нарушений моторики органов пищеварения включают в себя раннее насыщение, тошноту, рвоту, боли в эпигастрии. Задержка опорожнения желудка связана с постпрандиальной гипогликемией, по данным V. Ohlsson и соавт. (2006) и поэтому может ухудшить течение ЦП [21]. Замедление перистальтики кишечника в результате вегетативной дисфункции при ЦП имеет особое значение, поскольку оно способно привести к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, повышению риска развития печеночной энцефалопатии и спонтанного бактериального перитонита и может быть плохим прогностическим признаком у этих пациентов [22]. Согласно исследованиям C. Kibune Nagasako и соавт. (2009), нарушения желудочно-тонкокишечной моторики наряду с дисфункцией сфинктеров толстой кишки и мочевого пузыря могут вызывать диарею, запоры и недержание мочи, которые усиливаются на фоне назначения мочегонных и слабительных препаратов. По данным V. Gomez-Lobo и соавт. (2006), у пациентов с ЦП наблюдается дисфункция мочевого пузыря [23]. Распространенность ВД может достигать 67% и повышать смертность в группе пациентов с ЦП [16, 24, 25]. Эта взаимосвязь ВД и ЦП имеет большое значение для клиницистов, работающих с пациентами с хроническими заболеваниями печени.

Изменения со стороны вегетативной нервной системы у больных циррозом печени изучались различными методами. В 1990 г. начала активно разрабатываться методика исследования вегетативных нарушений путем исследования вариабельности ритма сердца. Благодаря усилиям группы экспертов Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии (North American Society of Pacing and Electrophysiology, NASPE) в 1996 г. данный метод был стандартизован и сегодня широко используется во всем мире [26]. Несмотря на кажущуюся простоту проведения обследования, на выходе врач получает совокупность графиков и числовых показателей, которые являются результатом сложной математической обработки записанных кривых, проведенной специальной компьютерной программой. Эти графики и показатели позволяют

оценить уровень вегетативного обеспечения, степень истощения систем внутренней регуляции, а значит, получить ответ на главный вопрос: есть ли у организма «запас прочности», готов ли он к адекватной реакции на внешние воздействия. Данная методика имеет большие потенциальные возможности и перспективы применения [27].

В настоящее время активно ведутся исследования вариабельности ритма сердца у больных с ЦП различной степени тяжести и различной этиологии, причем выявляется высокая частота встречаемости вегетативных дисфункций. Выраженность и частота дисфункций связана не с этиологией цирроза печени, а со степенью его тяжести [28]. A. Somasundaram и соавт. (2009) предложили использовать оценку вариабельности ритма сердца в качестве предиктора оценки тяжести больного с ЦП [29].

По результатам исследования F. Szalay и соавт. (1998), при HBsAg-положительных заболеваниях печени дисфункция парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ПВНС) встречается в 85% случаев, дисфункция симпатического отдела вегетативной нервной системы (СВНС) — в 43%; при анти-ВГС-позитивных заболеваниях печени дисфункция ПВНС наблюдается в 58% случаев, дисфункция СВНС — в 42% [30]. M. T. Hendrickse и соавт. (2006) установили, что у пациентов с хроническим заболеванием печени, отягощенным ВД, 4-летняя смертность на 30% выше по сравнению с данными для больных хроническими заболеваниями печени без вегетативной дисфункции, у которых 4-летняя смертность составляет 6%, а также выявили, что у больных первичным билиарным циррозом, которые жалуются на усталость, смертность повышается [31, 32]. J. F. Fleckenstein и соавт. (1996) сделали вывод, что вегетативная нейропатия является независимым фактором риска смертности в случаях компенсированного и декомпенсированного цирроза [33].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности изучения наличия и степени выраженности вегетативных дисфункций у больных ЦП. В то же время данные об особенностях объективной оценки вегетативных дисфункций при помощи анализа вариабельности ритма сердца у больных с ЦП, особенно в отечественной медицине, крайне малочисленны, что обусловило актуальность настоящего исследования.

Таблица 1

Распределение жалоб вегетативного характера у обследуемых больных

Предъявляемые жалобы	Количество пациентов с жалобами					
	Класс А, n = 36		Класс В, n = 34		Класс С, n = 33	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Слабость, усталость, быстрая утомляемость	17	47,2	25	73,5*	31	93,9 [#]
Снижение трудоспособности	5	13,9	14	41,1*	27	81,8 [#]
Нарушения сна	3	8,3	9	26,4*	21	63,6
Снижение памяти, внимания	4	11,1	11	32,3*	19	57,6 [#]
Головокружение в ортостазе	5	13,9	14	41,1*	22	75,7 [#]
Чередование запора и поноса	2	5,5	8	23,5*	20	60,6 [#]
Нарушения мочеиспускания	3	8,3	9	26,4*	23	69,7 [#]

Примечание: * достоверность различий между группами классов А и В, $p < 0,05$; [#] достоверность различий между группами классов В и С, $p < 0,05$; n — число пациентов.

Целью исследования было оценить частоту и выраженность синдрома вегетативной дисфункции у больных циррозом печени вирусной этиологии разной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 103 пациента с ЦП вирусной этиологии. Контрольную группу составили 35 пациентов, пол и возраст которых соответствовали аналогичным характеристикам больных в испытуемых группах. Для изучения частоты клинических проявлений, наличия и выраженности вегетативной дисфункции пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести цирроза печени по критериям Чайлда–Пью. В первую группу вошли пациенты с компенсированным ЦП (класс А), оценка по критериям Чайлда–Пью составила 5–6 баллов (36 больных — 34,9%). Во вторую группу вошли пациенты с субкомпенсированным циррозом (класс В), оценка по критериям Чайлда–Пью составила 7–9 баллов (34 человека — 33%). В третью группу вошли пациенты с декомпенсированным циррозом (класс С), оценка по критериям Чайлда–Пью составила 10–15 баллов (33 человека — 32,1%).

У всех исследуемых с помощью программы «Корвег» изучалась вариабельность ритма сердца в покое и активном ортостазе. Вычислялись показатели, характеризующие активность различных звеньев вегетативной нервной системы: Мо — мода (гуморальный канал центральной регуляции сердечного ритма); АМо — амплитуда моды (центральное нервное звено симпатической регуляции); ВР — вариационный размах (автономное, парасимпатическое звено). Оценивался спектральный состав ритма сердца: ДВ — дыхательные

волны (средняя мощность спектральной функции с периодом 0,15–0,35 Гц/сек², характеризует активность автономного контура регуляции, преимущественно парасимпатических влияний), МВПП — медленные волны первого порядка (средняя мощность спектральных функций при 0,05–0,15 Гц/сек², характеризует активность центрального контура регуляции, преимущественно симпатических влияний), МВВП — медленные волны второго порядка (средняя мощность спектральных функций при 0,004–0,05 Гц/сек², характеризующая нарушение гуморального уровня регуляции). Вычислялись интегральные показатели (индексы), характеризующие соотношения первичных показателей: ИН — индекс напряжения (отражает степень централизации управления ритмом сердца); ИВР — индекс вегетативного равновесия (соотношение активности симпатического и парасимпатического звеньев); КОП — индекс ортостатической пробы (направленность и степень изменения функционирования вегетативной нервной системы, преимущественно симпатического ее отдела).

Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association, WMA) (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в Токио, 2004 г.), с Правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ГБОУ

ВПО КемГМА МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. Каждый больной подписал «Информированное согласие» на участие в исследованиях.

Результаты и обсуждение

При опросе пациенты жаловались на слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, нарушения сна в виде сонливости днем и бессонницы ночью; периодически отмечались головокружения в ортостазе. Из других вегетативных жалоб реже встречались нарушения моторики кишечника в виде чередования запоров и поносов, нарушения мочеиспускания (поллакиурия, недержание мочи). Частота встречаемости жалоб нарастала с увеличением тяжести ЦП, что отражено в табл. 1.

Показатели состояния системы регуляции сердечного ритма у исследуемых пациентов с ЦП подтвердили усиление симпатической активности и ослабление парасимпатической активности по всем параметрам, при этом симпатическое влияние усиливалось при нагрузке. Индексы регуляторных систем вегетативной нервной системы (индекс напряжения и индекс вегетативной регуляции) достоверно указывали на преобладание симпатикотонии в покое и в активном ортостазе. Степень напряжения регуляторных систем распределилась следующим образом: удовлетворительная адаптация (норма) в покое выявлена у 21 (58,3%) пациентов первой группы, у 16 (47%) больных второй группы, у 8 (24,2%*) человек из третьей группы и у 33 (94,2%) человек контрольной группы; состояние функционального напряжения, проявляющееся мобилизацией защитных механизмов, в том числе повышением активности симпатoadrenalовой системы, регистрировалось в покое у 13 (36,1%) пациентов первой группы, у 15 (44,2%) больных второй группы, у 20 (60,7%*) человек третьей группы и только у 1 пациента (2,9%) из группы контроля. Также оценивались аналогичные показатели при нагрузке (в активном ортостазе): удовлетворительная адаптация выявлена у 21 (58,3%) пациента из первой группы, у 10 (29,4%*) больных из второй, у 4 (12,1%*) человек из третьей группы; состояние функционального напряжения отмечено у 14 (38,9%) больных из первой группы, у 21 (61,8%) пациента из второй и у 19 (57,6%*) человек из третьей группы; в третьей группе у 10 (30,3%) пациентов выявлено

состояние перенапряжения, для которого характерны недостаточность адаптационных защитно-приспособительных механизмов и их неспособность обеспечить адекватную реакцию организма на воздействие различных факторов (* $p \leq 0,05$ в отличие от первой группы). Сравнительные данные математического анализа сердечного ритма представлены в табл. 2.

Исходный вегетативный тонус в группе контроля был ближе к умеренной (30,3%) и выраженной ваготонии (42,2%), а вегетативная реактивность недостоверно ($p < 0,05$) чаще была нормальной или гиперсимпатикотонической (39,4–30,3%). В группах пациентов с ЦП в классе А достоверно чаще наблюдалась эйтония (47,3%) с тенденцией к умеренной и выраженной симпатикотонии (19,5% и 25%); по мере утяжеления ЦП, у пациентов в классе В преобладает умеренная и выраженная симпатикотония (26,4% и 32,4%), а в классе С — выраженная симпатикотония (84,9%).

Все обследованные пациенты получали комплексное лечение своего заболевания. В качестве базовой терапии в зависимости от показаний — лактулозу (Дюфалак, производства Эбботт Биолоджикалз Б. В., Нидерланды) 15–45 мл в сутки до достижения трехкратного мягкого стула; анаприлин 10 мг 4 раза в сутки или карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки, L-орнитин-L-аспартат (Гепа Мерц, производства Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА., Германия) 5 мг 3 раза в сутки (при более выраженной печеночной энцефалопатии внутривенные инфузии до 40 мл в сутки); рифаксимин (Альфа Нормикс, производства Альфа-Вассерманн С.п.А., Италия); курсами по 800–1200 мг в сутки; спиронолактон и фуросемид в дозах, обеспечивающих положительный диурез; по показаниям — инфузии альбумина, плазмы, эритроцитарной массы, реополиглюкина, ремаксола; кортикостероиды; пентоксифиллин; урсодезоксихолевую кислоту (Урсосан, производства ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чехия); силмарин (Легалон, производства Мадаус АГ, Германия). По показаниям некоторые пациенты получали противовирусное лечение.

Большинство пациентов, которых мы обследовали, в качестве гепатопротектора получали S-аденозил-L-метионин (препарат Гептрал производства компании Hospira, S.p.A., Италия). S-аденозил-L-метионина в гепатологии применяется главным образом в следующих областях [35]:

Показатели сердечного ритма у пациентов с ЦП				
Вегетативные показатели	Значения показателей в различных группах пациентов			
	Контрольная, n = 35, M ± m	Класс А, n = 36, M ± m	Класс В, n = 34, M ± m	Класс С, n = 33, M ± m
АМо ₁	18,7 ± 0,24	37,37 ± 1,42*	42,22 ± 1,85 [#]	60,36 ± 10,95 [#]
АМо ₂	22 ± 0,64	38,68 ± 2,06*	43,51 ± 1,11 [#]	61,06 ± 9,97 [#]
ВР ₁	0,33 ± 0,01	0,11 ± 0,02*	0,11 ± 0,01	0,05 ± 0,01 [#]
ВР ₂	0,29 ± 0,01	0,14 ± 0,02*	0,08 ± 0,02 [#]	0,06 ± 0,03 [#]
ДВ ₁	0,29 ± 0,03	0,14 ± 0,02*	0,12 ± 0,03	0,08 ± 0,02 [#]
ДВ ₂	0,47 ± 0,01	0,22 ± 0,03*	0,13 ± 0,03 [#]	0,1 ± 0,05 [#]
МВВП ₁	0,42 ± 0,02	0,14 ± 0,02*	0,11 ± 0,04	0,07 ± 0,02 [#]
МВВП ₂	0,35 ± 0,01	0,13 ± 0,03*	0,12 ± 0,01	0,06 ± 0,01 [#]
МВВП ₁	0,41 ± 0,04	0,12 ± 0,02*	0,09 ± 0,03	0,06 ± 0,02 [#]
МВВП ₂	0,17 ± 0,01	0,09 ± 0,01*	0,06 ± 0,01 [#]	0,05 ± 0,01 [#]
ИН ₁	31,79 ± 3,42	339,62 ± 35,25*	438,44 ± 30,89 [#]	970,85 ± 302,15 [#]
ИН ₂	47,37 ± 4,88	343,79 ± 55,21*	549,97 ± 80,89 [#]	1375,61 ± 489,93 [#]
ИВР ₁	55,7 ± 6,33	545,11 ± 30,02*	658,05 ± 45,67 [#]	1246,12 ± 334,76 [#]
ИВР ₂	63,24 ± 5,91	317,54 ± 122,11*	711,53 ± 145,23 [#]	1441,32 ± 527,47 [#]
КОП	1,86 ± 0,22	1,35 ± 0,11*	1,5 ± 0,14	1,51 ± 0,14

Примечание: АМо — амплитуда моды; ВР — вариационный размах; ДВ — напряжение дыхательных волн; МВВП — напряжение медленных волн первого порядка; МВВП — напряжение медленных волн второго порядка; ИН — индекс напряжения регуляторных систем; ИВР — индекс вегетативного равновесия; КОП — коэффициент ортопробы.
 Цифра 1 рядом с показателем означает его значение в положении покоя; цифра 2 — в активном ортостазе.
 * Достоверность различий с контролем, $p < 0,05$; [#] достоверность различий между группами (сравнение с классом А), $p < 0,05$; n — число пациентов

- острые и хронические заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза;
- лекарственные гепатиты;
- алкогольная болезнь печени;
- жировой гепатоз;
- алкогольный гепатит;
- фиброз печени;
- цирроз печени;
- острая печеночная недостаточность.

Опыт перорального и парентерального применения S-аденозил-L-метионина, накопленный на протяжении более чем 20 лет, показал, что препарат эффективен в лечении внутрипеченочного холестаза при заболеваниях печени и беременности. До настоящего времени более 2700 пациентов с внутрипеченочным холестазом и/или хроническими заболеваниями печени принимали участие в клинических исследованиях адеметионина и 1983 из них принимали этот препарат. В большинстве этих исследований адеметионин сравнивали с плацебо ввиду практически полного отсутствия альтернативной терапии. Почти в 90% случаев холестатический компонент был связан с хроническими заболеваниями печени. Остальные пациенты были с алкогольным поражением печени, острым и хроническим гепатитом или внутрипеченочным холестазом бере-

менных. Параметры эффективности, которые использовались в клинических исследованиях, включали основные субъективные симптомы холестаза (зуд, желтуха, утомляемость), биохимические маркеры холестаза и повреждения печени, такие как общий и конъюгированный билирубин, щелочная фосфатаза, желчные соли, трансаминазы, гамма-глутамилтрансфераза. При внутривенном, внутримышечном или пероральном применении адеметионина уменьшалась выраженность проявления внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени, холестазе беременных и алкогольном ЦП. Эффективность внутривенного или внутримышечного введения адеметионина проявляется через 1–2 недели терапии, тогда как назначение адеметионина перорально подходит для поддерживающей терапии [35].

В продолжительном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при участии 123 мужчин и женщин с алкогольным циррозом печени было выявлено, что применение адеметионина в дозе 1200 мг/сут на протяжении 2 лет может улучшать выживаемость и удлинять период до необходимости трансплантации печени эффективнее, чем плацебо [36]. В целом смертность

или необходимость трансплантации печени в конце исследования уменьшилась с 30% в группе плацебо до 16% в группе адеметионина, хотя различие было статистически не значимо. Продолжительное применение адеметионина уменьшает смертность или необходимость трансплантации печени, особенно у больных с менее выраженным заболеванием печени.

В результате лечения S-аденозил-L-метионином нормализуется текучесть (проницаемость) клеточных мембран, повышается активность Na^+/K^+ -АТФазы, увеличивается энергетический потенциал клетки и таким образом улучшается захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в канальцы. В клетках увеличивается синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфатов), которые обладают защитным действием от цитотоксического эффекта свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоците, в том числе и биологических субстанций, ответственных за появление кожного зуда [37, 38].

Основными показаниями для назначения S-аденозил-L-метионина является гепатоцеллюлярный и/или каналикулярный холестаз, в механизме которого ведущая роль принадлежит следующим факторам:

- 1) снижению текучести (проницаемости) базолатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов в результате алкогольных и лекарственных поражений печени, а также при беременности;
- 2) ингибированию Na^+/K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков при токсических воздействиях на печень (лекарства, бактериальные субстанции, эндотоксины, например, при сепсисе);
- 3) нарушению целостности цитоскелета, включая каналькулы с блокадой внутриклеточного и каналикулярного транспорта компонентов желчи при острых и хронических гепатитах и циррозах печени различного генеза, при сепсисе, при возвратном (доброкачественном) внутриспеченочном холестазе, при эндотоксемии, при использовании пероральных контрацептивов [39, 40].

Эффективность S-аденозил-L-метионина в лечении холестатических заболеваний печени, в основе которых лежат аутоиммунные повреждение эпителия билиарных протоков

с их некрозами и облитерацией (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий и аутоиммунный холангит, идиопатическая дуктопепия, склерозирующий холангит после трансплантации печени и др.), оценивается неоднозначно. Если на ранней стадии первичного билиарного цирроза ряд авторов отмечали положительный эффект от назначения препарата (уменьшение зуда, снижение активности щелочной фосфатазы), то при развернутой картине болезни наблюдалось лишь кратковременное улучшение [41].

S-аденозил-L-метионин (Гептрал) нашим пациентам мы назначали вначале парентерально по 800 мг внутривенно или внутримышечно в течение 10–14 дней, а затем по 400 мг (1 таблетка) 2 раза в день. Продолжительность курса лечения составляла в среднем 1–2 месяца.

Выводы

Показатели состояния системы регуляции — частотный, спектральный анализ ритма сердца — у исследуемых пациентов с ЦП подтвердили усиление симпатической активности и ослабление парасимпатической активности по всем параметрам, степень выраженности которых у больных нарастала от класса А к классу С, при этом симпатическое влияние усиливалось при нагрузке. Исходя из вышеизложенного, возникает необходимость раннего выявления и коррекции вегетативных нарушений у исследуемых групп больных. В качестве основного гепатопротектора мы рекомендуем назначать S-аденозил-L-метионин (Гептрал). ■

Литература

1. WHOSIS (WHO Statistical Information System) [web site]. Geneva. World Health Organization. 2008. <http://www.who.int/whosis/en/>, accessed 23 April 2008.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2005.
3. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современная классификация, диагностика и лечение. М.: Медпрактика, 2010. 328 с.
4. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и соавт. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 6. Т. XX. С. 4–60.
5. Строганова О.А., Бессонова Е.Н., Лесняк О.М. Этиологическая структура цирроза печени и ее динамика за период 1999–2009 гг. по данным Свердловского областного гепатологического центра // Уральский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 18–22.

6. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения // Вестник военно-медицинской академии. 2011. Т. 1. С. 76–80.
7. Marsellin P. Hepatitis C: The clinical spectrum of the disease // J. Hepatology. 1999. V. 31 (Suppl. 1). P. 9–16.
8. Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al. Transection of the esophagus in bleeding esophageal varices // Br. J. Surg. 1973. V. 60. P. 648–652.
9. Sen S., Williams R., Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure // Liver. 2002. 22 (Suppl. 2): 5–13.
10. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 750 с.
11. Мехтиева О.А. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных хроническим гепатитом в зависимости от стадии заболевания и степени портальной гипертензии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2002. 246 с.
12. Ильмухина Л.В., Киселева Л.М. Функциональное состояние вегетативной нервной системы при хроническом вирусном гепатите В // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 7. С. 32–35.
13. Ионцев В.И. Особенности регуляции функциональной системы кровообращения при хирургической коррекции портальной гипертензии у больных циррозом печени. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2011.
14. Frith J., Julia L. Newton. Autonomic Dysfunction in Chronic Liver Disease: Investigating the Autonomic Nervous System // Liver International. 2009. V. 29 (4). P. 483–489.
15. Chaudhry V., Corse A.M., O'Brian R. et al. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study // Hepatology. 1999. V. 29. P. 1698–1703.
16. Thuluvath P.J., Triger D.R. Autonomic neuropathy and chronic liver disease // Q J Med. 1989. V. 72. P. 737–747.
17. Newton J.L., Pairman K.W., David E.J. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease // Autonomic Research. 2009. V. 19. V. 6. P. 319–326.
18. Newton J.L., Jones D.E., Henderson E. et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance // Gut. 2008. V. 57. P. 807–813.
19. Newton J.L., Davidson A., Kerr S. et al. Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007. V. 19. P. 125–132.
20. Cauch-Dudek K., Abbey S., Stewart D.E. et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis // Gut. 1998. V. 43. P. 705–710.
21. Ohlsson B., Melander O., Thorsson O. et al. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying



Адеметионин
Гептрал
одна жизнь – одна печень



У каждой печени есть
своя история

8 400 новых
свечей зажигания

4 900 литров
замененного масла

26 лет «заправок»
после тяжелого
дня

Одна печень

**Гептрал® – это возможность
увидеть и почувствовать
улучшение**

Реклама

ГЕПТРАЛ® (Адеметионин). МНН: адеметионин. Регистрационный номер: П N011968/02. Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Показания к применению: внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени; хронический гепатит; токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы); хронический бескаменный холецистит; холангит; цирроз печени; энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Внутрипеченочный холестаз у беременных. Симптомы депрессии. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 18 лет. С осторожностью: биполярные расстройства (см. раздел «Особые указания»); беременность (I триместр); период кормления грудью. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. Способ применения и дозы: внутривенно и внутримышечно. Препарат нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. Препарат Гептрал® при внутривенном применении вводят очень медленно. Внутрипеченочный холестаз: от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1-2 флакона в сутки) в течение 2-х недель. Депрессия: 400 мг/сутки (1 флакон в сутки) в течение 15-20 дней. При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата Гептрал® в виде таблеток в дозе 800-1600 мг/сутки на протяжении 2-4 недель. Побочное действие: тошнота; боль в животе; диарея. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Особые указания: учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать его перед сном. При назначении препарата Гептрал® пациентам с циррозом печени на фоне гиперпаратиреоза необходим систематический контроль уровня азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется назначать адеметионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин. Дети: безопасность применения препарата Гептрал® у детей недостаточно изучена. Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами: у некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМП от 28.02.2011

2012/10-081

Дополнительную информацию Вы можете получить в ооо «Эбботт Лэбораториз»:
125171 г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»,
6 этаж, тел.: (495) 258-42-80, факс (495) 258-42-81, www.abbott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

- and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis // *Diabetologia*. 2006. V. 49. P. 2010–2014.
22. Kibune Nagasako C., de Oliveira Figueiredo M.J., de Souza J. R. et al. Almedia Investigation of Autonomic Function and Orocecal Transit Time in Patients With Nonalcoholic Cirrhosis and the Potential Influence of These Factors on Disease Outcome // *Journal Title Journal of clinical gastroenterology*. Source. 2009. V. 43. № 9. P. 884–889.
 23. Gomez-Lobo V., Burgansky A., Kim-Schluger L. et al. Gynecologic symptoms and sexual function before and after liver transplantation // *J. Med. Reprod*. 2006. V. 51. P. 457–462.
 24. Fleckenstein J. F., Frank S., Thuluvath P. J. et al. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease // *Hepatology*. 1996. V. 23. P. 471–475.
 25. Bichet D. G., Van Putten V. J., Schrier R. W. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis // *The New England Journal of Medicine*. 1982. V. 307 (25). P. 1552–1557.
 26. Vybiral T., Bryg R. J., Maddens M. E., Boden W. E. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects // *The American Journal of Cardiology*. 1989. V. 63 (15). P. 1117–1120.
 27. Dillon J. F., Plevris J. N., Nolan J. et al. Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability // *The American Journal of Gastroenterology*. 1994. V. 89 (9). P. 1544–1547.
 28. Bajaj B. K., Agarwal M. P., Krishna Ram B. et al. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis // *Postgrad. Med. J.* 2003. V. 79. P. 408–411.
 29. Somasundaram A., Muralikrishnan K., Varghese J. Heart rate variability as a predictor of severity in cirrhosis liver. Stanley Medical College, Chennai, India. www.pulsus.com/cddw2009/abs/059.htm Search CDDW 2009 Abstracts.
 30. Szalay F., Marton A., Keresztes K. et al. Neuropathy as an extrahepatic manifestation of chronic liver diseases // *Scand. J. Gastroenterol*. 1998. V. 228 (Suppl.). P. 130–132.
 31. Hendrickse M. T., Thuluvath P. J., Triger D. R. et al. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease [see comment] // *Lancet*. 1992. V. 339. P. 1462–1464.
 32. Jones D. E., Bhala N., Burt J. et al. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort [see comment] // *Gut*. 2006. V. 55. 536–541.
 33. Fleckenstein J. F., Frank S., Thuluvath P. J. et al. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease // *Hepatology*. 1996. V. 23. P. 471–475.
 34. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // *ПМЖ*. 2010. № 13.
 35. Avila M. A., Garcia-Trevijano E. R., Martinez-Chantar M. L., Latasa M. U., Perez-Mato I., Martinez-Cruz L. A., del Pino M. M., Corrales F. J., Mato J. M. S-Adenosylmethionine revisited: it's essential role in the regulation of liver function // *Alcohol*. 2002. Jul. 27 (3). P. 163–167.
 36. Mato J. M., Carama J., Fernandez de Pas J. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized placebo-controlled, double-blind multicenter clinical trial // *Hepatology*. 1999. V. 30. P. 1081–1089.
 37. Lieber C. S. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases // *J. Hepatology*. 1999. V. 30. № 6. P. 1155–1159.
 38. Osman E., Owen J. S., Burroughs A. K. Review article: S-Adenosyl-L-Methionine — a new therapeutic agent in liver disease? // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1993. Vol. 7. P. 21–28.
 39. Catalano F., Scarponi S., Cesa F. et al. Efficacy and safety of intravenous S-adenosyl-L-Methionine therapy in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Drug Invest*. 1992. V. 4. Suppl. 4. P. 78–82.
 40. Frezza M., Terpin M. The use of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of cholestasis disorders. A meta-analysis of clinical trials // *Drug Invest*. 1992. V. 4. Suppl. 4. P. 101–108.
 41. Shelly C. L. U. Methionine adenosyltransferase and liver diseases: it's all about SAM // *Gastroenterol*. 1998. V. 114. № 2. P. 403–407.



Российское общество
по изучению печени



EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

ENDORSED
CONFERENCE

Уважаемые Коллеги!

Приглашаем Вас принять участие
в XVIII Конгрессе «Гепатология сегодня»,
в сотрудничестве с Европейской ассоциацией
по изучению печени (EASL)

25-27 марта
2013 года

Место проведения:
Зал «ИнфоПространство»

Адрес: г. Москва, 1-й Зачатьевский переулок, дом 4.



Реклама

Патогенетически обоснованная терапия хронического панкреатита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением

О. А. Бондаренко*, кандидат медицинских наук

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

**Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, Львов, Украина,*

***ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово*

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, ацидификация двенадцатиперстной кишки, дуоденостаз, кислотозависимое заболевание, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, панкреатин.

Темп прироста распространенности гастроэнтерологической патологии на Украине и в России за последний год увеличился в два раза. Эта ситуация свидетельствует об ухудшении здоровья населения относительно заболеваний органов пищеварения. В качестве причин роста заболеваемости специалисты называют некачественное питание, неправильное лечение, психологические факторы (в том числе стрессы, зачастую вызванные проблемами на работе), снижение уровня жизни семьи, наличие других фоновых хронических заболеваний и т. д. [1]. Несмотря на значительные успехи в исследованиях патогенеза, а также в разработке современных методов диагностики и лечения патологии органов пищеварения, в клинической практике все еще встречаются случаи поздней диагностики, недооценки тяжести состояния больного и прогноза заболевания, недостаточность знаний в области лечения и реабилитации пациентов [2]. Результатом этой ситуации является высокий уровень инвалидизации гастроэнтерологических больных. В структуре стойкой утраты трудоспособности значительное место занимают болезни поджелудочной железы (ПЖ) [3, 4].

Патологии ПЖ — одна из актуальных проблем сегодняшней медицины. Следует учитывать, что в последние годы

отмечен ряд особенностей этой группы заболеваний: рост количества случаев с первично-хроническим течением и частыми обострениями, «омоложение» контингента больных, высокая частота медикаментозной резистентности и аллергии. За последние десятилетия показатели распространенности и заболеваемости хронических болезней ПЖ на Украине значительно повысились, а большая доля этой патологии в общей структуре заболеваний органов пищеварения (10,5%) определяет клиническую и социальную значимость панкреатитов и опухолей ПЖ [1]. В России распространенность хронического панкреатита (ХП) у взрослых составляет 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения, при этом отмечен более интенсивный рост заболеваемости, чем на Украине. Так, распространенность заболеваний ПЖ среди взрослых за последние 10 лет увеличилась в 3 раза, а среди подростков — более чем в 4 раза [5].

ХП занимает особое место среди всех заболеваний ПЖ. Диагностике и лечению ХП посвящено множество исследований и публикаций последних лет, однако до настоящего времени была очень распространена гипердиагностика ХП, а результаты его лечения в подавляющем большинстве случаев остаются неудовлетворительными. В частности, чрезвычайно высока частота ранних и поздних осложнений ХП, которые определяют необходимость проведения оперативных вмешательств [6]. Риск осложнений и летального исхода особенно повышен у больных с ожирением [6]. На сегод-

няшний момент среди гастроэнтерологов нет единого мнения и о доминирующей причине развития ХП — развивается ли он из-за употребления алкоголя или в результате перехода острого панкреатита в хронический. В 70,8% наблюдений этиологический фактор заболевания установить не удается [7, 8].

Течение заболеваний органов пищеварения, в том числе ПЖ, становится все более тяжелым, происходят изменения клинической картины заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований. Эти метаморфозы делают работу гастроэнтеролога сложнее и требуют повышения квалификации врача. Значительно участились случаи сочетания различных заболеваний органов пищеварения, которые имеют патогенетическую связь. Врач должен выявить эту логическую зависимость и назначить такой препарат, который бы «разрывал» патогенетические цепочки, связывающие изменения со стороны различных органов пищеварения. Одним из наиболее частых сочетаний в практике гастроэнтеролога является комбинация ХП и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), причем нередко такое сочетание имеет место на фоне ожирения [6, 9].

Сочетание ХП и ГЭРБ, особенно у больных с ожирением, представляется нам абсолютно закономерным, основанным на патогенезе обоих заболеваний. У больных ХП развивается внешнесекреторная недостаточность ПЖ, выраженная в различной степени. При любой степени этой недостаточности вследствие дефицита панкреатических

ферментов химус задерживается в дуоденальном просвете для того, чтобы гидролиз нутриентов достиг нужной степени, то есть дефицит ферментов ПЖ при легкой панкреатической недостаточности компенсируется удлинением времени пребывания химуса в двенадцатиперстной кишке (ДПК).

Ацидификация ДПК у больных ХП отмечена в большом количестве клинических исследований, при этом одной из ведущих причин ацидификации является экзокринная панкреатическая недостаточность [10]. Необходимо отметить, что у ряда больных ацидификация ДПК была преходящей (преимущественно в постпрандиальный период), у многих — постоянной, с крайне низким уровнем pH (ниже 3) в ДПК. Действительно, у многих пациентов без гиперацидности и синдрома непрерывного кислотообразования в межпищеварительном периоде могут отмечаться нормальные значения внутридуоденального pH за счет нейтрализующего действия слюны, ощелачивания в антральном отделе желудка, наличия механизма периодической межпищеварительной панкреатической секреции [11]. Ацидификация ДПК закономерно приводит к секреции S-клетками секретина в кровь, вероятно, в нормальных (или повышенных) концентрациях. При этом длительная ацидификация будет приводить к пролонгированию секреции секретина. Поскольку слизистая оболочка ДПК у больных ХП с экзокринной недостаточностью характеризуется нормальным содержанием S-клеток, можно предполагать, что синтез и секреция секретина также сохранены [12]. Таким образом, площадь под кривой концентрация/время для секретина должна быть повышена как минимум в постпрандиальном периоде. Уровень pH в ДПК является важнейшим регулятором экспрессии S-клетками секретина и экзокринной панкреатической секреции; 4,5 — это пороговая величина pH в ДПК, при которой выделение секретина в кровь энтероцитами минимально. При значениях pH ниже этой величины секретин-рилизинг-пептид (возможно, и фосфолипаза A2 [13]) стимулирует секрецию секретина в кровь [14].

За более длительный период времени химус все же получает нужное количество ферментов ПЖ и гидролиз нутриентов совершается в полной мере, однако это происходит за счет развития дуоденостаза. Дуоденостаз, в свою очередь, неизбежно приводит к дуоденальной гипертензии. Если же у пациента имеет место умеренная или тяжелая

внешнесекреторная недостаточность ПЖ, то дуоденостаз и дуоденальная гипертензия становятся более выраженными и уже не могут быть компенсированы собственными возможностями панкреатической секреции — пациенту требуется назначение ферментных препаратов [15]. Очевидно, что при длительном дуоденостазе страдает слизистая оболочка ДПК, уменьшается продукция секретина и холецистокинина этой слизистой оболочкой, что приводит к еще более выраженному снижению панкреатической секреции [16, 17].

Дуоденальная гипертензия вначале является компенсированной, то есть скрытой, затем трансформируется в изолированную, когда повышенное давление в просвете ДПК компенсируется растяжением ее стенок и не распространяется через привратник в желудок. Однако при переходе дуоденальной гипертензии во вторую — субкомпенсированную — стадию повышенное давление в ДПК «ищет выхода» и «сбрасывается в желудок». Результатом этого «сброса» является рефлюкс-гастрит. Следующим этапом сброса повышенного давления в просвете желудка и ДПК является развитие гастроэзофагеального или дуоденогастроэзофагеального рефлюксов. Таким образом, при панкреатической недостаточности формируется своеобразная вторичная или симптоматическая ГЭРБ. Возможен «сброс» повышенного давления из ДПК не только в желудок и пищевод, но и через фатеров сосок в холедох и вирсунгов проток. Дуоденобилиарный и дуоденопанкреатический рефлюксы чрезвычайно опасны из-за формирования лизолецитина при контакте дуоденального содержимого с лецитином желчи, а также по причине активации энтерокиназой панкреатических ферментов внутри ПЖ.

Возможен и обратный ход событий, когда у пациента имеет место первичная ГЭРБ. Как известно, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, то есть, как правило, сопровождается повышенной желудочной секрецией. При этом происходит закисление просвета не только пищевода, но и ДПК [18]. Результатом является избыточная секретинотворная стимуляция ПЖ, то есть ее постоянное «подстегивание», которое рано или поздно приводит к так называемому «реактивному», а затем и к полноценному ХП [15, 19].

Кроме того, закисление дуоденального просвета само по себе способствует преципитации желчных кислот, а значит, мешает реализации действия панкреатической липазы (липаза может полноценно гидро-

лизовать жиры только совместно с желчными кислотами) [15, 20]. Это механизм формирования вторичной (гастрогенной) панкреатической недостаточности из-за повышенной желудочной секреции. Закисление просвета ДПК, особенно если это сочетается с инфекцией *Helicobacter pylori*, вызывает дуоденит, в состав которого входит и отек фатерова соска, то есть папиллит. Папиллит — угроза для ПЖ, так как при наличии отека фатерова соска легко нарушается отток панкреатического секрета [21]. Это еще один патогенетический путь для формирования ХП и следующей за ним панкреатической недостаточности. Далее у пациента развивается уже упомянутый дуоденостаз и вступает в действие вышеописанный механизм развития вторичной ГЭРБ [20, 22, 23].

Следует учесть и еще одно звено замкнутого патогенетического кольца связи между ХП и кислотозависимыми заболеваниями. При выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ХП снижается продукция панкреатических бикарбонатов, что в свою очередь приводит к усугублению закисления дуоденального просвета и усилению следующих за этим механизмов, провоцирующих увеличение выраженности ХП.

Безусловно, лечение сочетания ХП и ГЭРБ требует назначения двух принципиальных препаратов: антисекреторного и ферментного. Антисекреторный препарат будет «бить» одновременно по нескольким звеньям патогенеза сочетанной патологии. Ферментный препарат обязательно должен быть как высокоактивным, так и иметь надежную кислотоустойчивую оболочку либо содержать кислотоустойчивые ферменты, чтобы они не «сгорели» в условиях повышенной желудочной секреции.

В нашем исследовании в качестве антисекреторного препарата, который мы использовали у наших пациентов, был выбран пантопразол. Безусловно, для лечения ГЭРБ следует применять именно ингибиторы протонной помпы (ИПП), а не блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. Только ИПП обеспечивают выполнение правила Бэлла, согласно которому для заживления язв и эрозий при лечении ГЭРБ внутрипищеводное pH большую часть суток должно поддерживаться на уровне > 4 [24].

Потенциал лекарственных взаимодействий пантопразола гораздо более узок, чем у других представителей группы ИПП [25]. Более 50 клинических исследований показали, что пантопразол не взаимодействует с антацидными препаратами, антипиринном, кофеином,

оральными контрацептивами, этанолом, глибенкламидом, левотироксинам, метопрололом, пироксикамом, теofilлином, амоксициллином, кларитромицином, диклофенаком, напроксеном, диазепамом, карбамазепином, дигоксином, нифедипином, варфарином, циклоспорином, такролимусом и др., что позволяет использовать его в комплексном лечении пептических язв различного генеза [26, 27].

Пантопразол, в отличие от омепразола, не аккумулируется в организме после приема повторных доз [28, 29]. Так, после внутривенного введения пантопразола в дозе 30 мг/сут в течение 5 дней показатели его фармакокинетики оказались сравнимыми с таковыми, полученными после однократного внутривенного введения препарата. При этом было установлено, что площадь под кривой концентрация/время (AUC) составила 5,35 мг × ч/л, максимальная концентрация в плазме крови — 5,26 мг/л, а период полувыведения ($T_{1/2}$) — 1,11 часа [30]. При фармакокинетических исследованиях пантопразола при пероральном приеме в дозах от 10 до 80 мг и внутривенном введении в дозе 240 мг его содержание в сыворотке/плазме крови имело линейный характер [31]. Эти свойства существенно отличают пантопразол (Контролок) от омепразола, при внутривенном введении которого с повышением дозы в том же диапазоне AUC изменялась непропорционально, а $T_{1/2}$ увеличивался уже после однократного внутривенного введения. Пантопразол связывается не только с цистеином-813, но и с цистеином-822. Это обеспечивает устойчивость связи блокирования помпы, длительность и необратимость ингибирования продукции соляной кислоты [32].

Как уже было указано выше, для лечения сочетания ХП и ГЭРБ необходим ферментный препарат с достаточной активностью ферментов и имеющий высокую устойчивость этих ферментов к действию соляной кислоты. Этим требованиям, безусловно, отвечают капсулированные панкреатины [33].

Цель нашего исследования заключалась в том, чтобы оценить эффективность оригинального пантопразола и панкреатина в лечении больных ХП в сочетании с ГЭРБ и ожирением.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 83 больных с ХП в стадии обострения в сочетании с ГЭРБ и ожи-

рением. Ожирение подтверждалось повышением индекса массы тела. Ожирение I степени диагностировано у 52 (62,7%) пациентов, II степени — у 31 (37,3%) больного. НОМА-индекс (НОмеостазис Model Assessment) у обследованных больных был в пределах нормы. У 28 (33,7%) больных выявлены эрозии и/или язва слизистой оболочки пищевода. Возраст больных — от 34 до 62 лет. До и после лечения у больных полуквантитативно оценивали выраженность клинических проявлений заболевания с использованием показателя средней степени тяжести (ССТ) [34]. Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$. Кроме того, при поступлении и при выписке из стационара пациентам проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), определяли показатели фекальной панкреатической эластазы-1, активность альфа-амилазы, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови, дебиты уроамилазы и коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина (базальный дебит — D_1 , через 30 минут — D_2 и K_1 и через 60 минут — D_3 и K_2 — после приема стандартного завтрака), проводили копроскопию и ультразвуковую гистографию ПЖ. При гистографии учитывали показатели L, N (показатель однородности) и K_{gst} (гистографический коэффициент) [15].

Все пациенты получали пантопразол (Контролок, производство компании Nyscomed GmbH, Германия) в дозе 40 мг/сут и капсулированный панкреатин (Креон, производство компании «Эбботт Продактс ГмбХ», Германия) по 25000 ЕД Ph (французские фармакопейные единицы) 3 раза в день, а также гастрокинетики, при необходимости — антибактериальные средства, анальгетики, инфузионную терапию. Контрольную группу составили 30 здоровых человек аналогичного пола и возраста.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association, WMA) (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в Токио, 2004 г.), с Правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, а также эти-

ческой комиссией Львовского национального медицинского университета им. Д.Галицкого (Украина); процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национальных законодательств. Каждый больной подписал «Информированное согласие» на участие в исследованиях.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения боль в животе исчезла у 40 (47,4%) пациентов, уменьшилась у 31 (36,8%) больного, осталась прежней у 10 (13,2%) и усилилась у 2 (2,6%) больных. ССТ абдоминальной боли перед выпиской из стационара составила 1,26. Отдельно мы проанализировали те случаи, когда после проведенного лечения в специализированном стационаре боли в животе усиливались. У всех таких пациентов причиной усиления болевого синдрома было нарушение диеты или прием алкоголя. Устойчивость результатов терапии составила 97,4%. Диспептические явления, в том числе изжога, исчезли у 44 (52,6%) пациентов, уменьшились у 33 (39,5%) больных, остались прежними у 4 (5,3%) и усилились у 2 (2,6%) больных. ССТ диспептических проявлений после стационарного лечения у больных составила 1,09. ССТ астенических проявлений после лечения у больных составила 0,40. ССТ пальпаторной болезненности в проекции ПЖ после лечения составила 1,32. Частота стула у больных основной группы к моменту выписки из клиники составила $2,3 \pm 0,4$ раза в сутки. ССТ клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных после лечения составила 1,24. Что касается проявлений эндокринной недостаточности ПЖ, то их ССТ после стационарного лечения не изменилась, так как зависела от правильности подбора сахароснижающих препаратов.

При поступлении пациентов в стационар стеатореи, по данным копроскопии, не было ни у одного больного. Это связано с тем, что стеаторея является признаком тяжелой панкреатической недостаточности, при которой больные, как правило, имеют пониженную массу тела. Мы же обследовали больных с ожирением. Амилорея до лечения была выявлена у 18 (21,1%) больных, а после лечения сохранялась только у 2 (2,6%) больных.

Средний показатель фекальной панкреатической эластазы-1 до лечения составил $172,3 \pm 11,4$ мкг/г, а после лечения — $203,5 \pm 10,2$ мкг/г ($p < 0,05$). Таким образом, лечение пантопразолом и панкреатином способствовало суще-

ственному улучшению внешнесекреторной функции ПЖ. Подобное влияние на функциональное состояние ПЖ объясняется тем, что пантопразол эффективно создает «функциональный покой» ПЖ, что обеспечивает выраженное улучшение панкреатической секреции. Следует отметить, что повышение показателя фекальной эластазы-1 в обеих группах больных происходило у больных с легкой панкреатической недостаточностью, тогда как при наличии умеренной недостаточности улучшение показателя мы не наблюдали. Вероятно, достоверное улучшение этой функции под влиянием лечения возможно только у больных с легким снижением внешнесекреторной функции ПЖ.

Динамика активности панкреатических ферментов в крови и моче пациентов была следующей — показатели альфа-амилазы крови и мочи у больных до лечения не имели достоверного отличия от аналогичных показателей у практически здоровых людей, что достаточно характерно для ХП. Очевидно, что под влиянием лечения достоверного снижения исходно нормальных показателей альфа-амилазы не происходило. Активность панкреатоспецифического фермента — Р-изоамилазы — до лечения была повышена и в крови, и в моче больных. Под влиянием терапии с включением пантопразола и панкреатина активность Р-изоамилазы крови и мочи пациентов статистически значимо снизилась ($p < 0,05$). Активность липазы крови пациентов под влиянием лечения также существенно уменьшалась ($p < 0,05$). Активность липазы крови у больных, получавших омепразол и панкреатин, осталась существенно более высокой по сравнению со здоровыми людьми и после лечения ($p < 0,05$).

D_1 у больных до лечения не имел существенных отличий от данных практически здоровых; в процессе терапии этот показатель достоверно не изменялся. Что касается дебитов уроамилазы и коэффициента индукции панкреозимина после приема стандартного завтрака, то они у пациентов до лечения были повышены по сравнению с нормой. У обследованных больных были выявлены косвенные признаки нарушения оттока панкреатического секрета. Это выражалось в том, что показатель D_3 был больше, чем D_2 , а K_2 — больше, чем K_1 . Под влиянием основного варианта лечения удалось добиться достоверного уменьшения D_2 , D_3 , K_1 и K_2 , однако неправильные соотношения между ними сохранялись. После лечения D_2 и K_1 у больных статистически значимо не отличались, а D_3 и K_2 сохра-

няли существенное отличие от показателей в контрольной группе. Эти результаты свидетельствуют о том, что пантопразол эффективно создает «функциональный покой» ПЖ, устраняя феномен «уклонения» ферментов в кровь. Однако комбинация пантопразола и панкреатина не приводила к нормализации оттока панкреатического секрета, и в результате удерживались неправильные соотношения между D_2 и D_3 , K_1 и K_2 , а также значительное повышение D_3 и K_2 .

Выраженная эффективность лечения больных ХП с использованием пантопразола объясняется выраженным подавлением желудочной секреции у пациентов с сочетанной патологией. При проведении суточного рН-мониторирования оказалось, что к концу первых суток терапии при применении пантопразола уровень $pH > 4,0$ в желудке пациентов удерживался 765 ± 54 мин, причем среднее значение уровня рН в желудке больных к концу первых суток лечения составило $4,10 \pm 0,40$. Через 15 суток терапии $pH > 4,0$ в желудке больных удерживалась в течение 1049 ± 98 мин, а среднее значение уровня рН в желудке пациентов к концу лечения составило $4,92 \pm 1,15$ ($p > 0,05$).

По результатам ФЭГДС после окончания лечения в клинике оказалось, что частота значительного улучшения или исчезновения проявлений эзофагита у пациентов составила 89,5% (у 74 больных).

Данная терапия не способствовала статистически значимому снижению показателя L ультразвуковой гистогаммы ПЖ. Повышение этого показателя свидетельствует об увеличении плотности паренхимы органа, обычно за счет фиброза [22]. В связи с этим за период лечения в клинике существенно снизить показатель не удалось. Под влиянием лечения у больных достоверно снизились и нормализовались N и K_{gst} , тогда как D_3 и K_2 существенно не уменьшились и остались статистически значимо выше, чем у здоровых людей.

Выводы

1. ХП является кислотозависимым заболеванием, так как эффективность его лечения мала без дополнительного ингибирования кислотопродукции в желудке.
2. ХП и ГЭРБ патогенетически связаны между собой, особенно у больных с ожирением.
3. Назначение блокаторов желудочной секреции прерывает один из опосредованных механизмов стимуляции панкреатической секреции за счет уменьшения за кислесения ДПК.
4. Применение пантопразола в качестве антисекреторного средства безопасно

и уменьшает эндогенную недостаточность панкреатических ферментов и повышает эффективность заместительной ферментной терапии.

5. Пантопразол существенно подавляет феномен «уклонения» панкреатических ферментов в кровь, однако не устраняет затруднение оттока панкреатического секрета при ХП в сочетании с ГЭРБ на фоне ожирения.
6. Перспективы исследования состоят в дополнении терапии больных с ХП, ГЭРБ и ожирением препаратами, влияющими на тонус сфинктера Одди и улучшающими отток панкреатического секрета. ■

Литература

1. Філіпов Ю.О., Скурда І.Ю., Петручук Л.М. Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України // Гастроентерологія. Дніпропетровськ, 2007. Вип. 38. С. 3—15.
2. Сергієні О.В., Паніна С.С., Войтчук Т.Г. Та ін. Епідеміологічні аспекти та причини інвалідності внаслідок хронічного гепатиту // Гастроентерологія: Респ. міжвід. зб. Дніпропетровськ, 2007. Вип. 38. С. 26—32.
3. Ілатов А.В., Сергієні О.В., Войтчук Т.Г. Епідеміологія інвалідності внаслідок хвороб органів травлення в Україні // Гастроентерологія. Дніпропетровськ, 2004. Вип. 35. С. 21—27.
4. Денисова Т.П., Тюльтева Л.А. Клинико-эпидемиологические аспекты течения острого панкреатита в последнем десятилетии XX века // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90. № 6. С. 897—900.
5. Маев И.В., Казюлин, Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит: (Алгоритм диагностики и лечебной тактики). Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов: Учебное пособие // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. 38 с.
6. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons/Ed. J. E. Dominguez-Munoz. Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005. 535 p.
7. Винник Ю.С., Перьянова О.В., Якимов С.В., Теплякова О.В., Степанова А.И., Осипова Н.П., Рогов М.Г. Роль патогенной микрофлоры в развитии гнойного панкреатита / Здоровье в Сибири: сборник статей. Красноярск. 2000. С. 103.
8. Pande H., Thuluvath P.J. Antisecretory vs. antiprotease drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: The evidence-based medicine derived from a metaanalysis study // Journal of Gastroenterology, 38 (4), 361—364.
9. Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Росс. мед. журнал. 2005. Т. 13, № 26. С. 1706—1712.
10. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хрониче-

- ского панкреатита // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2005. № 6. С. 35–41.
11. Geus W.P., Eddes E.H., Gielkens H.A. et al. Post-prandial intragastric and duodenal acidity are increased in patients with chronic pancreatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 13. P. 937–943.
 12. Hauge T., Persson J., Sjolund K. Neuropeptides in the duodenal mucosa of chronic alcoholic heavy drinkers // Alcohol Alcohol. 2001. Vol. 36. P. 213–218.
 13. Li J.P., Chang T.M., Wagner D. et al. Pancreatic phospholipase A2 from the small intestine is a secretin-releasing factor in rats // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001. Vol. 281. G. 526–532.
 14. Konturek S.J., Pepera J., Zabielski K. et al. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control // J. Physiol. Pharmacol. 2003. Vol. 54. P. 293–317.
 15. Губергриц Н.Б., Баринаева Н.Е., Беляев В.В. и др. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита // Мед. визуализация. 2002. № 1. С. 48–58.
 16. Буторова Л.И. Синдром дуоденальной гипертензии. В кн.: Двенадцатиперстная кишка в норме и патологии: Современное состояние проблемы и клинические перспективы. М.: Б. и., 2005. С. 17–30.
 17. Маев И.В. Нарушение пищеварительной функции при патологии двенадцатиперстной кишки. В кн.: Двенадцатиперстная кишка в норме и патологии: Современное состояние проблемы и клинические перспективы. М.: Б. и., 2005. С. 35–41.
 18. Modlin I. M., Sachs G. Acid related diseases: Biology and treatment. Philadelphia et al.: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 522 с.
 19. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J. E. Dominguez-Munoz. Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005. 535 p.
 20. Быков В.А., Демина Н.Б., Катаева Н.Н. и др. Ферментные препараты, применяемые при недостаточности процессов пищеварения // Хим.-фарм. журн. 2000. Т. 34, № 3. С. 3–7.
 21. Маларчук В.И., Пауткин Ю.Ф., Плавунцов Н.Ф. Заболевания большого дуоденального сосочка. М.: Камерон, 2004. 168 с.
 22. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000. 416 с.
 23. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005. 504 с.
 24. Bell N.J., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease // Digestion. 1992. Vol. 51, Suppl 1. P. 59–67.
 25. Яковенко Э.Л., Яковенко А.В., Агафонова И.А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии // Фарматека. 2008. № 13. С. 62–67.
 26. Pan W.J. et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between lansoprazole or pantoprazole and theophylline // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14 (3). P. 345–352.
 27. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors // Drug Safety. 2006. Vol. 29 (9). P. 769–784.
 28. Andersson T., Cederberg C., Heggelund A. The pharmacokinetics of single and repeated oncedaily dose of 10, 20 and 40 mg omeprazole as enteric coated granules // Drug Invest. 1991. 3. P. 45–52.
 29. Scott, Dunn C.J., Mallarkey G. et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders in US // Drugs. 2002. 62 (7). P. 1091–1018.
 30. Huber R., Hartmann M., Bliesath H. et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man // Int J Clin Pharmacol Ther. 1996. 34 (5). P. 185–194.
 31. Bliesath H., Huber R., Hartmann M. et al. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H⁺/K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration // Int J Clin Pharmacol Ther. 1994. 32 (1). P. 44–50.
 32. Andersson T., Cederberg C., Regardh C.G. et al. Pharmacokinetics of various single intravenous and oral doses of omeprazole // Eur J Clin Pharmacol. 1990. 39 (2). P. 195–197.
 33. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency. 1. ed. Bremen: UNI-MED, 2007. 71 p.
 34. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакита Е.К., 2006. 214 с.

15-й Международный Славяно-Балтийский научный форум

13–15 мая
2013 года



Санкт-Петербург – Гастро-2013

В программе:

- 15-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
- 13-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
- 12-я Всероссийская научная конференция «Клиническое и функциональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики и БАД к пище в практике врача» (совместно с НИИ питания РАМН, ГбС. НИИ ОЧБ ФМБА России, Московским НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН и НИИ экспериментальной медицины РАМН)
- V 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

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

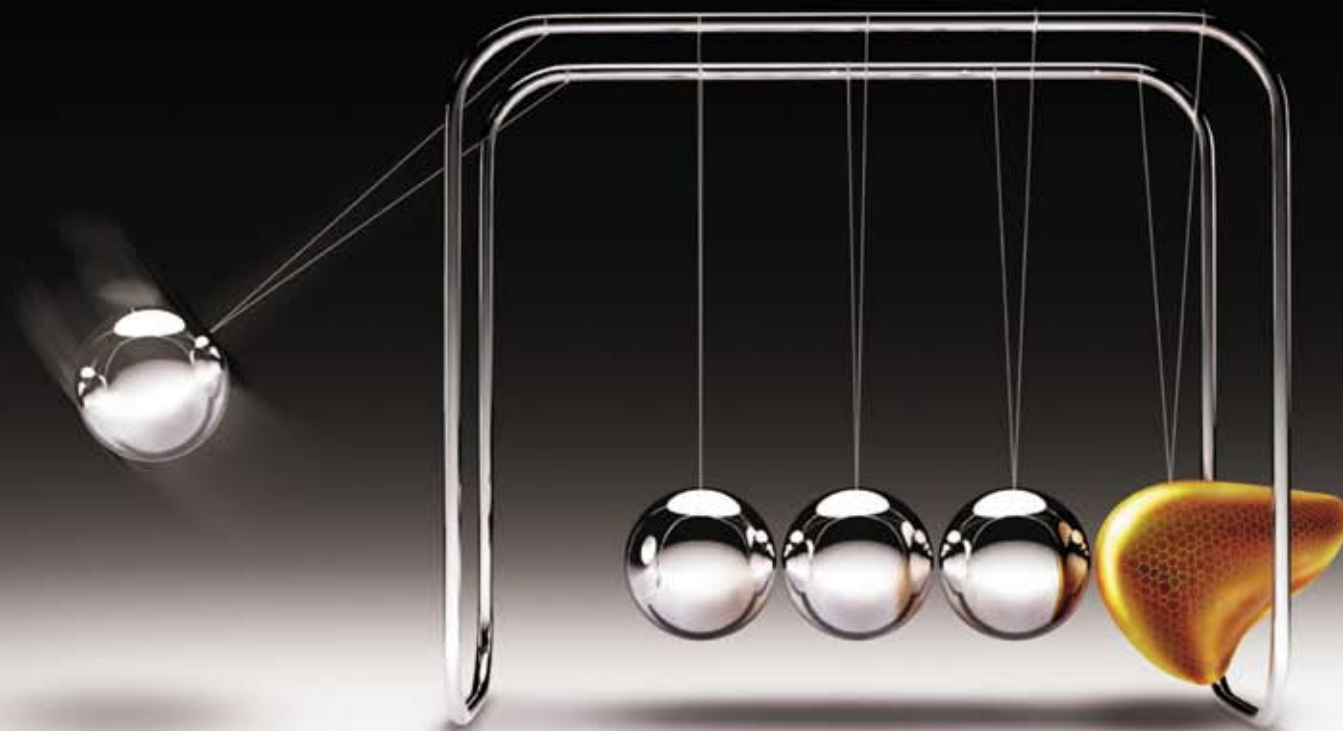
www.gastroforum.ru
info@gastroforum.ru
gastroforum@list.ru
+7 (812) 499-44-40

реклама



ПЕЧЕНЬ

МОЖЕТ БЫТЬ ПОД УДАРОМ*



Эссенциале® форте Н



**Действие подтверждено
клиническими исследованиями^{4,5}**



Рег. номер ПН011496/01-10.08.10, RU.PCH.12.11.02

*Печень может не заявить о себе вплоть до проявления серьезных проблем.

¹ Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643–659.
² Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. РМЖ. 2011; 28: 1717–21. ³ Инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н П №011496/01. ⁴ Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K.J., Johannes K.J. Randomised placebo-controlled double blind trial on "essential" phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. Med. Chir. Digest. 1988; 17: 61–85. ⁵ Du Q. Treatment of 52 cases with hepatic dysfunctional fatty liver with Essentiale®. Chin J Gastro Hepa 2004; 13.

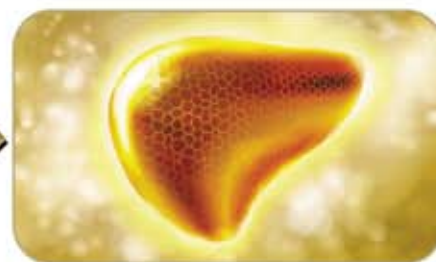
Нарушения обмена веществ и множество заболеваний могут оказать негативное влияние на состояние печени². Не забывайте о печени, проводя обследования и назначая терапию пациентам.



При болезнях печени всегда имеется повреждение оболочек печеночных клеток и их органелл. Эссенциальные фосфолипиды являются основными элементами структуры оболочки клеток и клеточных органелл. Они представляют собой материал для восстановления клеточных мембран.

Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® форте Н, превосходят эндогенные фосфолипиды по активности за счет более высокого содержания в них полиненасыщенных жирных кислот. Встраивание этих высокоэнергетических молекул в поврежденные участки клеточных мембран гепатоцитов восстанавливает целостность печеночных клеток, способствует их регенерации.

В экспериментальных исследованиях было доказано, что эссенциальные фосфолипиды оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов и белков, на дезинтоксикационную функцию печени, на восстановление и сохранение клеточной структуры печени, что препятствует формированию соединительной ткани в печени и способствует естественному восстановлению клеток печени^{1,3}.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационный номер и дата: П N 011496/01-10.08.10.
Торговое название: Эссенциале® форте Н. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** в 1 капсуле содержится: активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-sn-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гепатопротекторное средство. **Код АТХ:** A05C. **Показания к применению.** Хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дегенерация печени различной этиологии, алкогольный гепатит, токсические поражения печени, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. **Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость препарата. Детский возраст — до 12 лет. **Способ применения и дозы.** По 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограниченна. **Побочное действие:** желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Эссенциале® форте Н назначается в составе комплексной терапии.

Влияние наследственных факторов на формирование осложнений при хроническом панкреатите

Л. В. Винокурова, доктор медицинских наук

И. С. Шулятьев, кандидат медицинских наук

М. А. Агафонов

Е. А. Дубцова, доктор медицинских наук

В. Н. Дроздов, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Дементьева

ГУ ЦНИИ гастроэнтерологии ДЗ Москвы, Москва

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, алкогольный панкреатит, билиарный панкреатит, идиопатический панкреатит, наследственные факторы, SPINK1, PRSS1, CFTR, внешнесекреторная недостаточность, ингибиторы протонной помпы, ферментные препараты.

Хронический панкреатит (ХП) — сложная проблема клинической терапии и хирургии. Несмотря на прогресс, достигнутый к настоящему времени в диагностике и лечении ХП, это заболевание по-прежнему приводит к тяжелым осложнениям и в ряде случаев заканчивается летально.

К основным этиологическим причинам формирования ХП относятся употребление алкоголя и желчнокаменная болезнь [1]. Однако следует отметить, что ХП формируется лишь у 10% больных, злоупотребляющих алкоголем [2]. В то же время ХП может развиваться у больных и без участия видимых провоцирующих факторов — это так называемый идиопатический панкреатит, который составляет 10–30% от всех случаев ХП [3]. Одним из признанных факторов риска возникновения ХП являются генетические мутации, приводящие к ферментопатиям, которые являются причиной хронического рецидивирующего воспаления.

Основными мутациями в генах, приводящими к формированию ХП, являются ген муковисцидоза (CFTR — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ген катионного трипсиногена (PRSS1) и панкреатический секреторный ингибитор трипсина (SPINK1) [4].

Описаны и другие мутации в генах, оказывающие влияние на состояние поджелудочной железы (ПЖ): отвечающие за синтез альфа-1-антитрипсина [5], обмен железа (наследственный гемохроматоз) [6], синтез алкогольдегидрогеназы. Мутации в генах, таких как PPARG, отвечающих за углеводный и липидный обмен, могут влиять на формирование сахарного диабета при ХП [4].

Встречаемость генов, влияющих на формирование ХП, в разных странах различна и составляет от 2% популяции. В группе больных ХП встречаемость мутаций в данных генах составляет 13–37%. Исследования, направленные на уточнение роли наследственных факторов ХП, являются актуальными во всем мире. В Европе создается регистр наследственного панкреатита и рака ПЖ [4].

Материалы и методы исследования

В ЦНИИ гастроэнтерологии за период с 2011 по 2012 гг. было обследовано 150 человек с патологией ПЖ (105 мужчин и 45 женщин). Средний возраст больных составил $48 \pm 12,4$ года. В группу вошли 75 пациентов с алкогольным панкреатитом (АП), 41 — с идиопатическим, 17 больных билиарным панкреатитом, 2 пациента с аутоиммунным панкреатитом, 7 больных, прооперированных по поводу рака ПЖ, и 8 пациентов, оперированных по поводу муцинозной цистаденомы ПЖ, у этих больных диа-

гноз был подтвержден гистологически в операционном материале.

Диагноз ХП был установлен на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, а также данных ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ). Всем больным было проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием полимеразной цепной реакции в генах SPINK1 (мутация N34S), PRSS1 (мутация R122H) и CFTR (мутации del508 и Gly542Ter) (НПО «Литех», Россия).

Результаты и их обсуждение

В результате обследования пациенты были разбиты на группы: больные ХП и пациенты с другими заболеваниями ПЖ (рак и муцинозная цистаденома).

Более половины от общего числа пациентов составили больные алкогольным панкреатитом (55,5%), вторым по распространенности диагностируется идиопатический ХП (30,4%), на третьем месте по частоте выявления находится билиарный панкреатит (12,6%), в группу вошли также 2 женщины с аутоиммунным панкреатитом (1,5%) (табл. 1).

В наших исследованиях выделено два варианта клинических проявлений ХП. Первый вариант — внезапное начало в виде тяжелого приступа, нередко протекающего как острый панкреатит. Этот вариант с острым началом клинических проявлений был выявлен у 21% всех больных ХП. Эту группу

преимущественно составляли больные с АП (55,5%). Минимальный период злоупотребления алкоголем, предшествовавший первому приступу панкреатита, — 2 года, максимальный — 40 лет.

Второй вариант начальных клинических проявлений заболевания, наблюдавшийся у 79% больных, характеризовался тупыми болями и чувством дискомфорта в подложечной области и диспепсическими проявлениями в течение нескольких месяцев или лет. Эту группу составляли преимущественно больные билиарным и идиопатическим панкреатитом. Постепенное развитие фиброзных и склеротических изменений с течением времени приводит к тому, что основными клиническими проявлениями становятся признаки функциональной недостаточности ПЖ.

Для АП чаще характерен несколько другой тип течения, а именно, за стадией ранних проявлений часто возникает острый приступ болей в верхней половине живота, с развитием нередко геморрагического или жирового некроза. С возникновением первого острого приступа болей в верхней половине живота заболевание вступает в стадию развернутой клинической картины, характерной особенностью которой являются рецидивы тяжелых приступов обострения панкреатита. Обострения протекают как острый панкреатит и чередуются с периодами полной или неполной клинической ремиссии. Стадия рецидивов характерна для АП [7]. Продолжительность стадии рецидивов у пациентов была различна и зависела от степени утраты функциональной ткани ПЖ в результате панкреонекроза или постепенного замещения воспаленной ткани фиброзной. ХП представляет собой прогрессирующее длительное заболевание с повторяющимися обострениями хронического воспаления, развитием склероза и фиброза, что приводит к замещению секретирующего эпителия соединительной тканью и снижению внешнесекреторной функции ПЖ.

В тех случаях, когда у пациентов не развивалось осложнений, с годами приступы становились слабее и наступал период относительной стабилизации с неяркими клиническими проявлениями. Такой вариант выявлен у 12% больных АП. Однако для АП наиболее характерна клиническая картина с тяжелыми приступами в начале заболевания, с формированием осложнений в 95,4% случаев. Это типичный вариант течения АП. Отсутствие рецидивов выявлено только у 5 больных (4,6%), что

Таблица 1
Характеристика больных хроническим панкреатитом с учетом осложнений (n = 135)

Характеристика пациентов	Хронический панкреатит			
	Алкогольный	Идиопатический	Билиарный	Аутоиммунный
Количество, чел.	75	41	17	2
М./ж., абс.	68/7	30/11	7/10	0/2
Возраст, лет	44 ± 9,6	48 ± 14	54 ± 8,5	56
Кисты, абс. (%)	30 (40%)	16 (39,0%)	2 (11,7%)	0
Кальцинаты, абс. (%)	37 (49,3%)	7 (17,0%)	1 (5,9%)	0
Панкреонекроз, абс. (%)	37 (49,3%)	6 (14,6%)	10 (58,8%)	0
Выполнена панкреатодуоденальная резекция, абс. (%)	18 (24%)	21 (51,2%)	0	0
Сахарный диабет, абс. (%)	23 (30,6%)	9 (21,9%)	5 (29,4%)	1 (50%)

Примечание: n — общее число пациентов.

Таблица 2
Мутации, выявленные у больных ХП в зависимости от этиологии заболевания

Этиология заболевания	Общее (n = 150)	Кол-во больных, чел.			
		С мутациями в генах, абс. (%)			
		CFTR (n = 3)	PRSS1 R122H (n = 32)	SPINK1 N34S (n = 18)	PRSS + SPNK1 (n = 5)
Алкогольный панкреатит	75	1 (1,3%)	16 (21,3%)	6 (8%)	3 (4%)
Идиопатический панкреатит	41	0	9 (21,9%)	6 (14,6%)	2 (4,9%)
Билиарный панкреатит	17	1 (5,8%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	0
Рак ПЖ	7	1 (14,2%)	1 (14,2%)	1 (14,2%)	0
Муцинозная цистаденома ПЖ	8	0	3 (37,5%)	1 (12,5%)	0
Аутоиммунный панкреатит	2	0	0	1	0

Примечание: n — общее число пациентов.

Таблица 3
Частота мутаций в генах PRSS1 R122H и SPINK1 N34S при осложненном течении хронического панкреатита (n = 119)

Осложнения	Количество пациентов с мутациями в генах, чел., абс. (%)			
	CFTR	PRSS1 R122H	SPINK1 N34S	PRSS + SPNK1
Кисты (n = 32)	0	7 (21,8%)	0	3 (12,5%)
Кальцинаты (n = 24)	0	4 (16,6%)	3 (12,5%)	0
Кисты + кальцинаты (n = 21)	0	3 (14,2%)	1 (4,7%)	1 (4,7%)
Панкреонекроз (n = 42)	0	5 (11,9%)	6 (14,2%)	0

Примечание: n — общее число пациентов.

позволило отнести эти случаи к атипичному варианту течения ХП.

Для АП характерна высокая частота осложнений [8–10]. Они были выявлены в более чем половине случаев. Высокая вероятность осложненного течения заболевания наблюдается и у пациентов с идиопатическим ХП (табл. 1). Сахарный диабет формируется у этих больных независимо от этиологии заболевания. Стадия осложнений может наступить уже после первого тяжелого приступа ХП, но и ей может предшествовать серия рецидивов в течение нескольких лет. Типичными для АП являются следующие осложнения: псевдотуморозный панкреатит, формирование кальциноза и кист (табл. 1).

Появление осложнений меняет клиническую картину заболевания и требует разного лечения (консервативного или хирургического).

Необходимо отметить, что на стадии поздних осложнений наиболее выражены нарушения функций ПЖ, которые проявляются поносами, похуданием, сахарным диабетом. Развивается последняя стадия ХП — декомпенсированная недостаточность внешне- и внутрисекреторной функции ПЖ, когда к имеющейся клинической картине присоединяются, а затем выходят на первый план стеаторея и сахарный диабет.

При анализе влияния наследственных факторов на ХП выявлено

(табл. 2), что наличие мутаций в генах PRSS1 и SPINK1 влияет на формирование алкогольного и идиопатического панкреатита. Кроме того, выявлена высокая их встречаемость при муцинозной цистаденоме, данный факт требует дальнейших исследований. Из 7 больных с раком ПЖ мутации в генах были выявлены у 3, однако все мутации у этих больных не совпадали.

Самая высокая частота осложнений, как было отмечено ранее, наблюдается при АП. Осложнения ХП различны по своему генезу, что обусловлено временем их появления. Кисты, псевдокисты, тромбоз селезеночной вены, экссудативный плеврит, асцит относятся к ранним осложнениям, а сахарный диабет, кальциноз ПЖ и псевдотуморозный панкреатит — к поздним.

Псевдокисты, как правило, являются результатом некроза ПЖ при обострении панкреатита. Они могут появляться уже после первого тяжелого приступа. Причиной возникновения первого приступа ХП является не только злоупотребление алкоголем. Одной из частых причин является желчнокаменная болезнь. У одного и того же больного часто встречаются несколько осложнений (табл. 3).

У 2 больных, у которых были выявлены мутации в гене CFTR, отмечалось неосложненное течение заболевания. Наиболее часто кисты формируются у больных с мутацией в гене PRSS1, а также в комбинации с мутацией в гене SPINK1 N34S.

Появление осложнений существенно отражалось на течении болезни, изменяло характер и степень выраженности клинических проявлений. Во многих случаях появление осложнений меняет тактику лечения больных.

Изучение естественного течения ХП свидетельствует о том, что многочисленные клинические формы этого заболевания по существу являются стадиями его развития:

- 1) стадия ранних клинических проявлений;
- 2) стадия рецидивов;
- 3) стадия осложнений;
- 4) стадия декомпенсированной недостаточности функций ПЖ.

Однако не всегда течение заболевания бывает типичным, когда оно проходит все стадии своего развития. Тяжесть и выраженность морфологических изменений, формирующихся при осложненном течении заболевания, может привести к быстрому возникновению панкреатической недостаточности.

Выраженная мальабсорбция — позднее осложнение ХП, что обусловлено боль-

шими адаптивными возможностями ПЖ. Только при уменьшении экзокринной секреции до 5–10% от нормы появляются выраженные стеаторея и креаторея [11].

При декомпенсированном ХП, сопровождающемся выраженной экзокринной недостаточностью и значительными мальдигестией и мальабсорбцией, до подвздошной кишки доходило до 40% питательных веществ по сравнению с 5% нутриентов у здоровых людей (физиологическая мальабсорбция). Основу мальабсорбции составляют уменьшение общей всасывающей поверхности, ускорение моторной активности кишки, ослабление активности ферментов, осуществляющих мембранное пищеварение [9]. Недостаток пищеварительных ферментов приводит к нарушению переваривания и всасывания пищи и развитию, согласно современной международной классификации, синдрома малассимиляции. Причина развития малассимиляции при билиарном панкреатите носит смешанный характер и обусловлена как недостаточной выработкой панкреатических ферментов, так и недостаточной их активацией в связи с билиарной недостаточностью [12].

При ХП широко применяется терапия ферментными препаратами. Выбор ферментного препарата, дозировки, продолжительности курса осуществляется индивидуально, в зависимости от этиологии, тяжести и особенностей течения болезни. На первой стадии заболевания ферментные препараты назначаются курсами с целью коррекции болевого абдоминального синдрома панкреатогенного генеза и симптомов диспепсии, так как экзокринная функция ПЖ как правило сохранена. Может наблюдаться вторичная внешнесекреторная недостаточность, связанная с инактивацией ферментов ПЖ в двенадцатиперстной кишке при снижении pH ниже 4. Высокую эффективность у пациентов с болевой формой хронического панкреатита и умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы продемонстрировала таблетированная форма панкреатина с кишечнорастворимой оболочкой — препарат Мезим® форте 10000. Для преодоления возможной инактивации ферментов забросом кислого содержимого желудка показано назначение ИПП.

На второй, третьей и четвертой стадиях ферментные препараты применяются в качестве заместительной терапии. Доза определяется степенью внешнесекреторной недостаточности. Препарат Мезим® 20000 можно считать препаратом выбора для проведения заместительной терапии внешне-

секреторной недостаточности ПЖ на поздних стадиях течения ХП. Мезим® с активностью 20 000 МЕ способен полностью компенсировать экзокринную функцию ПЖ. При нормальной экзокринной функции доза ферментных препаратов не превышает 60 000 ЕД/сут, при средней степени экзокринной недостаточности показано 100 000 ЕД/сут., при тяжелой — 150 000–200 000 ЕД/сут. При тяжелой недостаточности не всегда удается полностью устранить стеаторею даже с помощью высоких доз препаратов, поэтому критерием адекватно подобранной дозы ферментозаместительной терапии служит увеличение массы тела, уменьшение частоты и объема стула (менее 3 раз в день), уменьшение метеоризма. Подбор доз панкреатических ферментов больным ХП проводится индивидуально. Ферментные препараты при ХП с экзокринной недостаточностью назначаются пожизненно. ■

Литература

1. Yamaguchi K. How to define patients at high risk for pancreatic cancer // *Pancreatol.* 2011; 11, Suppl. 2: 3–6.
2. Nitsche C., Simon P., Weiss F. U. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Dig. Dis.* 2011; 29 (2): 235–242.
3. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L., Smolarz B. The Prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic // *Chronic Pancreatitis Dig. Dis. Sci.* 2011. March; 56 (3): 894–901.
4. Tonsi A. F., Bacchion M., Crippa S., Malleo G., Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21 st century: The state of the art // *World J Gastroenterol.* 2009, June 28; 15 (24): 2945–2959.
5. Srimanjari Kavutharapu, Balakrishna Nagalla, Vidyasagar Abbagani, Shravan K. Porika, Jyothy Akka, Pratibha Nallari, Venkateshwari Ananthapur. Role of Proteases and Antiprotease in the Etiology of Chronic Pancreatitis // *Saudi J Gastroenterol.* 2012, Nov-Dec; 18 (6): 364–368.
6. Jansen P. L., Thien T., Lamers C. B., Yap S. H., Reekers P., Strijk S. Exocrine pancreatic insufficiency and idiopathic haemochromatosis // *Postgrad Med J.* 1984, Oct; 60 (708): 675–678.
7. Садоков В. А. Клиническое течение алкогольного панкреатита // *Тер. архив.* 2003. № 3. С. 45–48.
8. Emmrich J., Weber I., Nausch M. et al. Immunohistochemical characterization of the Pancreatic Cellular Infiltrate in Normal Pancreas, Chronic Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma // *Digestion.* 1998. Vol. 59. P. 1972–1980.
9. Lacer P. et al. The different courses of chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* 1994. № 107. P. 1481–1487.
10. Owyang C., Matthew J., DiMagno. Chronic pancreatitis // *Textbook of gastroenterology*/Ed. Tadataka Yamada — Oxford: wiley-blackwell, 2009. Vol. 2. P. 1811–1852.
11. Осипенко М. Ф., Вежина Ю. Ю. Диагностика экзокринной недостаточности поджелудочной железы и подходы к ее коррекции // *Медицинский журнал «Фарматека».* 2008, № 13.
12. Скворцов В. В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // *Гепатология.* 2003. № 3. С. 7–13.

Мезим® 20000

панкреатин



**Разумное решение
сохраняет здоровое
пищеварение**

НОВИНКА!
20 000 ЕД липазы

Экономические преимущества

		Стоимость терапии 1 день, руб.*	
Клинический вариант ХП	Дозировка по липазе	Мезим 10000/ Мезим 20000	капсулированный микрогранулированный панкреатин в аналогичной дозировке
- Внешнесекреторная недостаточность легкой степени**; - Болевой синдром легкой и средней степени	10 000 ЕД 1 таб. 3 раза в день	33,7	44,2 – 49,8
	20 000 ЕД 1 таб. 3 раза в день	48,4	78,4 – 98,9
- Внешнесекреторная недостаточность средней и тяжелой степени; - Болевой синдром тяжелой степени	20 000 ЕД 2 таб. 3 раза в день	96,9	156,7 – 197,8

На правах рекламы

mez.mod.утв в печать 7.02.2013

* Государственный реестр предельных отпускных розничных цен на лекарственные средства, относящихся к перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (включая НДС), по состоянию на 21.01.2013 г. www.gris.rosminzdrav.ru

** Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Справочник поликлинического врача. Полиферментные препараты в лечении хронического панкреатита: клинко-патогенетические аспекты противоболевой и заместительной терапии. №1 2008 с.32-37

Полная информация по препарату содержится в инструкции о применении.
Товар сертифицирован

123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-0100. Факс: (495) 785-0101
e-mail: info@berlin-chemie.ru



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике

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

М. В. Борщ**

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

Е. Н. Баранова*

*ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово,

**МБЛПУ Городская клиническая больница № 1, Новокузнецк,

***Кузбасский областной гепатологический центр МБУЗ ГКБ № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово

Ключевые слова: микробный пейзаж желудочно-кишечного тракта, синдром избыточной бактериальной контаминации, мальабсорбция, дисбактериоз, дыхательные водородные тесты, лактулоза, деконтаминация кишечника, пробиотики, пребиотики.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека в норме «проживают» от 300 до 500 различных видов бактерий. Микробный пейзаж проксимальных и дистальных отделов тонкой кишки значительно различается. Так, если в верхних отделах тонкой кишки количество микроорганизмов составляет примерно 10^2 колониеобразующих единиц/мл (КОЕ/мл), то ближе к толстой кишке их уже насчитывается 10^9 КОЕ/мл. Кроме того, в проксимальных отделах тонкой кишки наиболее распространены являются грамположительные аэробные виды бактерий, в то время как грамотрицательные анаэробные бактерии чаще локализуются в дистальных отделах. У здоровых людей нормальная микрофлора кишечника поддерживается следующими основными физиологическими механизмами: уровень pH в желудке, активность секреторной функции поджелудочной железы и холерез, моторика тонкой кишки и структурная целостность ЖКТ. Нарушение любого из этих защитных механизмов может привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) [1].

К наиболее важным этиологическим факторам СИБР относятся следующие [2]:

- нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные и опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);
- последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонкотолстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);
- заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстройствами — гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишках (хронические запоры, в том числе у больных диабетом);

- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в том числе связанные с ахлогидрией различного происхождения (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы), с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит), с патологией желчевыводящих путей (желчно-каменная болезнь, хронический холецистит);
- энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые интолерантности);
- длительный пищевой дисбаланс;
- хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;
- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);
- местные и системные иммунные нарушения — лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;
- антибиотикотерапия;
- стрессы различного происхождения;
- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов.

Кроме того, негативное влияние на микробный пейзаж кишечника оказывают различные диеты для похудения и «чистки» с применением объемных клизм, особенно гидроколонотерапия, которая имеет определенную популярность, но настойчиво не рекомендуется гастроэнтерологами всего мира, так как грубо нарушает микробные биотопы.

При СИБР не только увеличивается количество микроорганизмов, но и меняется спектр микрофлоры — происходит его сдвиг в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме почти стерильна, у остальных — имеет низкую плотность заселения бактериями, которая увеличивается по мере приближения к ободочной кишке и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, анаэробы рода бактероидов и др. [3].

Симптомы СИБР (метеоризм, вздутие живота, абдоминальная боль или дискомфорт, диарея, утомляемость, слабость, похудание) не характеризуются специфичностью, они отражают степень распространенности воспаления слизистой оболочки кишки, «наслаиваются» на проявления основного заболевания, являющегося причиной развития СИБР. Более тяжелые симптомы, включая мальабсорбцию, дефицит нутриентов и расстройство метаболизма костной ткани, указывают на осложнения СИБР. Неспецифичность этих симптомов часто бывает причиной диагностических ошибок и требует дифференциального диагноза с синдромом раздраженной кишки, непереносимостью лактозы или фруктозы.

Для характеристики СИБР необходимо не только определение абсолютного количества бактерий, но и их видовое типирование, которое определяет проявление признаков и симптомов заболевания. Если преобладает избыточный рост бактерий, метаболизирующих желчные соли в неконъюгированные или нерастворимые соединения, то развивается клиническая картина мальабсорбции жира или диарея, вызванная желчными кислотами. Деконъюгированные желчные кислоты могут оказывать токсический повреждающий эффект на энтероциты, что нарушает не только ассимиляцию жиров, но и углеводов и белков. При избыточном росте бактерий, которые преимущественно метаболизируют углеводы в короткоцепочечные жирные кислоты и газ, в клинической картине преобладают вздутия живота без диареи, поскольку образующиеся продукты метаболизма могут абсорбироваться.

Верификацию избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводят с помощью прямого и непрямых методов диагностики данного синдрома. «Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры, для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с немедленным посевом аспирата на питательную среду. Однако избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкого кишечника, находящиеся вне пределов досягаемости инструментария [4].

Посев кала, использующийся в нашей стране как метод оценки микробного биоценоза кишечника, в случае СИБР малоинформативен, так как даже при максимальном приближении к правилам проведения микробиологических исследований может дать представление о микробном составе лишь 12–15 типизируемых видов бактерий дистального отдела толстой кишки [5]. К тому же, если учесть, что основная нормофлора кишечника — анаэробы, а пациент собирает и несет свои фекалии до бактериологической лаборатории в присутствии обычного воздуха, в состав которого входит кислород, то большая часть этих бактерий погибает, зато очень быстро размножается патогенная аэробная флора. Что вырастет при посеве такого содержимого? Остается только гадать, но этот посев вряд ли будет иметь отношение даже к микробному пейзажу прямой кишки. Исследования кала информативны для поиска инфекционных возбудителей или глистной инвазии, но не для диагностики СИБР.

Помимо посева микрофлоры тонкой кишки, для установления избыточного бактериального роста применимы другие методы, основанные на изучении концентрации индикана, продуцируемого индолположительными микроорганизмами, фенола и паракрезола, являющихся метаболитами аэробных (в меньшей степени) и анаэробных (в большей степени) микроорганизмов, а также способ диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов, в том числе кишечника, основанный на определении короткоцепочечных (монокарбоновых) жирных кислот (КЦЖК), являющихся мета-

болитами в основном анаэробных родов микроорганизмов, методом газожидкостного хроматографического анализа [6].

К непрямым методам диагностики СИБР относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры. Это ^{14}C - или ^{13}C -глюкохولاتный, ^{14}C -D- или ^{13}C -D-кислотный дыхательные тесты, для выполнения которых необходимы изотопы и специализированная лаборатория, а также водородные дыхательные тесты с лактулозой, глюкозой, лактозой и другими сахарами.

Альтернативным методом являются водородные дыхательные тесты, наиболее часто применяемые для диагностики СИБР. Это простые, информативные и неинвазивные методы, которые были разработаны около 25 лет назад для диагностики различных заболеваний пищеварительного канала, в первую очередь для определения мальабсорбции углеводов и избыточного бактериального роста в тонкой кишке. В настоящее время во всем мире данный диагностический метод быстро внедряется в клиническую практику. Некоторые методологические аспекты отдельных водородных тестов все еще не стандартизированы, поэтому изучение эффективности существующих и разработка и/или усовершенствование новых тестов во всем мире продолжается [7].

В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методов проведения водородных дыхательных тестов при заболеваниях пищеварительного канала [8]. Метод дешев, прост, однако многие практикующие врачи не только не знают основных положений консенсуса, но и до сих пор вообще не знакомы с этим тестом, не знают его диагностических возможностей, определенных ограничений и недостатков [9].

Содержание водорода в самом нижнем слое атмосферы — тропосфере — составляет 0,575 миллионных долей (м.д.), содержание же его в выдыхаемом воздухе здорового человека 20–30 м.д. и более (исключение составляют некоторые люди, кишечная микрофлора которых продуцирует больше метана, чем водорода, небольшая часть населения продуцирует еще не определенные газы, являясь неотвечниками для водородных тестов). Усиление выделения водорода встречается в том случае, когда часть поглощенных углеводов и протеинов не всасывается или не переваривается слизистой оболочкой тонкого кишечника и используется бактериальными колониями толстого кишечника для брожения с выделением водорода. Часть этого водорода всасывается слизистой оболочкой кишечника в кровь и транспортируется в легкие, где выделяется с выдыхаемым воздухом. Таким образом, при нарушении всасывания или избыточном бактериальном росте в тонком кишечнике поглощенные углеводы (глюкоза, фруктоза, лактулоза, галактоза, ксилоза, лактоза и т. д.) или вещества, схожие с углеводами по молекулярной структуре (сорбитол, ксилит, маннитол и т. д.), вызывают увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе. Если газы не утилизируются бактериями, они абсорбируются, а затем выделяются с дыханием или во время опорожнения кишечника. В частности, водород может быстро всасываться в кровь и выделяться легкими, что является логичным обоснованием водородного дыхательного теста, широко используемого для определения мальабсорбции углеводов. Абсорбированный H_2 практически полностью удаляется из крови за один пассаж через легкие, таким образом, уровень экскреции водорода должен быть эквивалентен его абсорбции в кишечнике. Около 14–20% H_2 , высвобождаемого в толстой кишке, экскретируется через легкие. Таким образом, concentra-

ция водорода в выдыхаемом воздухе может быть мерой его кишечной продукции [10, 11].

Водородный тест применяется для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Этот показатель находится в прямой зависимости от концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натошак. У больных с заболеваниями кишечника, протекающими с хронической рецидивирующей диареей и бактериальным обсеменением тонкой кишки, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе значительно превышает 15 м. д. При бактериальном обсеменении тонкой кишки «пик» нарастания концентрации водорода в выдыхаемом воздухе появляется гораздо раньше. Данный тест характеризуется следующими преимуществами:

- неограниченным доступом к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника);
- хорошей корреляцией между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими;
- четким разграничением метаболической активности бактерий и их хозяина.

При помощи водородных дыхательных тестов можно диагностировать широкий спектр нарушений работы ЖКТ:

- увеличение времени транзита углеводов по желудочно-кишечному тракту;
- синдром избыточного бактериального роста;
- мальабсорбция или мальдигестия некоторых углеводов;
- непереносимость лактулозы, сахарозы, лактозы.

Лактулоза является искусственным синтетическим дисахаридом, состоящим из фруктозы и галактозы. В организме человека не существует фермента, способного разложить ее на моносахариды. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе при водородном дыхательном тесте с лактулозой может соответствовать разным типам графиков:

- нормальный — в тонком кишечнике лактулоза не разлагается, при достижении толстого кишечника она подвергается брожению с выделением водорода, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом;
- патологический — при избыточном бактериальном росте лактулоза подвергается брожению уже в тонком кишечнике, концентрация водорода достигает максимума раньше.

Тест с лактулозой является наиболее распространенным неинвазивным тестом для определения времени кишечного транзита различных углеводов. После базового выдоха обследуемым предлагается выпить раствор лактулозы в небольшом (50–150 мл) количестве воды: детям до 6 мес — 3,34 г (5 мл), детям старше 6 мес — 6,68 г (10 мл), взрослым — 10 г (15 мл). Непосредственную регистрацию измерений производит обученная медсестра, заключение дает гастроэнтеролог, клиническую оценку и лечение проводит врач, направивший пациента на обследование. Диагностическим считается повышение концентрации водорода свыше 15 м. д. Ранний пик концентрации H_2 говорит о синдроме избыточного бактериального роста, задержка роста концентрации H_2 указывает на удлинение времени кишечного транзита. Проводится тест в течение 2,5–4 часов, пациент делает выдохи в трубку прибора или специальный, герметически закрывающийся пакет определенного объема, через каждые 15–30 минут, в зависимости от фазы исследования. Для точности теста необходимо, чтобы продукция водорода из неабсорбированного углевода тестовой пищи бактериями толстой кишки приводила к четко различимому повышению водород-

ного сигнала в выдыхаемом воздухе. На основании результатов исследований целесообразно воздерживаться от приема пищи в ночь перед обследованием. Кроме того, изменять выделение водорода с выдыхаемым воздухом может курение, поэтому пациентам запрещается курить до и во время прохождения теста [12].

Мы имеем пятилетний опыт работы с дыхательными водородными тестами с использованием в практике прибора Gastrolyzer 2. В данной статье приводятся несколько интересных клинических примеров из нашей практики. Всем пациентам кроме дыхательных водородных тестов с лактулозой назначались стандартные обследования: кроме общеклинических методов, комплекс методик на выявление целиакии, исследование кала на антиген лямблий, копрограмму, фекальную эластазу-1, компьютерную колоноскопию или ирригоскопию, фиброколоноскопию (по показаниям), психологическое тестирование, кроме того, каждый пациент заполнял опросник Irritable Bowel Syndrom Quality of Life (IBS-QoL), предназначенный для оценки качества жизни пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК) [13].

Пациент А., возраст 60 лет. Жалобы на постоянный кашицеобразный стул частотой до 5–6 раз в день в течение двух лет, периодические боли в животе, вздутие живота, флатуленцию, непереносимость ряда продуктов, похудание на 17 кг за два года, ухудшение самочувствия в последние 3 месяца, необходимость соблюдать строгую диету, включающую рисовую кашу на воде, сухари, крепкий чай и т. п. Обследовался и лечился у инфекциониста с некоторым улучшением, которое не было длительным. По результатам стандартных обследований установлена железодефицитная анемия легкой степени тяжести, снижение показателей магния и кальция в крови. По данным дыхательного водородного теста диагностирована выраженная бактериальная контаминация тонкой кишки (рис. 1, № 1). Назначено лечение — антибиототики, затем курс пребиотиков и пробиотиков, поливитаминов. Через месяц на приеме пациент отмечал значительное улучшение самочувствия, прибавку в весе 5 кг, нормализацию стула. Через 6 месяцев результаты анализов крови и дыхательный водородный тест показали отсутствие патологии (рис. 2, № 1).

Пациентка У., возраст 72 года. Жалобы на тошноту, горечь во рту по утрам, чередование запоров и поносов, периодические боли в животе натошак и через некоторое время после приема пищи, вздутие живота. Похудела на 15 кг за последние 3 года, соблюдает строгую диету с исключением жирной, жареной и молочной пищи и т. п. По результатам исследования выявлены амилорея и стеаторея по копрограмме, содержание фекальной эластазы-1 — 50 мкг/г кала, выраженная гипомоторная дисфункция желчного пузыря. Данные дыхательного водородного теста в норме (рис. 1, № 2). Назначена схема лечения хронического панкреатита и билиарной недостаточности с хорошим клиническим эффектом в динамике.

Пациентка А., возраст 42 года. Жалобы на чередование запоров и поносов, нервозность, слабость, повышенную утомляемость. Неоднократно лечилась по поводу «дисбактериоза» без эффекта. Стандартные исследования без патологии. По данным дыхательного теста (рис. 1, № 3) можно предположить снижение скорости транзита по тонкой кишке, снижение уровня нормофлоры в толстой кишке. По данным психологического тестирования — соматоформное тревожное расстройство в рамках СРК, средней степени тяжести. Назначено лечение психотропными препаратами, пребиотиками и пробиотиками. В динамике через 6 месяцев отмечено

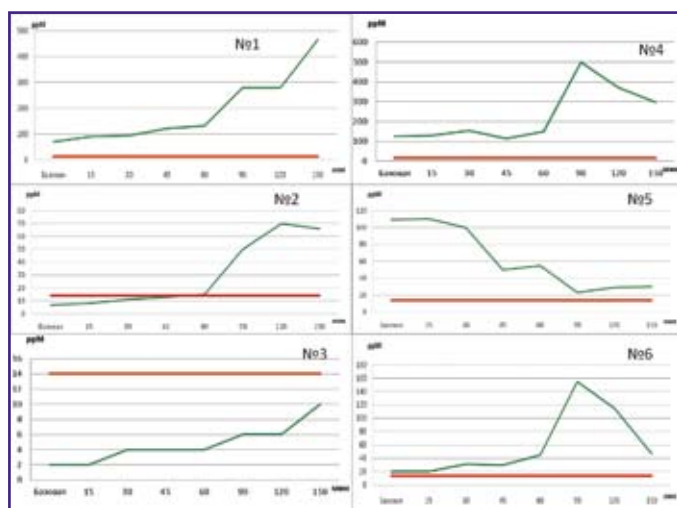


Рис. 1. Результаты дыхательных водородных тестов до лечения



Рис. 2. Результаты дыхательных водородных тестов в динамике после лечения. На фото — проведение дыхательного теста

стабилен. По результатам дыхательного теста выявлен СИБР (рис. 1, № 5). По психологическим опросникам выявлено соматоформное депрессивное расстройство в рамках СРК, ассоциированного с СИБР, тяжелой степени. Назначено лечение антибиотиками, пребиотиками, пробиотиками, антидепрессантами. После курса лечения СИБР у пациента клинически отмечено улучшение (рис. 2, № 5), но болевой синдром до конца не купирован, пациент продолжает прием антидепрессантов.

Пациентка М., возраст 37 лет. Жалобы на периодический кашицеобразный стул с детства, плохую переносимость молочных продуктов, последние три года кашицеобразный стул стал постоянным с частотой 4–8 раз в сутки, похудела на 8 кг, индекс массы тела составил 17,2 кг/м². Стандартные исследования выявили целиакию, железодефицитную анемию легкой степени тяжести, по данным водородного дыхательного теста установлен СИБР (рис. 1, № 6). Назначено лечение, предусматривающее аглютеновую диету, прием антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков, поливитаминов с комплексом основных микроэлементов. В динамике отмечено улучшение — прибавка в весе 3 кг, частота кашицеобразного стула сократилась до 2–3 раз в сутки. Результаты дыхательного водородного теста соответствуют норме (рис. 2, № 6).

Водородные дыхательные тесты на сегодняшний день рассматривают как информативные методы диагностики определенных физиологических и патологических процессов, таких как мальабсорбция углеводов (лактоза, фруктоза, сорбитол), СИБР, а также определение времени ороекального транзита. Ввиду неинвазивности и относительной дешевизны во многих случаях они являются диагностическими тестами первой линии обследования. Значение водородных дыхательных тестов и клинические показания для их проведения в гастроэнтерологической практике постоянно уточняются и расширяются. Практические врачи должны знать о преимуществах и недостатках этих методов обследования и широко применять их при лечении больных.

Следует отметить, что проблема терапии избыточной бактериальной контаминации не столь актуальна, как ее диагностика. Лечение пациентов с синдромом избыточного бактериального роста заключается в устранении избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки, восстановлении микробиоценоза кишечника, нормализации кишечного пищеварения. Параллельно проводится симптоматическое лечение, направленное на ликвидацию или уменьшение выраженности основных симптомов заболевания.

Многими авторами рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, эффективных против анаэробных бактерий, — рифаксимина (внутри по 400–600 мг 2 раза в сутки), тетрациклина (внутри по 0,25 г 4 раза в сутки), ампициллина (внутри по 0,5 г 4 раза в сутки), метронидазола (внутри по 500 мг 3 раза в сутки), ципрофлоксацина (внутри по 500 мг 2 раза в день), норфлоксацина (внутри по 800 мг в сутки), ванкомицина (внутри по 125 мг 4 раза в день) [2, 3, 14]. Иногда требуется проведение повторных курсов продолжительностью от 7 до 14 дней. В нашей практике чаще всего мы используем рифаксимин в дозе по 400 мг 2 раза в сутки, часто для значительного улучшения самочувствия и для нормализации показателей дыхательного водородного теста бывает достаточно одного курса лечения. Если болевой синдром и кишечная диспепсия сохраняются при нормализации показателей дыхательного водородного теста, то данная симптоматика рассматривается как проявление СРК. При анализе данных, накопленных нами за 5 лет,

частота ассоциации СРК и СИБР выявлена более чем у 60% пациентов.

После курса антибактериальной терапии мы назначаем про- и пребиотики, например, Линекс® (производства компании Sandoz Pharma, Швейцария) — пробиотический препарат, отвечающий современным требованиям. В состав его входят *L. acidophilus*, *B. infantis*, *Ent. faecium*, содержание которых составляет не менее 10^7 микробных тел. Микроорганизмы, входящие в состав препарата, заключены в капсулу, которая раскрывается в желудке. Вследствие высокой кислотоустойчивости всех компонентов препарата бактерии не разрушаются в желудке и препарат способен оказывать пробиотическое действие на всех уровнях желудочно-кишечного тракта. Входящие в состав препарата Линекс® микробы устойчивы к большинству антибиотиков, что позволяет использовать препарат на фоне антибактериальной терапии. Резистентность полученных штаммов сохраняется при повторной инокуляции в течение 30 поколений и *in vivo*. В исследованиях препарата Линекс® показано, что переноса резистентности к другим микроорганизмам не происходит [14]. При необходимости Линекс® можно применять одновременно с антибактериальными и химиотерапевтическими средствами.

Выбор пробиотика для эмпирической коррекции микробного пейзажа кишечника — довольно сложная задача, поскольку многие препараты оказываются неэффективными. Возможно, это связано с быстрой гибелью вводимых штаммов из-за высокой агрессивности иммунной системы по отношению к собственной микрофлоре. Многие проблемы коррекции дисбактериоза кишечника могут быть разрешены путем разработки и внедрения принципиально новых препаратов — микробных метаболитов. Первым представителем этой группы стал Хилак® форте (производство Ratiopharm ГмбХ, Германия). Строго говоря, эти средства не относятся ни к пробиотикам, ни к пребиотикам. Тем не менее, их условно можно называть метаболитными пробиотиками, поскольку в их состав входят продукты жизнедеятельности нормальных симбионтов. В препарате содержится стерильный концентрат продуктов обмена сахаролитических (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* и *Streptococcus faecalis*) и протеолитических (*E. coli*) представителей индигенной микрофлоры, КЦЖК. Дополнительно в состав Хилака® форте входят биосинтетические молочная, фосфорная и лимонная кислоты, сорбат калия, сбалансированный комплекс буферных солей (кислый фосфорнокислый натрий и калий) и ряд аминокислот. Биологическая активность 1 мл препарата Хилак® форте соответствует активности примерно 100 млрд живых микроорганизмов [15].

На фоне ускоренного развития нормальных симбионтов кишечника под действием препарата нормализуется естественный синтез витаминов группы В и К. Содержащиеся в Хилаке форте КЦЖК обеспечивают восстановление поврежденной микрофлоры кишечника при инфекционных заболеваниях ЖКТ, стимулируют регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки, восстанавливают нарушенный водно-электролитный баланс в просвете кишки [16].

Опубликованы работы, посвященные использованию препарата Хилак® форте в практической медицине как в России, так и за рубежом [17–21]. В результате исследований эффективности препарата было установлено, что его свойства пребиотика направлены не только на оптимизацию функционального состояния кишечника, но и участвуют в регуляции важных гомеостатических механизмов на уровне макроорга-

низма. В 2003 г. независимым экспертным комитетом препарату Хилак® форте была присуждена премия «Платиновая унция» [22]. Данный препарат реализует свое положительное влияние на физиологические функции макроорганизма в результате модуляции иммунных реакций, изменения функции макрофагов и продукции цитокинов, а также активации иммунной системы, связанной со слизистыми оболочками. Нормализуя водно-электролитный баланс и pH в просвете кишечника, Хилак® форте является мягким регулятором моторной функции толстой кишки, способствует быстрому восстановлению биоценоза кишечника через нормализацию нормальной микрофлоры — бифидо- и лактобактерий, стимулирует синтез эпителиальных клеток кишечной стенки кишечника. Благодаря тому, что Хилак® форте содержит биосинтетическую молочную кислоту и ее буферные соли, препарат нормализует кислотность в пищеварительном тракте независимо от состояния секреторной функции желудка. Молочная кислота создает условия, неблагоприятные для патогенных микроорганизмов [23].

Хилак® форте показан при самых разнообразных состояниях, сопровождающихся нарушением микробного баланса: нарушениях мальдигестии и мальабсорбции различного происхождения, нарушении перистальтической активности кишечника, в периоде выздоровления после острых инфекционных энтероколитов и т. д. Назначение Хилака® форте целесообразно во время лечения антибиотиками и некоторое время после их отмены для профилактики нарушений в составе кишечной микрофлоры. Хилак® форте характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Противопоказаний к назначению препарата и побочных действий не выявлено, его можно назначать не только взрослым, но и детям грудного возраста. Хилак® форте рекомендуется принимать внутрь до или во время еды, разбавив небольшим количеством жидкости (вода не должна иметь щелочную реакцию!). Начальная доза для взрослых составляет по 40–60 капель 3 раза в день; для детей — по 20–40 капель 3 раза в день; для детей грудного возраста — по 15–30 капель 3 раза в день. По мере клинического улучшения доза может быть уменьшена наполовину. Хилак® форте нельзя принимать в одно время с антацидными препаратами и адсорбентами, поскольку антациды нейтрализуют, а адсорбенты снижают биодоступность кислот, входящих в состав препарата [14].

В качестве пребиотика длительного применения (до 6 месяцев) можно использовать лактулозу (препарат Дюфалак, производитель Эбботт Биолоджикалз, Нидерланды) в пребиотической дозе 5–10 мл в день. Лактулоза является классическим активным пребиотиком, или бифидус-фактором, уникальным углеводом, присутствующим в женском молоке. В кишечнике лактулоза становится идеальным питательным субстратом для сахаролитических бактерий (бифидо- и лактобактерий).

Таким образом, для диагностики СИБР у пациентов целесообразно назначать дыхательные водородные тесты с лактулозой, глюкозой, лактозой и другими сахарами наряду с другими стандартными методами обследования. Для коррекции СИБР, помимо селективной деконтаминации патогенной и условно-патогенной микрофлоры (при необходимости), очень важно восстановить нормальный микробный пейзаж кишечника с использованием пребиотиков и пробиотиков, в том числе и метаболитных пробиотиков. ■

Литература

1. Плотникова Е. Ю., Краснова М. В., Баранова Е. Н., Шамрай М. А., Борщ М. В. Дыхательные водородные тесты в диагностике синдрома избыточного бак-

- териального роста. В кн.: Диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта по выдыхаемому воздуху. Сборник научных статей III международно-го конкурса научно-исследовательских работ. СПб, 2012. С. 64–70.
2. Korpasova M., Bures J., Cyrany J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / World J Gastroenterol. 2010. 16 (24). P. 2978–2990.
 3. Маев И. В., Самсонов А. А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Consilium Medicum. 2007. № 7. С. 45–56.
 4. Singh, V. V., Toskes, P. P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // Curr Treat Options Gastroenterol. 2004. 7 (1). P. 19–28.
 5. Василенко В. В. Дисбактериоз — синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. № 6. С. 10–13.
 6. Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // Поликлиника. 2009. № 2. С. 38–40.
 7. Передерий В. Г., Ткач С. М., Сизенко А. К., Швеиц О. В. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии // Сучасна гастроэнтерология. 2010. № 4 (54). С. 26–33.
 8. Gasbarrini A., Corazza G. R., Gasbarrini G., Montalto M. 1 st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009, Mar 30. 29 (suppl. 1). P. 1–49.
 9. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. 2009. № 2. С. 8–16.
 10. Levitt M. D., Bond J. H. Jr. Volume, composition, and source of intestinal gas // Gastroenterology. 1970. 59. P. 921–929.
 11. Levitt M. D., Donaldson R. M. Use of respiratory hydrogen (H2) excretion to detect carbohydrate malabsorption // J. Lab. Clin. Med. 1970. 75. P. 937–945.
 12. Perman J. A., Modler S. Glycoproteins as for production of hydrogen and methane by colonic bacterial flora // Gastroenterology. 1982. 83. P. 388–393.
 13. Patrick D. L., Drossman D. A., Frederick I. O., DiCesare J., Puder K. L. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure // Dig. Dis. Sci. 1998. Feb. 43 (2). P. 400–411.
 14. Шульпекова Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея // РМЖ. 2007. Т. 15. № 6. С. 1–6.
 15. Бондаренко В. М., Боев Б. В., Лыкова Е. А. и соавт. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 1. С. 66–70.
 16. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2011. С. 919–920.
 17. Лобзин Ю. В., Макарова В. Г., Корвякова Е. Р., Захаренко С. М. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Рук-во для врачей. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2003. 256 с.
 18. Collins M. D., Gibson G. R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am J Clin Nutr. 1999. 69 (5). P. 1052–1057.
 19. Максимов И. К. Нарушение микробиоценоза на фоне полихимиотерапии у больных опухолевыми заболеваниями системы крови: новые методы диагностики и коррекции // Фарматека. 2004. № 13. С. 79–84.
 20. Грачева Н. М., Леонтьева Н. И., Щербаков И. Т., Партин О. С. Хилак форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза кишечника // Consilium medicum. Гастроэнтерология (Приложение). 2004. № 6 (1). С. 18–21.
 21. Hrusovska F., Blaharikova Z., Ondrisova M., Michalickova J. Hylak forte drops in the treatment of atopic eczema in children // Cesk Pediatr. 1993. 48 (2). P. 94–96.
 22. Урсова Н. И., Римарчук Г. В., Савицкая К. И. Хилак форте: новое направление в коррекции дисбактериоза кишечника у детей // Фарматека. 2005. № 2 (98). С. 33–35.
 23. Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Полякова С. И. Применение пробиотиков врачами общей практики // Справочник поликлинического врача. 2007. Т. 4. № 6. С. 45–49.

Хилак форте

для нормализации
микрофлоры кишечника



Хилак форте

С первого дня приема антибиотиков

Хилак форте

- Способствует восстановлению нормальной микрофлоры кишечника
- Нормализует естественный синтез витаминов группы В и К
- Стимулирует регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки
- Содержит короткоцепочечные летучие жирные кислоты

С Хилаком форте кишечнику комфортно!



За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
 Россия, 119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
 Тел. +7 495 6442234 | Факс +7 495 6442235 | www.teva.ru
 Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
 ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm
 Реклама

Опыт применения адеметионина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение

Н. В. Бабанина

ГБУЗ Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗ Москвы, Москва

Ключевые слова: химиотерапия, коррекция гепатотоксичности, адеметионин.

Проблема онкологических заболеваний очень актуальна для современного общества. Статистика говорит о том, что за последние 100 лет по уровню заболеваемости и смертности онкопатология переместилась с 10-го места на 2-е, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы. Кроме того, по прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний во всем мире возрастет в 2 раза за период с 1999 по 2020 гг.: с 10 до 20 млн новых случаев заболеваний и с 6 до 12 млн регистрируемых смертей. В современной терапии онкологических больных ведущее место занимает химиотерапия. Химиотерапия — это метод лечения злокачественных новообразований с помощью цитотоксических лекарственных веществ. Полихимиотерапия (ПХТ) является наиболее распространенным подходом. Она может применяться в качестве единственного метода лечения или в комбинации с другими методами — хирургическим и лучевым. В случае комбинированного лечения химиотерапия может как предшествовать другим методам, так и завершать лечение.

Достижения современной химиотерапии позволили добиться успехов в излечении многих злокачественных новообразований, ранее считавшихся фатальными. Повышение эффективности лечения достигнуто благодаря интенсификации режимов химиотерапии. Однако негативной стороной ПХТ являются побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств, обусловленные низкой селективностью

большинства цитостатиков, что служит серьезным ограничением в достижении максимального лечебного действия.

Противоопухолевая терапия уничтожает опухолевые клетки, но одновременно повреждает и нормальные быстроделющиеся клетки, к которым относятся костный мозг, слизистая оболочка полости рта и желудочно-кишечного тракта, волосные фолликулы и т.д. Возникновение побочных эффектов при проведении химиотерапии у онкологических больных связано со спецификой противоопухолевого эффекта препаратов, их низкой избирательностью, а также необходимостью поддерживать достаточно высокую терапевтическую дозу. Выраженность побочных эффектов зависит от типа препарата, его общей и суммарной дозы, а также длительности химиотерапии.

Учитывая роль печени в метаболизме химических веществ, можно утверждать, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызывали бы повреждения печени. Средства противоопухолевой химиотерапии занимают лидирующие позиции по частоте и тяжести вызываемых ими гепатотоксических реакций. Тем не менее, установить причинно-следственную связь между применением определенного препарата и изменениями печени часто бывает трудно, особенно у онкологических больных, получающих различные лекарственные средства (ЛС). Критериями такой связи может служить хронологическая зависимость (появление симптомов через 5–90 дней после первого приема препарата), однако наблюдается и отсроченная реакция печени на прием ЛС у онкологических больных, получающих противоопухолевое лечение. В целом диагноз «лекарственное поражение печени» обоснован, если в связи с приемом ЛС выявляется повышение активности аланинамино-

трансферазы (АЛТ) или уровня прямого билирубина (более 2 норм) либо одновременное повышение уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина (более 2 норм хотя бы для одного из этих показателей). Большое значение для профилактики серьезных гепатотоксических реакций имеют регулярный контроль активности аминотрансфераз и своевременная отмена препарата при нарушении печеночных проб.

С целью унификации в настоящее время используются критерии гепатотоксичности (ГТ) Национального института изучения рака США (табл. 1).

Вследствие поражения печени тормозятся все ее функции, а особенно детоксикационная. Цитостатики блокируют функцию детоксикации и регенерации клеток, а это способствует накоплению лекарственного средства и усилению повреждающего действия на печень.

В связи с этим разработка и использование в клинической практике лекарственных средств, которые уменьшают токсичность цитостатиков на организм без снижения их противоопухолевого эффекта, являются актуальной проблемой современной онкологии.

Для лечения и профилактики гепатотоксических реакций широко используют гепатопротекторы.

На базе отделения паллиативного лечения поликлиники Московской городской онкологической больницы № 62 было проведено клиническое наблюдение, цель которого состояла в изучении эффективности и переносимости препарата Гептор у онкологических больных, получающих ПХТ с целью профилактики серьезных гепатотоксических реакций.

Гептор — препарат адеметионина, который представляет собой природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Адеметионин участвует в трех жизненно важных био-



Алгоритм ВОССТАНОВЛЕНИЯ

- Гепатопротектор с прямым антитоксическим и комплексным восстанавливающим действием на клетки печени
- Уникальное поливалентное действие, сочетающее нейропротективный и антидепрессивный эффект
- Уверенная защита от внутрипеченочного холестаза
- Терапевтически эквивалентен оригинальному препарату

veropharm ○
Гептор

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)
Таблетки 400 мг № 20
Лиофилизат для приготовления раствора 400 мг № 5



Регистрационное удостоверение № ЛСР-001820 — таблетки
Регистрационное удостоверение № ЛСР-006254/10 — лиофилизат

Реклама

Таблица 1

Общие критерии ГТ*

Параметр	Степени ГТ			
	1	2	3	4
ЩФ	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Билирубин	1,5 раза выше нормы	> 1,5–3 раза выше нормы	> 3–10 раз выше нормы	> 10 раз выше нормы
ГГПТ	< 2,5 раз выше нормы	> 2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АСТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АЛТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Гипоальбуминемия	> 3 г/дл	2–3 г/дл	< 2 г/дл	–
Печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Энцефалопатия или кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Реверсивный/ретроградный кровоток	–

Примечание: ГГПТ — гамма-глутамилтрансфераза. * Согласно National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Vers. 2.0. 1999. <http://ctep.info.nih.gov>.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей на фоне терапии препаратом Гептор

Показатель	До лечения	В процессе лечения, дни	
		14-й день	28-й день
АЛТ (до 41 ЕД/л)	70,2 ± 22,7	46,4 ± 13,0	32,8 ± 6,7
АСТ (до 37 ЕД/л)	52,2 ± 14,6	37,3 ± 6,7	33,1 ± 4,5
ГГПТ (до 61 ЕД/л)	82,6 ± 36,6	57,3 ± 18,3	48 ± 29,1
ЩФ (до 104 ЕД/л)	97,57 ± 19,2	89,7 ± 15,2	85,2 ± 16,1
Общий билирубин (до 20,5 мкмоль/л)	19,3 ± 4,9	15,8 ± 2,6	16,1 ± 2,3

химических реакций: трансметилюрования, транссульфурирования и аминопропилирования и таким образом играет важнейшую роль в комплексе метаболических процессов. Адеметионин, являясь донором метильной группы, принимает участие в синтезе фосфатидилхолина — основного структурного компонента клеточной мембраны. Кроме того, адеметионин оказывает антиоксидантное, детоксицирующее действие, ускоряет регенерацию печеночной ткани, замедляет развитие фиброза, а также обладает антидепрессивным действием. Помимо этого, адеметионин играет ключевую роль в метаболизме нуклеиновых кислот и полиаминов и является предшественником глутатиона. Эти процессы существенно страдают при противоопухолевом лечении у онкологических пациентов и требуют введения экзогенного адеметионина.

В наблюдение были включены 41 пациент (22 женщины и 19 мужчин) в возрасте от 45 до 75 лет с морфологически (гистологически и/или цитологически) верифицированным онкодиагнозом, не подлежащие радикальному хирургическому лечению (3-я стадия) или после выполнения циторедуктивной операции, а также больные с отдаленными метастазами (4-я стадия), ранее получавшие химиотерапию и/или лучевую терапию.

При наличии гепатотоксичности перед началом последующего цикла химио-

терапии пациентам назначали Гептор внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней. Пациентам с факторами риска развития ГТ Гептор назначали на весь период химиотерапии.

В качестве критериев эффективности приема препарата оценивали динамику биохимической активности (уровни АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГПТ, билирубин) на 14-й и 28-й день. В процессе наблюдения фиксировались все нежелательные явления.

Результаты

Показатели цитолиза снизились у всех пациентов уже на 14-й день лечения и практически нормализовались к 28-му дню терапии.

У больных с печеночными метастазами ГТ характеризовалась более высокими уровнями аминотрансфераз, чем у пациентов без поражения печени. Однако частота ответа на лечение Гептором (снижение активности печеночных ферментов более чем на 30% по сравнению с исходными уровнями) была одинаковой у больных с метастазами и без них. Полученные данные свидетельствуют о том, что метастазы в печень не влияют на результаты лечения препаратом. Существенных побочных эффектов или аллергических реакций не зарегистрировано.

Выводы

Результаты лечения показали, что применение препарата Гептор нормализует уровень трансаминаз у 100% пациентов с 1-й

степени ГТ за 4 недели без изменения схем химиотерапии. Кроме того, установлена значимая положительная динамика соматических и вегетативных проявлений, а именно: уменьшение тошноты, горечи во рту, зуд кожных покровов, метеоризма.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения препарата Гептор в комплексную фармакотерапию онкологических больных, получающих цитостатики с целью коррекции их гепатотоксичности, что позволит не прерывать химиотерапию и не снижать дозировки цитостатиков. ■

Литература

1. Ostapowicz G., Fontana R., Schiodt F. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // *Ann Intern Med.* 2002; 137: 947–954.
2. Лопаткина Т. Н., Бурневич Э. З. Лекарственные поражения печени. В кн. Мухин Н. А. (ред.) Практическая гепатология. М., 2004. С. 133–136.
3. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // *N Engl J Med.* 2003; 349: 474–485.
4. DeLeve L., Shulman H., McDonald G. Toxic injury to hepatic sinusoid: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) // *Semin Liver Dis.* 2002; 22: 27–42.
5. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. S-Аденозилметионин (Гептрал) в лечении поражения печени, вызванного химиотерапией // *Anticancer Res.* 2003; 23: 5173–5180.
6. Lieber C. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders // *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 1183–1187.
7. Mato J., Corrales F., Lu S. et al. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function // *FASEB J.* 2002; 16: 15–26.
8. Poonawala A. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis, a case control study // *Hepatology.* 2000; 32: 689–692.
9. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1221–1231.
10. Powell E. E., Cooksley W. G., Hanson R. et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // *Hepatology.* 1990; 11: 74–80.
11. Caldwell S. H. et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease // *Hepatology.* 1999; 29: 664–669.

Стероид- и циклофосфамид-резистентный нефротический синдром

Н. В. Чеботарева*, кандидат медицинских наук

Л. С. Приходина**, доктор медицинских наук

Е. М. Шилов***, доктор медицинских наук, профессор

*НИИ уронефрологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,

**ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ,

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

Ключевые слова: стероид-резистентный нефротический синдром, индуцируемая иммуносупрессивная терапия, ингибитор кальцинейрина.

Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) является одним из наиболее тяжелых состояний в нефрологии, что определяется высокой частотой развития хронической почечной недостаточности (ХПН), отмечаемой более чем у 50% пациентов в течение 5–10 лет [1]. По данным международных регистров, СРНС составляет 15–29% в структуре терминальной ХПН у детей, являясь ведущим приобретенным заболеванием почек [2].

Достижение ремиссии СРНС, индуцируемой иммуносупрессивной терапией, является предиктором благоприятного почечного исхода заболевания [3]. Эффективность различных видов иммуносупрессивной терапии СРНС, включая пульсовые внутривенные введения циклофосфамида (ЦФА), циклоспорина А (ЦсА), микофенолата мофетила, по данным различных авторов, варьирует в широких пределах от 33,3% до 70–80% [1, 4–6]. Несмотря на показанное в исследовании ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) отсутствие ответа на терапию с использованием перорального ЦФА у детей со СРНС [7], в ряде работ продемонстрирована эффективность пульсовых внутривенных введений ЦФА у 40–60% больных [4, 8]. Полученные данные требуют подтверждения в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях эффективности пульсовых внутривенных введений ЦФА у детей с СРНС.

Терапия ЦсА сопровождается развитием ремиссии СРНС у большого количества больных (70–80%) и требует проведения более продолжительного курса с мониторингом потенциальной нефротоксичности [9, 10]. Согласно практическим рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), у детей со СРНС в качестве иницилирующей иммуносупрессивной терапии 1-й линии рекомендуется использование ингибитора кальцинейрина — ЦсА в комбинации с низкодозовыми режимами стероидов [11].

В последние годы появились сообщения об успешном использовании другого ингибитора кальцинейрина — такролимуса в лечении СРНС как у детей, так и взрослых пациентов [12–14]. Такролимус представляет собой антибиотик группы макролидов с относительно селективным ингибирующим действием на CD4 фракцию Т-хелперов лимфоцитов. Иммуносупрессивное действие такролимуса заключается во внутриклеточном ингибировании кальцинейрина — регуляторного белка, дефосфорилирующего и активирующего ядерный фактор стимулированных Т-клеток, что приводит к подавлению активации и пролиферации CD4 Т-хелперов лимфоцитов и синтеза цитокина интерлейкина-2. Такролимус ингибирует цитотоксическую клеточную пролиферацию и подавляет активацию NO-синтазы и В-лимфоцитов *in vitro*, а также обладает стероид-потенцирующим эффектом, при этом не повышает уровень трансформирующего ростового фактора (Transforming growth factor beta, TGF-β) — эндогенного промотора фиброгенеза [12, 15].

Исследования реципиентов трансплантатов почки показали, что такролимус обладает более выраженным иммуносупрессивным эффектом и реже оказывает потенциальное нефротоксическое действие по сравнению с ЦсА, что связывают с меньшим влиянием такролимуса на почечную гемодинамику [16–18]. Терапия такролимусом по сравнению с ЦсА реже сопровождалась появлением артериальной гипертензии и дислипидемии, но отмечен повышенный риск развития сахарного диабета [19].

В 1990 году такролимус был впервые применен для лечения СРНС с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) у ребенка [20]. С этого времени в мировой литературе опубликованы результаты нескольких зарубежных одноцентровых исследований эффективности терапии такролимусом, которая способствовала достижению полной ремиссии СРНС у 40–86% детей с гетерогенным составом морфологических вариантов патологии [21–23].

Представляем совместное наблюдение, демонстрирующее эффективность такролимуса у пациента с СРНС, резистентным к иммуносупрессивной терапии ЦФА.

Больной 19 лет, студент, заболел в возрасте 15,5 лет, развился нефротический синдром: отмечены периферические отеки голеней и лица, протеинурия до 2,5 г/сут с микрогематурией (30–40 эритроцитов в поле зрения), альбумин крови — 20 г/л, общий белок крови — 40 г/л, артериальная гипертензия до 180/100 мм рт. ст., креатинин в крови — 98 мкмоль/л. По месту жительства подростку назначен преднизолон в дозе 80 мг/сут, проводилась гипотензивная терапия лозартаном в дозе 100 мг/сут. В связи с отсутствием ответа на лечение преднизолоном в течение 8 недель диагностирован СРНС, и пациент переведен в отделение наследственных и приобретенных болезней почек МНИИ педиатрии и детской хирургии. При морфологическом исследовании почечной ткани, выполненном через 3 месяца от манифестации заболевания, установлен мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При иммуногистохимическом исследовании нефробиоптата обнаружена очаговая фиксация IgG, IgA, IgM и C3 на гломерулярной базальной мембране. Пациенту назначена иммуносупрессивная терапия с внутривенным введением сверхвысоких доз ЦФА из расчета 10–12 мг/кг на введение 1 раз в 3–4 недели до достижения кумулятивной дозы препарата 200 мг/кг (суммарно получил 10 г ЦФА) в сочетании с преднизолоном *per os* 60 мг через день с постепенной отменой стероидов. После окончания курса терапии ЦФА сохранялся нефротический синдром: протеинурия — 2,9 г/сут, альбумин крови — 28 г/л, общий белок крови — 56 г/л, артериальная гипертензия до 160/100 мм рт. ст. (на фоне приема Козаара 100 мг/сут), функции почек в норме (креатинин — 79 мкмоль/л). В связи с сохраняющейся активностью СРНС и отсутствием эффекта терапии ЦФА через 21 месяц от начала заболевания назначен такролимус в дозе 3,5 мг 2 раза в день (из расчета 0,1 мг/кг/сут) под контролем концентрации препарата в крови (до 6,9 нг/мл). Отмечен быстрый положительный эффект: нефротический синдром купирован к концу первого месяца терапии такролимусом, а в течение последующих 9 месяцев достигнута ремиссия гломерулонефрита. С возраста 18 лет пациент наблюдается в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева. Отмечено сохранение клинко-лабораторной ремиссии СРНС в течение 12 месяцев терапии такролимусом. Нами не зафиксировано нарастания гипертензии, косметических побочных эффектов, гиперлипидемии и повышения глюкозы сыворотки крови. Единственным побочным эффектом был кратковременный эпизод диареи на старте лечения, который купировался самостоятельно. В связи с достижением стойкой ремиссии СРНС (протеинурия не превышает 0,2 г/сут, уровни белков сыворотки крови и показатели функции почек — в пределах нормальных значений: креатинин — 0,8 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации (в пробе Реберга) — 80 мл/мин/1,73 м²) препарат был отменен.

Через 6 месяцев после отмены терапии такролимусом у пациента сохраняется клинко-лабораторная ремиссия СРНС. Артериальная гипертензия корректируется сочетанием двух гипотензивных препаратов: лозартан 100 мг/сут, Изоптин — 120 мг/сут.

В исследованиях последних лет имеются немногочисленные сведения об эффективности и безопасности терапии такролимусом при СРНС [14, 24].

Стартовая доза такролимуса у детей и взрослых составляет 0,1 мг/кг/сут с последующим титрованием дозы пре-

парата для достижения терапевтической концентрации его в крови пациентов в пределах 5–10 нг/мл и избежания потенциального нефротоксического действия. По данным МНИИ педиатрии и детской хирургии сроки достижения ремиссии СРНС при назначении такролимуса были достаточно короткими и составляли от 1 до 4 месяцев (в среднем 2,5 месяца) [25]. У взрослых больных с ФСГС монотерапия такролимусом в дозе 2 мг/сут способствовала развитию ремиссии заболевания в течение 6,5 ± 5,9 месяца [13].

Особенностью нашего наблюдения является эффективное применение такролимуса у подростка со СРНС и мезангиопролиферативным гломерулонефритом, резистентным к иммуносупрессивной пульс-терапии ЦФА.

Преимущественная эффективность такролимуса по сравнению с пульсовыми внутривенными введениями ЦФА показана в мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании у 131 ребенка с СРНС [27]. Полная и частичная клинко-лабораторная ремиссия заболевания была достигнута через 6 месяцев терапии такролимусом и внутривенным введением ЦФА у 82,5% и 45,9% больных. Через 6 месяцев после отмены терапии сохранение ремиссии СРНС наблюдалось у 73,1% пациентов после терапии такролимусом и лишь у 42,9% после завершения курса ЦФА. Нефротоксичный эффект персистирующий и обратимый наблюдался при использовании такролимуса у 3,3% и 10,6% детей соответственно. Выраженные инфекционные осложнения отмечены чаще при использовании ЦФА по сравнению с такролимусом: 6,1% и 24,6% пациентов соответственно.

В то же время в литературе имеются немногочисленные работы по применению такролимуса при мезангиопролиферативном гломерулонефрите. В исследование Li X. и соавт. вошли 5 пациентов с мезангиопролиферативным гломерулонефритом (3 мужчин и 2 женщины) в возрасте 32,2 ± 11,1 года со СРНС, резистентным к внутривенной терапии ЦФА [24]. После назначения такролимуса в дозе 0,05 мг/кг/сутки в течение 5,2 ± 2,3 недели все пациенты достигли ремиссии заболевания: 3 — полной и 2 — частичной, терапия продолжалась 6 месяцев. Однако после отмены 6-месячного курса терапии такролимусом у 2 пациентов наблюдались рецидивы СРНС (через 46 и 64 месяца), при этом у одного из них сформировалась вторичная резистентность к такролимусу.

В проспективное мультицентровое исследование эффективности терапии такролимусом были включены 8 взрослых пациентов с СРНС с мезангиопролиферативным гломерулонефритом, из них у 6 отмечено достижение ремиссии заболевания через 12 месяцев лечения, у одного больного в течение 6 месяцев после отмены препарата возник рецидив [26].

Сравнительный анализ эффективности такролимуса и ЦсА у детей с СРНС и различными морфологическими формами гломерулонефрита (болезнь минимальных изменений, ФСГС, мезангиопролиферативный гломерулонефрит) был проведен в рандомизированном контролируемом исследовании Choundhry и соавт. [23]. Терапия такролимусом и ЦсА способствовали развитию ремиссии (полной или частичной) заболевания у сходной пропорции пациентов: через 6 месяцев — у 85,7% и 80% больных соответственно; через 12 месяцев — у 80,5% и 85% пациентов. При этом количество рецидивов СРНС, наблюдаемых после отмены иммуносупрессивной терапии у пациентов, получавших

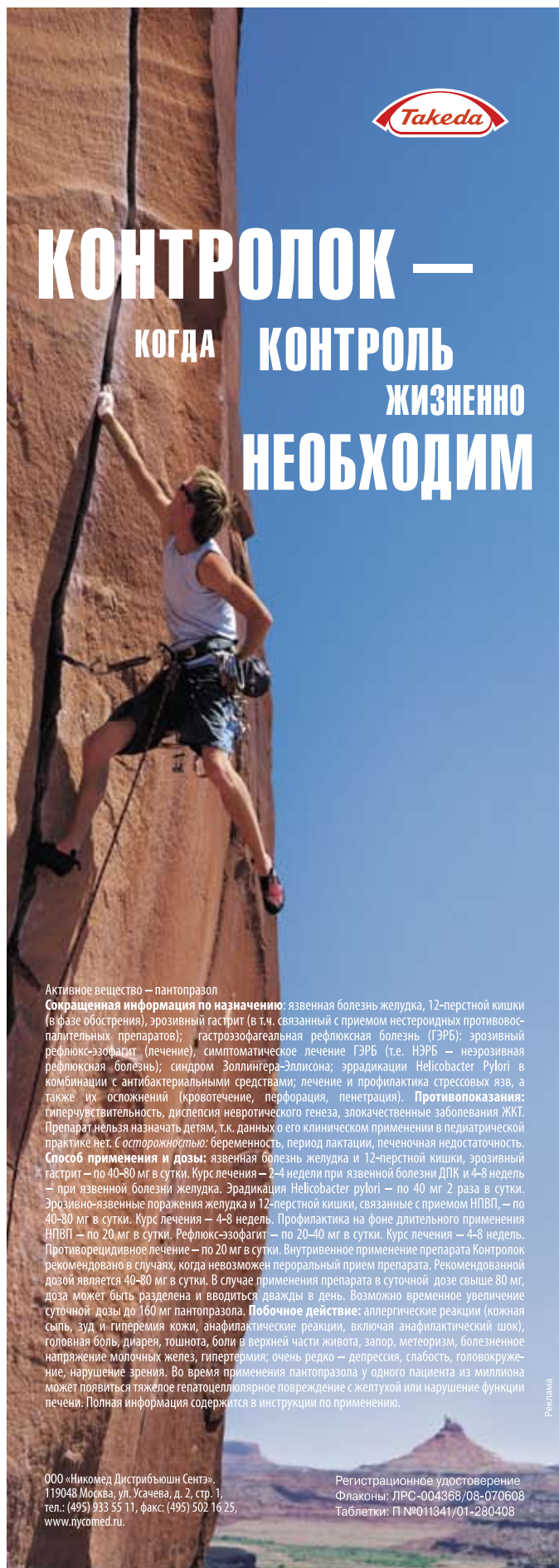
ЦсА, было значимо выше (50%), чем у больных, леченных такролимусом (11,1%).

Более того, в исследовании Segarra A. и соавт. была продемонстрирована эффективность такролимуса при ЦсА-резистентном или зависимом ФСГС у 25 взрослых пациентов [14]. Лечение проводилось в течение 12 месяцев в сочетании с преднизолоном per os в дозе 1 мг/кг/сут с переводом на альтернирующий курс в течение двух месяцев с последующим снижением до 6 месяцев. Через 6 месяцев лечения такролимусом у 40% больных достигнута полная ремиссия, у 8% — частичная ремиссия, у 20% отмечалось уменьшение протеинурии менее 3 г/сут. Однако при отмене такролимуса через 6 месяцев у 76% пациентов отмечался рецидив заболевания, что потребовало возобновления приема препарата еще в течение года. При этом ремиссии (полной или частичной) патологии удалось достичь у 69,2% больных, уменьшение протеинурии менее 3 г/сут отмечалось у 16% пациентов. После отмены препарата стойкая ремиссия СРНС (в течение двух лет) сохранялась у 48% пациентов. Следует отметить, что у 75% больных со стероид- и ЦсА-резистентным нефротическим синдромом ответ на такролимус был получен в случае вторичной резистентности. Однако положительный эффект при назначении такролимуса удалось добиться и у 15,3% пациентов с первичной резистентностью к ЦсА.

В настоящее время причины некоторых различий в клинических эффектах ЦсА и такролимуса остаются предметом широкого обсуждения исследователей в мире. Полагают, что более сильное иммуносупрессивное действие такролимуса происходит вследствие большей аффинности с FK-связывающим белком кальцинейрина, а эффективность такролимуса у больных, резистентных к ЦсА, по-видимому, может объясняться наличием у такролимуса других, отличных от ЦсА, механизмов действия/точек приложения.

Острая лекарственная нефротоксичность с повышением уровня креатинина крови на 25–30% от исходного, по данным разных авторов, составляет от 25% до 40% и возникает, как правило, при подборе дозы в первую неделю назначения такролимуса и превышении концентрации препарата в сыворотке крови (более 10 нг/мл). Снижение функции почек, как правило, умеренное и имеет обратимый характер при отмене или снижении дозы такролимуса на 50% [14, 24]. В группу риска развития нефротоксичности входят пациенты с изначальным нарушением функции почек, в этом случае доза препарата не должна превышать 0,06 мг/кг/сут, а концентрация препарата в сыворотке — 10 нг/мл [14]. Случаи развития сахарного диабета, гепатотоксичности и нейротоксичности такролимуса при СРНС единичны [13, 14, 22–24].

В нашем наблюдении не было отмечено изменений в биохимических показателях крови (глюкозы, трансаминаз, липидов, калия), коагулограмме, проявлений острой нефротоксичности при приеме препарата. Оценка степени тубулоинтерстициального фиброза как проявления хронической нефротоксичности у нашего пациента с полной ремиссией хронического гломерулонефрита затруднительна, так как это требует проведения биопсии почки. Пациенту рекомендовано дальнейшее наблюдение нефролога, контроль артериальной гипертензии, исследование показателей функции почек, а также проведение нефропротективной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.



КОНТРОЛОК —
КОГДА КОНТРОЛЬ
ЖИЗНЕННО
НЕОБХОДИМ

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

000 «Никомед Дистрибушн Сентэ»
119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс (495) 502 16 25,
www.nycomed.ru.

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

Реклама

По данным литературы повторные биопсии почки проводились детям, длительно (более 12 месяцев — в среднем 24 (14–56) месяца) получавшим такролимус при СРНС. У 2 из 7 детей выявлено повышение индекса тубулоинтерстициального фиброза, у остальных (5 из 7) при морфологическом исследовании не было отмечено изменений величины тубулоинтерстиция, нарастания тубулярной атрофии, а также накопления TGF-бета в различных структурах ткани почки, ни в одном случае не выявлено артериологипертензии [22].

Таким образом, представленное клиническое наблюдение подтверждает данные литературы, свидетельствующие о том, что назначение такролимуса при СРНС может являться альтернативой ЦсА, в том числе и при мезангио-пролиферативном гломерулонефрите, учитывая меньшую частоту рецидивов нефротического синдрома и лучшую переносимость.

Необходимы дальнейшие многоцентровые исследования эффективности и безопасности использования такролимуса у детей и взрослых со СРНС с различными морфологическими вариантами с целью определения оптимальных сроков терапии, уточнения профиля потенциальных побочных эффектов, в том числе частоты развития хронической нефротоксичности, а также установления очередности назначения препарата с позиций доказательной медицины.

Показан опыт преемственного ведения пациента со СРНС и циклофосфамид-резистентным нефротическим синдромом в детской и взрослой нефрологических клиниках с обсуждением тактики терапии такролимусом. Необходимость совместного наблюдения пациентов с хроническими болезнями почек при переводе из детской во взрослую клинику аргументированно показана в Соглашении, утвержденном Международным обществом нефрологов и Международной ассоциацией педиатров-нефрологов [28]. ■

Литература

- Ehrlich J. H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 2183–2193.
- ESPN/ERA-EDTA Registry annual report 2008. 2010. <http://www.espn-reg.org>.
- Cattran D. C., Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis // *Am J Kidney Dis*. 1998. Vol. 32. P. 72–79.
- Bajpai A., Bagga A., Hari P., Dinda A., Srivastava R. N. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 351–356.
- Kirpekar R., Yorgin P. D., Tune B. M., Kim M. K., Sibley R. K. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy // *Am J Kidney Dis*. 1992; 39: 1143–1152.
- Mendizabal S., Zamora I., Berbel O., Sanahuja M. J., Fuentes J., Simon J. Micophenolat mofetil in steroid/cyclosporine-dependent nephrotic syndrome // *Am J Kidney Dis*. 1992; 39: 914–919.
- Tarshish P., Tobin J. N., Bernstein J. et al. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report for the International Study of Kidney Disease in Children // *Pediatr Nephrol*. 1996. Vol. 10. P. 590–593.
- Elhence R., Gulati S., Kher V. et al. Intravenous pulse cyclophosphamide — a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 1994. Vol. 8. P. 1–3.
- Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A. et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // *Kidney Int*. 1993. Vol. 43. P. 1377–1384.
- Lieberman K. V., Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children // *J Am Soc Nephrol*. 1996. Vol. 7. P. 56–63.
- Radhakrishnan J., Cattran D. C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines — application to the individual patient // *Kidney Int*. 2012; 82: 840–856.
- Schweda F., Liebl R., Riegger A. J., Kramer B. K. Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporine-resistant minimal change nephrotic syndrome // *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 2433–2435.
- Duncan N., Dhaygude A., Owen J., Cairns T., Griffith M. et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy // *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 3062–3067.
- Segarra A., Vila J., Pou L., Majo J., Arbos A., Quiles T., Piera L. L. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up // *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 655–662.
- Tocci M. J., Matkovich D. A., Collier K. A. et al. The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes // *J Immunol*. 1989. Vol. 143. P. 718–726.
- Cantarovich D., Renou M., Megnigbeto A. et al. Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine-induced adverse events // *Transplantation*. 2005. Vol. 79. P. 72–78.
- Ekberg H., Tedesco-Silva H., Deiribas A. et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357. P. 2562–2575.
- Shihab F. S., Waid T. H., Conti D. J. et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-months results of the CRAF Study // *Transplantation*. 2008. Vol. 85. P. 1261–1269.
- Webster A. C., Woodroffe R. C., Taylor R. S. et al. Tacrolimus versus cyclosporine is a primary immunosuppression for kidney transplant recipients // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. Vol. 19. CD003961.
- McCauley J., Tzakis A. G., Fung G. G. et al. FK 506 in steroid resistant focal sclerosing glomerulonephritis of childhood // *Lancet*. 1990. Vol. 335. P. 674.
- Xia Z., Liu G., Gao Y. et al. FK506 in the treatment of children with nephrotic syndrome of different pathological types // *Clin Nephrol*. 2006. Vol. 66. P. 85–88.
- Butani L., Ramsamoj R. Experience with tacrolimus in children with steroid resistant nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 2009. Vol. 24. P. 1517–1523.
- Choudhry S., Bagga A., Hari P. et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome // *Am J Kidney Dis*. 2009. Vol. 53. P. 760–769.
- Li X., Li H., Ye H., Li Q. et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamid-resistant nephrotic syndrome // *Am J of Kidney Diseases*. 2009. Vol 54, 1: 51–58.
- Приходина Л. С., Турпункто О. Ю., Длин В. В., Игнатова М. С. Такролимус в лечении стероид-резистентного синдрома у детей // *Нефрология и диализ*. 2010; т. 12, 4: 265–270.
- Fan L., Liu Q., Liao Y., Li Z. et al. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial // *Int Urol Nephrol*. 2012.
- Gulati S., Prasad N., Sharma R. K. et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid resistant nephrotic syndrome in children // *Nephrol Dial Transplant*. 2008. Vol. 23. P. 910–913.
- Watson A. R., Harden P., Ferris M. et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA) // *Pediatr Nephrol*. 2011. Vol. 26. P. 1753–1757.

Значение национальных руководств в выборе методов лечения бронхиальной астмы у детей

Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Колосова, доктор медицинских наук

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, диагностика, лечение, профилактика.

Актуальность проблемы и большое число исследований по бронхиальной астме (БА) у детей естественным образом обусловили появление руководств по ведению этого заболевания, основанных на принципах доказательной медицины. Целью создания руководств было обучение врачей диагностике астмы и стандартизации наблюдения пациентов с астмой. Первые руководства были созданы в конце 1980-х гг. и активно совершенствовались в последующие годы. Основополагающим документом стала стратегия, разработанная Глобальной инициативой по борьбе с астмой (Global Initiative for Asthma, GINA) [1]. Созданные на ее основе национальные руководства играют важную роль в ведении больных, сосредотачиваясь на оценке симптомов астмы и их тяжести, на рекомендациях по эффективному лечению детей, включая немедикаментозные методы.

По инициативе председателя Российского респираторного общества акад. А. Г. Чучалина ведущими российскими педиатрами 15 лет назад была разработана первая Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997). Это был первый специализированный документ, отражающий мнение ведущих специалистов, работающих в области БА. Прогресс, достигнутый в области изучения БА, и увеличение объема информации, касающейся этого заболевания, потребовали систематизации современных данных

и представления их в конкретизированной форме, согласования позиций врачей по вопросам диагностики БА, тактики лечения и профилактики, что явилось толчком для создания четвертой версии Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». При ее подготовке были учтены последние мировые данные, касающиеся БА у детей, привлечен широкий круг экспертов из различных регионов страны. Создание новой версии Национальной программы стало важным и для организаторов здравоохранения, так как раскрывает проблемы, связанные с ростом распространенности заболевания, намечает возможные пути их решения, ориентирует на профилактику БА у детей с самого раннего возраста.

Проблема БА у детей чрезвычайно актуальна. В 2011 г. на совещании ООН по неинфекционным заболеваниям (Non-communicable Diseases (NCDs)) внимание было сосредоточено на увеличении угрозы астмы и других неинфекционных заболеваний на глобальное здоровье, социальное благополучие и экономическое развитие.

Создание педиатрической программы позволило обратить внимание на особенности течения БА у детей, связанные с анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта, иммунной системы, метаболизма лекарственных препаратов, а также путями их доставки, определяющими подходы к диагностике, терапии, профилактике и образовательным программам.

Национальная программа стала приоритетным профессиональным документом для отечественных педиатров, пульмонологов, аллергологов.

Настоящая четвертая версия Национальной программы собрала в себя изменения и дополнения в соответствии с новейшими данными, накопленными за прошедший период как отечественными, так и зарубежными исследователями. Большое внимание в программе уделено результатам исследований, полученным с высоким уровнем доказательности, данным систематических обзоров. Обращается внимание на необходимость расширения клинических исследований у детей. В то же время в силу этических соображений в педиатрии, особенно у детей раннего возраста, существуют сложности строгого следования принципам рандомизированных контролируемых исследований [2].

В программе подчеркивается, что включение в исследования ограниченного контингента детей осуществляется согласно строгим критериям отбора, что не позволяет экстраполировать получаемые результаты на всех детей с БА, имеющих возрастные и индивидуальные особенности, а также сопутствующие заболевания. По этой причине при подготовке Национальной программы учтены мнения специалистов, основанные на реальной клинической практике, проведено сопоставление научных доказательств с нюансами клинической картины, состоянием окружающей ребенка среды, безопасностью медикаментозных средств, экономическими реалиями.

Итогом внедрения в Российской Федерации Национальной программы явилось улучшение диагностики БА у детей.

Общее число детей и подростков, больных БА, в России по данным офи-

циальной статистики составляет более 350 тысяч. Благодаря внедрению единых критериев степени тяжести заболевания и плановой терапии структура тяжести БА изменилась в сторону увеличения доли легких и среднетяжелых форм, при этом уменьшилось относительное количество тяжелых больных, их инвалидизация, летальность. Доступность изложения позволяет использовать данный документ, в первую очередь, широкому кругу врачей первичного звена.

БА — актуальная проблема педиатрии и клинической медицины в целом. БА у детей приводит к снижению качества жизни, может явиться причиной инвалидности. До настоящего времени дискутируется сущность БА, отмечается гетерогенность этого заболевания.

БА является самостоятельной нозологической формой, характеризующейся сложным патогенезом. У детей иммунологический механизм развития заболевания является ведущим и определяющим. Вопрос же о неиммунологических формах БА у детей, как и ранее, является предметом научных дискуссий. По мнению большинства исследователей, неспецифические факторы, провоцирующие БА у детей, вторичны, и их воздействию предшествует сенсибилизация организма и развитие аллергического воспаления бронхов [1, 2].

Современными генетическими исследованиями доказана роль наследственного предрасположения к развитию БА, однако фенотипическая реализация генотипа обуславливается взаимосвязью с воздействием факторов окружающей среды [3].

Представления об иммунологических механизмах БА постоянно углубляются, открываются новые и новые их аспекты не только на клеточном, но и на молекулярном уровне. Комбинация различных медиаторов воспаления вызывает весь комплекс клинических проявлений, характерных для БА. Динамика различных иммунологических параметров в определенной мере коррелирует с активностью воспаления и клиническими симптомами.

В настоящее время показана важность роли инфекции, прежде всего вирусной, как пускового фактора развития БА и основного триггерного механизма [2, 3].

Воздействие аллергенов и разнообразных неспецифических факторов на дыхательные пути провоцирует в сенсибилизированном организме развитие острых реакций в виде бронхоспазма, отека стенки бронхов, обтура-

ции их просвета слизью. Хроническое аллергическое воспаление со временем приводит к структурным изменениям в стенке бронхов (ремоделирование).

Клинические проявления БА у детей зависят от возраста. Особенно это касается детей первых 5 лет жизни, что предполагает соответствующие подходы к диагностике и лечению.

В последнее время предлагается выделение отдельных фенотипов БА, что иногда может оказаться целесообразным. Это не противоречит пониманию БА как единой нозологической формы, но уточняет некоторые ее типовые особенности в различных группах детей, помогая дифференциальной диагностике и выбору оптимальной терапии. Под фенотипами БА следует понимать выделение когорт детей с определенными возрастными, патогенетическими, клиническими особенностями этого заболевания, которые целесообразно учитывать при диагностике, подборе индивидуальной терапии и организации наблюдения этих больных. Так, БА имеет свои особенности у детей с ожирением, с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с бронхоспазмом при физических нагрузках, с непереносимостью Аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств, с психологическими особенностями. Фенотип астмы зависит также от характера воспаления (эозинофильное, незозинофильное) [2].

Подходы к лечению больных БА определяются степенью тяжести и контролем заболевания. Согласно выработанным подходам в отечественной педиатрии классификация БА по тяжести позволяет обеспечить подбор рациональной терапии практикующим врачам в различные возрастные периоды, сохранить преемственность при переходе к взрослым специалистам и проводить адекватную экспертную оценку.

Развитие тяжелых обострений БА может представлять угрозу для жизни больного, причем тяжелое обострение может развиться при любой степени тяжести течения заболевания. БА — реально угрожающее жизни заболевание, что заставляет уделять особое внимание вопросам организации медицинской помощи и социальной поддержки больных. Устойчивая ремиссия у детей, больных БА, может быть достигнута только под влиянием адекватной и систематической патогенетической терапии [1, 3].

Основой фармакотерапии БА является базисная (противовоспалительная) терапия, под которой понимают

регулярное длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей. Базисная терапия назначается индивидуально с учетом тяжести заболевания на момент осмотра больного, корректируется в зависимости от достигаемого эффекта. Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля БА, возрастом больных детей, характером сопутствующей патологии [2, 3].

Воспалительный процесс в бронхах требует длительного применения противовоспалительных препаратов для профилактики обострений БА, снижения риска их возникновения.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются эффективными противовоспалительными препаратами для лечения среднетяжелой и тяжелой БА и могут назначаться детям с 6-месячного возраста. Используется доза ИГКС, соответствующая тяжести заболевания, и при достижении контроля доза титруется до минимальной поддерживающей. В клинической практике наиболее показательным при лечении ИГКС является снижение частоты обострений и частоты госпитализаций. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости длительного применения ИГКС при тяжелом течении (не менее 6–8 мес), однако даже при длительной ремиссии после отмены препарата возможно возобновление симптомов заболевания [4].

Начальная доза ИГКС назначается соответственно с тяжестью заболевания, и при достижении контроля доза снижается до минимальной поддерживающей. При оценке эффективности назначенной терапии и выработке тактики лечения может быть использована категория достижения контроля заболевания.

Впервые термин «контроль» был предложен GINA в 2006 г. и означал контроль над клиническими проявлениями болезни. Термин «контроль» может означать предотвращение заболевания или даже полное излечение, однако при астме эти цели недостижимы и контроль означает устранение проявлений заболевания. В идеале это должно относиться не только к клиническим проявлениям, но и к лабораторным маркерам воспаления и патофизиологическим признакам заболевания. Однако, учитывая высокую стоимость и малодоступность исследований (эндобронхиальная биопсия, эозинофилы в мокроте, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе), рекомендовано проводить лечение, направленное на достижение контро-

Альвеско® улучшает контроль астмы у детей¹⁻⁴

- Пролечарство – активация в легких^{6,8}
- Малый размер частиц – высокая депозиция в мелких дыхательных путях⁵
- Контроль астмы при приеме 1 раз в сутки¹⁻³
- Высокий профиль безопасности – влияние на рост детей сопоставимо с плацебо¹⁻⁴

**ПРИЕМ
1 РАЗ
В СУТКИ⁷**



- **Альвеско® 160**
▶ 1 доза – 160 мкг циклесонида
- **Альвеско® 80**
▶ 1 доза – 80 мкг циклесонида



Сокращенная информация по назначению

Рег. удостоверение №: ЛП-000823 07.10. 2011

Торговое наименование: Альвеско®. **Международное непатентованное название (МНН):** циклесонид. **Лекарственная форма:** аэрозоль для ингаляций дозированный, 40 мкг/распыление, 80 мкг/распыление, 160 мкг/распыление. **Показания к применению:** бронхиальная астма. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, возраст до 6 лет. С осторожностью: у пациентов с легочным туберкулезом в активной или хронической форме; у пациентов с бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями дыхательных путей. **Способ применения и дозы:** Альвеско® применяют только для пероральной ингаляции в течение длительного периода времени ежедневно. Дозируют индивидуально. **Побочное действие:** нечасто (>1:1000 <1:100): тошнота, рвота*, неприятный вкус, ощущение раздражения и першения в горле, сухость слизистой оболочки полости рта и глотки, грибковые инфекции полости рта*, головная боль*, дисфония, кашель после ингаляции*, парадоксальный бронхоспазм*, экзема, кожная сыпь (* идентичный или более низкий процент по сравнению с плацебо). **Особые указания:** Альвеско® не показан для лечения астматического статуса или других острых эпизодов астмы. Врач должен постоянно наблюдать за ростом детей, принимающих глюкокортикостероиды длительное время. При парадоксальном бронхоспазме, появившемся непосредственно после ингаляции, терапия с Альвеско® должна продолжаться, если ожидаемый эффект выше, чем возможный риск. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: февраль 2013

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ».

Адрес: 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1.

Т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625

www.takeda.com.ru



1. Pedersen S et al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:214-220.
2. Von Berg A et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:391-400.
3. Pedersen S et al. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the RAINBOW study. *Respir Med* 2010;104:1618-1628.
4. Skoner DP et al. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics* 2008;121:e1-14.
5. Newman S et al. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med* 2006;100:375-384.
6. Mutch E et al. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyl-ryl-ciclesonide in human tissue. *Biochemical Pharmacology* 73 (2007) 1657-1664.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Альвеско.
8. Nave R, McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways *Journal of Asthma and Allergy* 2008;11:1-18.

Таблица

Сравнительные эквивалентные суточные дозы ИГКС для базисной терапии у детей старше 5 лет (Национальная программа, 2012)

Препарат	Низкие дозы, мкг/сут		Средние дозы, мкг/сут		Высокие дозы, мкг/сут	
	До 12 лет	Старше 12 лет	До 12 лет	Старше 12 лет	До 12 лет	Старше 12 лет
Беклометазон (ДАИ)	100–200	> 200–400	> 200–400	> 400–600	> 400	> 600
Будесонид (ДПИ)	100–200	> 200–400	> 200–400	> 400–800	> 400	> 800
Суспензия будесонида для небулайзерной ингаляции	250–500	> 500–1000	> 500–1000	> 1000–1500	> 1000	> 1500
Флутиказон (ДАИ)	100–200	100–250	> 200–500	> 250–500	> 500	> 500
Мометазона фураат (ДПИ)	100	200	> 200	> 200–400	> 400	> 400
Циклесонид (ДАИ)	80–160	80–160	> 160–320	> 160–320	> 320	> 320

Примечание: ДПИ — дозированный порошковый ингалятор; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

ля над клиническими проявлениями БА, включая нарушение функции легких. Отмечено, что тяжесть со временем может меняться и зависит не только от тяжести основного заболевания, но и от ответа на терапию [1, 2].

У детей любого возраста при правильно выбранном ингаляторе и соблюдении техники ингаляции симптомы БА и легочная функция быстро (через 1–2 нед) улучшаются на низких и средних дозах (т. е. эквивалентны 250–500 мкг будесонида ежедневно) (табл.). Только небольшому числу детей требуются высокие дозы ИГКС. Например, курение уменьшает ответ на ИГКС, поэтому у курящих подростков могут потребоваться более высокие дозы гормонов или назначение ИГКС в комбинации с бета-2-агонистами длительного действия, антилейкотриеновыми препаратами (АЛТР).

При отсутствии эффекта, сохранении симптомов, предпочтительна комбинация с другими классами контролирующей терапии (бета-2-агонисты длительного действия, АЛТР), чем увеличение дозы ИГКС. Наблюдается взаимосвязь между дозой ИГКС и предотвращением тяжелых обострений. Недостаточно доказательств эффективности длительного использования низких доз ИГКС у детей раннего возраста для предотвращения обструкции бронхов, вызванной респираторной инфекцией [1, 2].

Циклесонид (Альвеско) является экстрамелкодисперсным ИГКС нового поколения для лечения детей, страдающих БА. Особенности препарата являются высокий уровень депонирования в легких и распределения в мелких дыхательных путях, определяющие его эффективное лечебное воздействие, минимальные побочные эффекты, быстрое действие и более эффективный контроль БА по сравнению с другими ИГКС [5]. Действующее вещество препарата является пролекарством и проявляет низкое сродство к глюкокортикоидным рецепторам: относительная аффин-

ность циклесонида по отношению к ГКС рецептору оценивается как 12 (аффинность дексаметазона принята за 100). После ингаляции неактивный циклесонид в клетках бронхального эпителия с помощью ферментов эстераз гидролизуется и превращается в активный метаболит дезциклесонид, который обладает выраженной противовоспалительной активностью и имеет в 100 раз большее сродство к глюкокортикоидным рецепторам по сравнению с циклесонидом. Внутри клеток дезциклесонид образует конъюгаты с длинноцепочечными жирными кислотами, которые отличаются высокой липофильностью, что позволяет создавать внутриклеточное депо, способствует пролонгации противовоспалительного эффекта и обеспечивает возможность назначения препарата 1 раз в день. Циклесонид представляет собой экстрамелкодисперсный аэрозоль с размером частиц 1,1 мкм, что позволяет препарату проникать в самые мелкие дыхательные пути. В результате после ингаляции циклесонида в центральных отделах дыхательных путей задерживается 7,4%, в промежуточные отделы поступает 36,9%, а основная часть препарата, достигшего легких (55,8%) [8], оказывается в мелких дыхательных путях, быстрый системный клиренс, незначительное содержание во внелегочных тканях, низкая пероральная биодоступность, высокий уровень связывания с белками (99%) [5]. Все вышеперечисленное повышает безопасность препарата, снижает вероятность развития локальных (орофарингеальный кандидоз) и системных нежелательных реакций (подавление функции коры надпочечников, влияние на скорость линейного роста детей). Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют, что циклесонид улучшает контроль над БА и положительно влияет на качество жизни пациентов [9–11]. Влияние ингаляционного циклесонида на рост детей с легкой персистирующей астмой изучалось в многоцентровом

рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. После полугодового вводного периода пациентам (661 ребенок) в возрасте от 5,0 до 8,5 года были назначены либо циклесонид в дозах 40 или 160 мкг, либо плацебо 1 раз/сут утром в течение 52 нед. Период последующего наблюдения составил 8 нед. Первичной конечной точкой была скорость линейного роста на протяжении периода двойного слепого лечения. Было показано, что среднее изменение длины тела по сравнению с исходным значением достоверно не отличалось в группах, получавших циклесонид и плацебо. Данные результаты продемонстрировали, что влияние препарата на рост организма сопоставимо с плацебо [6]. У детей старше 6 лет рекомендована ежедневная доза 80–160 мкг однократно или 80 мкг дважды в день. Препарат может использоваться со спейсером или без него. У детей старше 12 лет рекомендованная ежедневная доза составляет от 160 мкг до 640 мкг; дозу 640 мкг следует делить на два приема в день.

При выборе препарата базисной терапии БА используется ступенчатый подход с учетом степени тяжести заболевания, если пациент не получал терапии, и достигнутого результата, если пациент получает лечение. При достижении контроля заболевания необходимо проводить коррекцию терапии каждые три месяца, поскольку при достижении терапевтического эффекта многие родители отменяют препараты базисной терапии. На всех ступенях проводятся занятия в астма-школах, дети обучаются дыхательным упражнениям, включаются в занятия спортом, прививаются навыки закаливания, используются методы климатотерапии, санаторное лечение, физические методы воздействия.

В решении проблемы БА у детей существенная роль принадлежит вопросам ранней и долговременной реабилитации больных, поскольку от ее эффективности в детском возрасте зависит дальнейшее течение болезни и статус взрослого чело-

века [7]. БА у детей препятствует приобретению возрастных навыков, затрудняет воспитание и обучение, ведет к изоляции и социальной депривации (так как тяжелые больные не могут посещать детские дошкольные и школьные учреждения). Эффективная реабилитация больных возможна лишь при комплексном воздействии на организм ребенка, в том числе и на сопутствующие заболевания, хронические очаги инфекции и т. д. Реабилитация больных БА немыслима без учета психологических факторов, оценки личности больного ребенка, отношения его и родителей к болезни и терапии. Зачастую необходима консультация психолога и определяемые им различные методы индивидуальной или групповой психотерапии и психокоррекции. Важен и педагогический аспект реабилитации, затрагивающий коррекционно-воспитательную работу с детьми. Таким образом, эффективность реабилитационных мероприятий также должна рассматриваться в медицинском, психолого-педагогическом и социальном аспектах.

Национальная программа, также как и руководства по педиатрической астме в различных странах, не является застывшим документом, что вело бы к их ограни-

ченному использованию. Рекомендации в различных странах могут варьировать в зависимости от социальных особенностей, традиций питания, образа жизни, фармакоэкономических аспектов. Для создания более совершенных рекомендаций требуется постоянное активное участие специалистов различного профиля в их обновлении. Достигнутый прогресс ведения детей с БА свидетельствует об эффективности отечественных рекомендаций и их высокой значимости для практической медицины. ■

Литература

1. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 143–178.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., М., 2012.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007 // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. V. 120. № 5. Suppl. P. 194–138.
4. Van Asperen P. P., Mellis C. M., Sly P. D. Thoracic Society of Australia and New Zealand. The role of corticosteroids in the management of childhood asthma // Med. J. Aust. 2002. V. 176. № 4. P. 168–173.
5. Nave R., McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data // J. Asthma Allergy. 2008, Sep 7; 1: 11–18.
6. Skoner D. P., Maspero J., Banerji D. et al. Assessment of the Long-term Safety of Inhaled Ciclesonide on Growth in Children With Asthma // Pediatrics. 2008, January. № 1, Vol. 121, e1–e14.
7. Fenne H. A., Мокина Н. А. Санаторная помощь в профилактике инвалидности у детей с бронхиальной астмой: монография с компакт-диск. М.: Фармарус Принт, 2007. 232 с.
8. Newman S., Salmon A., Nave R. et al. High lung deposition of 99 mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma // Respir. Med. 2006. Vol. 100. № 3. P. 375–384.
9. Pedersen S. et al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma // Pulm. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 22. P. 214–220.
10. Von Berg A. et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma // Pediatr. Allergy Immunol. 2007. Vol. 18. P. 391–400.
11. Pedersen S. et al. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the RAINBOW study // Respir. Med. 2010. Vol. 104. P. 1618–1628.

К КОНГРЕССУ ВЫЙДЕТ В СВЕТ XIV ВЫПУСК ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА).



Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»); включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых истекла.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействиях ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов Юбилейного XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

По вопросам приобретения обращаться 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 на оплату будут размещены на сайте <http://www.medlife.ru>

реклама

Современный взгляд на этиопатогенез метаболического синдрома у детей

Т. А. Бокова, кандидат медицинских наук, доцент

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, эндокринная и паракринная активность, дети.

Ожирение является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. Как известно, с увеличением частоты ожирения связан рост заболеваемости ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом (СД), желчнокаменной болезнью, злокачественными новообразованиями. Больные ожирением III–IV степени живут в среднем на 15 лет меньше. В связи с этим большое внимание специалистов различных областей медицины привлекает проблема распространенности симптомокомплекса, получившего название метаболический синдром (МС).

МС — комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с СД 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) [13, 16, 20]. Впервые он был описан в 60-х гг. прошлого века и включал в себя сочетание инсулиннезависимого СД, подагры и гиперлипидемии. Первоначально ожирение не являлось основным фактором развития МС, хотя и была отмечена тесная взаимосвязь между увеличением массы тела и развитием ИР [30].

Перечень патологических состояний, объединенных этим термином, неуклонно растет. Доказана взаимосвязь МС с абдоминальным типом ожирения, артериальной гипертензией, атерогенной дислипидемией, гиперурикемией, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), гиперандрогенией и синдромом поликистозных яичников у женщин, гипоандрогенией у мужчин, микроальбуминурией,

нарушением фибринолитической активности крови и пр.

В последние годы предпринимается немало попыток систематизировать и разработать единые диагностические критерии МС. В литературе представлены различные классификации, при этом акценты на ведущие компоненты симптомокомплекса в них существенно различаются.

Рабочая группа ВОЗ (1999) впервые предложила критерии, выделив в качестве ведущего компонента ИР. Согласно им к главным или «большим» признакам МС относятся СД 2-го типа и/или другие нарушения обмена глюкозы и/или ИР с относительной ГИ. «Малыми» признаками являются: артериальная гипертензия, абдоминально-висцеральное ожирение, снижение фибринолитической активности крови, атерогенная дислипидемия, микроальбуминурия. Выделяется неполный МС, который состоит из сочетания трех признаков (одного главного и двух любых из перечисленных малых признаков) [20].

Согласно Рабочим критериям Национального института здоровья США (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III, 2001) о наличии МС у взрослых пациентов можно предположить при сочетании трех и более из следующих симптомов: абдоминальный тип ожирения (объем талии > 82 см у женщин и > 102 см у мужчин), повышение уровня глюкозы натощак > 6 ммоль/л, повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л у мужчин и 1,3 ммоль/л у женщин, повышение артериального давления > 130/85 мм рт. ст. [2, 9]. Основной акцент в данной классификации Американская ассоциация сердца (American Heart Association — АНА) делает на факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и, в первую

очередь, на артериальной гипертензии и нарушениях липидного обмена.

В 2005 г. Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) предложила новый диагностический алгоритм, ужесточив при этом требования к пороговым значениям некоторых показателей [32]. Согласно рекомендациям IDF обязательным критерием МС является абдоминальное ожирение (окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих факторов: повышение триглицеридов > 1,7 ммоль/л, снижение липопротеидов высокой плотности < 1 ммоль/л у мужчин и 1,03 ммоль/л у женщин, повышение артериального давления > 130/85 мм рт. ст., повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак > 5,6 ммоль/л или выявленный сахарный диабет 2-го типа.

Ранее считалось, что МС — это проблема людей среднего возраста и преимущественно женщин. Однако проведенные под эгидой Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) исследования свидетельствуют о том, что МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи. По данным ученых из Вашингтонского университета (University of Washington (Seattle)) в период 1994–2000 гг. частота выявления МС среди подростков США возросла с 4,2% до 6,4%. Развитие данного синдрома у 32% наблюдаемых из этой возрастной подгруппы было ассоциировано с ожирением [5].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах нашей страны, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточный вес, из них 2,3% — ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки метаболи-

Таблица 1

Типы инсулинорезистентности	
Тип	Характер нарушений
Пререцепторный	Синтез инсулина с измененным аминокислотным составом, нарушение превращения проинсулина в инсулин, нарушение процессинга инсулина, подавление распада инсулина, нарушение фазности секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы
Рецепторный	Синтез рецепторов с измененной структурой, что может снижать прочность связи гормон–рецептор; снижение тирозинкиназной активности бета-субъединиц рецепторов, что в конечном итоге замедляет поступление глюкозы в клетку; уменьшение количества рецепторов на клеточных мембранах адипоцитов
Пострецепторный	Нарушение сигнального каскада инсулинового рецептора, повреждение на уровне транспортеров глюкозы, блокада синтеза гликогена, блокада гликолиза, активация печеночного глюконеогенеза, стимуляция гликогенолиза

ческого синдрома [8]. По другим литературным источникам МС диагностируется у половины детей (до 50%) с ожирением подросткового возраста [15, 31].

К сожалению, до настоящего времени единых критериев, позволяющих диагностировать МС у детей, не разработано. Одной из наиболее универсальных классификаций, предложенной для использования в педиатрической практике, является классификация IDF, разработанная в 2007 г. на основе аналогичных критериев МС для взрослых [33].

Согласно этим рекомендациям о наличии МС у подростков 10–16 лет может свидетельствовать наличие абдоминального ожирения (окружность талии более 90 перцентили) в сочетании с не менее двумя из следующих признаков:

- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности $< 1,03$ ммоль/л;
- повышение артериального давления $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или выявленный СД 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена.

Кроме этого, в литературе имеются и другие классификации [26]. В частности, предлагается использовать рекомендации NCEP/ATP III в модификации для детского возраста, включающие следующие критерии:

- абдоминальное ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 85 перцентили);
- артериальная гипертензия (диастолическое и систолическое давление > 95 перцентили);
- гипергликемия I 6,1 ммоль/л натощак или постпрандиальный уровень $\geq 7,8$ ммоль/л;
- гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов (ТГ) > 95 перцентили);
- гипо-альфа-холестеринемия (уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 5 перцентили).

Хотелось бы отметить, что в представленных критериях (NCEP/ATP, IDF) основным компонентом является абдоминальное (висцеральное) ожирение. Подобная тенденция основана на многочисленных данных, подтверждающих ключевую роль ожирения в генезе как отдельных симптомов, включенных в состав МС, так и самого синдрома [8, 24, 25, 31, 32]. Кроме того, это разумно упрощает диагностику и позволяет отказаться от технически сложных лабораторных методов определения уровня инсулина, расчета и трактовки индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR, QUICKI, клэмп-тест и пр.) в условиях поликлинического звена.

Тем не менее, существует и альтернативная точка зрения. Ряд авторов считает недостаточно обоснованным ограничивать проблему МС только большими ожирением [15, 18, 28]. Предлагаются альтернативные модели диагностики, в которых, в частности, основными компонентами являются ИР, ГИ, дислипидемия и артериальная гипертензия, а ожирение рассматривается как дополнительный критерий. К сопутствующим компонентам также относят гиперурикемию, микроальбуминурию, гиперфибриногеномию, повышение С-реактивного белка, фактора некроза опухоли (TNF- α) и пр. [28].

На разработку и принятие единого диагностического алгоритма в педиатрической практике влияют разногласия в оценке крайних значений (85-й, 90-й или 95-й перцентиль), принимаемых за повышенный показатель при определении ИМТ, абдоминального ожирения, артериального давления и пр. Не существует и единого общепризнанного теста для выявления ИР, а пороговые значения инсулина в связи с высокой вариабельностью данного показателя, особенно в подростковом возрасте, имеют достаточно широкие пределы (от 10 до 20 мкЕд/мл).

Несмотря на многочисленные исследования, патогенез МС до конца не расшифрован. Результаты научных работ последних лет свидетельствуют о том, что общим патогенетическим механизмом формирования основных компонентов МС является инсулинорезистентность — снижение чувствительности тканей-мишеней к инсулину, приводящее к уменьшению инсулинозависимой утилизации глюкозы органами (печенью, мышцами). Различают три типа ИР в зависимости от уровня нарушений (табл. 1).

Есть данные о том, что основные дефекты, приводящие к развитию ИР, локализованы на пострецепторном уровне [8].

Хотя и имеется тесная взаимосвязь между ожирением и ИР, до настоящего времени так и нет ответа на вопрос, что из них первично [1, 19, 23]. По мнению одних авторов, первопричиной является наследственная предрасположенность к ИР, которая реализуется в условиях низкой физической активности и избыточного питания. В результате формирования компенсаторной ГИ блокируются инсулиновые рецепторы, экзогенные углеводы и жиры депонируются жировой тканью, липолитические процессы замедляются, и прогрессирует ожирение. Другая гипотеза выдвигает на передний план висцеральное ожирение. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты (СЖК), которые препятствуют связыванию инсулина с рецептором и нарушают передачу сигнала от рецептора в клетки, что приводит к развитию ИР и компенсаторной ГИ [20].

Не случайно большинство исследователей в качестве основополагающего критерия развития МС рассматривают именно абдоминальное (висцеральное) ожирение [7, 15, 20]. Висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью. Висцеральные адипоциты имеют повышенную чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и сниженную чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. В абдоминальных жировых депо скорость липолиза значительно выше, чем в подкожно-жировой клетчатке. Адипоциты наряду с СЖК продуцируют адипоцитокينات — фактор некроза опухоли (TNF- α), тканевый фактор роста бета-1 (TGF- β_1), интерлейкин-6 (IL-6), лептин, резистин, адипонектин, индуцибельную NO-синтазу и пр., которые также влияют на чувствительность тканей к инсулину [11, 22] (табл. 2).

В связи с тем, что самыми часто сочетаемыми компонентами МС являются ожи-

рение, артериальная гипертензия и атерогенная дислипидемия, механизм их формирования в настоящее время является наиболее изученным. Так, при ожирении в результате повышенного липолиза из висцеральной клетчатки в кровоток, а затем и в печень поступает огромное количество СЖК, в результате чего нарушается процесс их бета-окисления, происходит активация глюконеогенеза и образование избыточного количества глюкозы. На этом фоне в гепатоцитах увеличивается синтез триглицеридов и их секреция в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Это приводит к избыточному отложению липидов в тканях и снижению активности ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. При гипергликемии в эндотелии сосудов активируется фермент протеинкиназа C, увеличивающий проницаемость сосудов и процессы перекисного окисления, угнетается синтез эндотелием оксида азота, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием, что приводит в конечном итоге к развитию артериальной гипертензии. Кроме того, в результате увеличения поглощения глюкозы в инсулин-чувствительных клетках вентромедиальных ядер гипоталамуса повышается центральная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Это способствует поддержанию как вазоконстрикции, так и гипергликемии за счет снижения капиллярной сети и количества медленно-сокращающихся волокон в скелетной мускулатуре, которая является основным потребителем глюкозы. Кроме того, гиперсимпатикотония стимулирует процессы липолиза в жировой ткани, тем самым способствуя прогрессированию ИР [2, 20, 24].

В настоящее время убедительное подтверждение получила точка зрения, согласно которой непосредственную роль в патогенезе гормонально-метаболических нарушений играют органы пищеварения, приводящие к развитию ожирения, ИР, атерогенной дислипидемии, при этом сами они становятся органами-мишенями [9–14].

Как уже указывалось выше, одним из главных органов, регулирующих углеводный и липидный обмен, является печень. Установлено, что практически каждый компонент МС у взрослых сопровождается вторичным поражением печени по типу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [10–14]. Если средняя распространенность НАЖБП в популяции составляет 10–40%, то среди людей с избыточной массой тела достигает

Таблица 2
Адиποцитокины и их влияние на чувствительность к инсулину

Адиποцитокин	Влияние на чувствительность к инсулину	Эффекты
Адиποнектин	Усиливает эффект инсулина	Подавляет аппетит, противовоспалительный эффект
Лептин	Усиливает эффект инсулина	Подавляет аппетит, повышает тонус симпатического отдела ВНС, стимулирует процессы фиброза
TNF- α	Способствует развитию ИР	Стимулирует развитие апоптоза и некроза
IL-6	Способствует развитию ИР, блокирует инсулиновую сигнальную цепь	Провоспалительный эффект
Резистин	Способствует развитию ИР, но не в ткани печени	Провоспалительный эффект
TGF- β_1	Способствует развитию ИР	Стимулирует процессы фиброза



Рис. 1. Механизмы повреждения печени при инсулинорезистентности

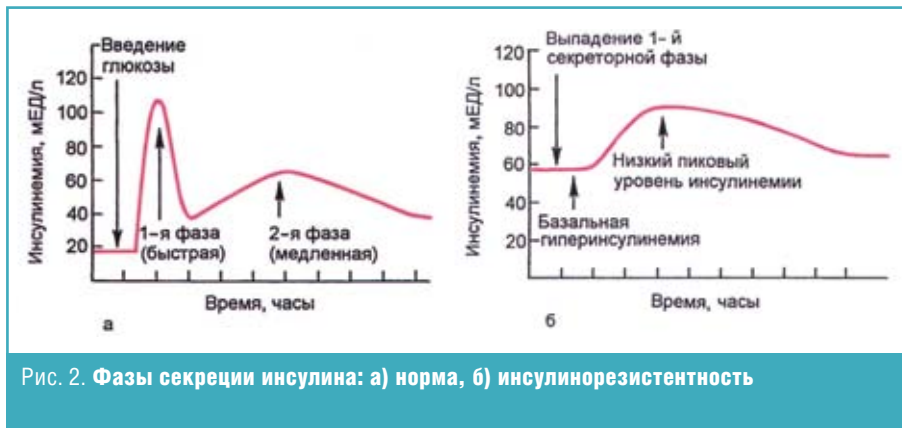
74–100%. При этом у 20–47% обследованных диагностируется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [29].

По данным ряда авторов НАЖБП регистрируется у 68% детей с ожирением, при наличии МС эта цифра увеличивается до 84% [5]. Есть сведения о выявлении НАСГ уже в возрасте 10–20 лет. В странах Евросоюза он обнаруживается у 2,6% детского населения, тогда как у детей с избыточной массой тела — у 22,5–52,8% [10]. По нашим данным НАЖБП диагностируется у 2/3 детей с МС (70%), практически у каждого четвертого из них (27%) имеются признаки НАСГ [3].

Убедительные данные свидетельствуют о том, что основным звеном развития НАЖБП также, как и основных компонентов МС, является ИР. При этом основными причинами развития патологического процесса являются процессы перекисного окисления липидов и повреждение гепатоцитов, происходящие с участием СЖК и адиποцитокinov [6] (рис. 1).

Другим органом пищеварения, обладающим экзокринной и эндокринной активностью и непосредственно влияющим на процесс формирования ИР и ГИ, является поджелудочная железа. В современной литературе представлены данные о том, что у взрослых с избыточной массой тела с высокой частотой диагностируется аналогичное НАЖБП поражение поджелудочной железы — стеатоз поджелудочной железы (СПЖ), который вызывает в последнее время все больший интерес ученых с позиции развития МС [9]. Кроме того, у абсолютного большинства детей, имеющих признаки МС, также выявляются характерные изменения поджелудочной железы [4].

Установлено, что повышение уровня СЖК оказывает токсическое действие на бета-клетки поджелудочной железы и приводит к нарушению их секреторной активности. Выпадает ранняя фаза стимулированной секреции и нарушается импульсная секреция инсулина: 1-я (быстрая) фаза секреции инсулина,



при которой опорожняются везикулы с накопившимся инсулином, отсутствует, а 2-я фаза базальной секреции осуществляется в монотонном режиме [27]. При этом, несмотря на ГИ, уровень глюкозы не нормализуется (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что существует взаимосвязь эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы через инсулоацинарную портальную систему, что может оказывать непосредственное влияние не только на патогенез, но и на клиническую симптоматику МС [17].

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют о высокой частоте атерогенных, диabetогенных, тромбогенных осложнений у детей подросткового возраста с ожирением, что позволяет рассматривать МС как важную педиатрическую проблему. Этиопатогенез данного симптомокомплекса настоящего времени является сложным и до конца не изученным. Его расшифровка требует всестороннего подхода с привлечением специалистов различных областей медицины. Только совместная деятельность педиатров с эндокринологами, гастроэнтерологами, кардиологами позволит в полной мере изучить основные патогенетические механизмы формирования МС, выделить спектр клинических проявлений, акцентируя при этом на более ранние симптомы, являющиеся предикторами его развития у детей. Это позволит разработать методы целенаправленной профилактики сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2-го типа, заболеваний гепатобилиарной и репродуктивной систем и тем самым снизить риск ранней инвалидизации и преждевременной смерти. ■

Литература

1. Балькова Л. А. Солдатов О. М. Метаболический синдром у детей и подростков // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 3. С. 127–134.
2. Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-

- сосудистый синдром // Рус. мед. журнал. 2001. № 9 (2). С. 67–71.
3. Бокова Т. А., Урсова Н. И. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Врач. 2011. № 1. С. 56–58.
4. Бокова Т. А., Урсова Н. И. Морфофункциональное состояние поджелудочной железы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 7. С. 24–29.
5. Болотова, Н. В., Лазебникова С. В., Аверьянов А. П. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. 2007. № 3. С. 35–39.
6. Герок В., Блюм Х. Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М.: МЕДпресс-информ. 2009. 199 с.
7. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования // Терапевт. архив. 2007. № 10. С. 28–32.
8. Доскина Е. В. Метаболический синдром — это очень серьезно! // Диабет. Образ жизни. 2007. № 3. С. 57–59.
9. Ивашкин В. Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 4. С. 32–37.
10. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 4. С. 21–24.
11. Корочина И. Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 1. С. 26–35.
12. Красильникова Е. И., Быстрова А. А. Синдром инсулинорезистентности и печень // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 24–30.
13. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром // Гепатология. 2004. № 2. С. 4–14.
14. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. 181 с.
15. Леонтьева И. В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // Российский вест-

ник перинатологии и педиатрии. 2008. № 3. С. 4–16.

16. Леонтьева И. В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 2. С. 146–150.
17. Липатов В. А. Особенности кровоснабжения поджелудочной железы в зависимости от типа телосложения. Доступен по URL: <http://www.drmed.ru/s.php/1193.htm>.
18. Малиевская С. И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 4. С. 119–122.
19. Метаболический синдром у детей и подростков. Под ред. Л. В. Козловой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 96 с.
20. Метаболический синдром. Под ред. Г. Е. Ройтберга. М.: МЕДпресс-информ. 2007. 223 с.
21. Подымова С. Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинко-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Тер. архив. 2006. Т. 78, № 4. С. 32–38.
22. Полунина Т. Е., Маев И. В. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2009. № 1, с. 14–19.
23. Ровда Ю. И., Миняйлова Н. Н., Казакова Л. М. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 4. С. 111–115.
24. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М., 2005. 48 с.
25. Щербакова М. Ю., Синицын П. А. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 3. С. 123–127.
26. Boney C. M., Verma A. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus // Pediatrics. 2005. 116: 519–520.
27. Deborah A. Elder et al. Cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic adolescents and young adults // J. Clin. Endoc. Metab. 2006. 91: 185–191.
28. Decsi T., Molnar D. Insulin resistance syndrome in children // Ped. Drug. 2003. 5: 291–299.
29. Lonardo A., Lombardini S., Ricchi M. et al. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. 22: 2: 64–70.
30. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. 37: 1595–1607.
31. Weiss R., Dzura J., Burgert T. Obesity and the Metabolic Syndrome in children and adolescents // N. Engl. J. Med. 2004. 350: 23: 2362–2374.
32. Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet. 2005. 366: 1055–1062.
33. Zimmet P., Alberti G. The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet 2007. 369: 2059–2961.



Роль молочнокислых бактерий в здоровье человека

С. В. Николаева, кандидат медицинских наук

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Ключевые слова: молочнокислые бактерии, пробиотики, *Lactobacillus casei* DN-114001, *Bifidobacterium animalis* DN-173 010.

Молочнокислые бактерии — общее название бактерий семейства *Lactobacillaceae*, основным свойством которых является способность образовывать молочную кислоту в качестве основного продукта брожения [1]. Молочная кислота положительно влияет на перистальтику кишечника человека, уменьшает метеоризм, а также способна оказывать стимулирующее действие на секреторную деятельность слюнных желез; в ее присутствии улучшается усвоение кальция, фосфора

и железа [2, 3]. Молочнокислые бактерии не участвуют в возникновении каких-либо патологических процессов, напротив, они оказывают положительный эффект на жизнедеятельность человеческого организма [4]. Большинство молочнокислых бактерий — пробиотические штаммы, изолированные из кишечной флоры здорового человека (бифидо- и лактобактерии), сохраняющие жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт и благоприятно действующие на здоровье человека, что подтверждено клиническими испытаниями. Их вводят в состав лекарственных препаратов, пищевых добавок, а в последнее время — и кисломолоч-

ных продуктов. Современные тенденции таковы, что конечные формы обогащенных таким образом продуктов также должны иметь клинически доказанные положительные эффекты на организм человека.

Первым из исследователей, предположившим, что некоторые бактерии совсем не губительны для человека, а напротив, могут оказывать позитивное влияние на здоровье, был знаменитый русский ученый Илья Ильич Мечников. Еще в самом начале XX в. он провел исследования по возможности восстановления кишечной микрофлоры с помощью молочнокислой палочки. В результате серьезных и кропотливых исследований ученым

были изучены свойства бактерии, которую он назвал «болгарской палочкой» (в современной классификации — *Lactobacillus bulgaricus*), а также разработал рецепт кисломолочного напитка — прообраз современного йогурта. Сам И.И. Мечников, его коллеги и знакомые на протяжении многих лет регулярно употребляли этот напиток, который также называют «мечниковской простоквашей», и на собственном опыте смогли убедиться в его полезных качествах.

В настоящее время известны разнообразные положительные эффекты молочнокислых пробиотических бактерий, подтвержденные многочисленными клиническими исследованиями. Прежде всего необходимо отметить, что эти бактерии играют важную роль в поддержании колонизационной резистентности, то есть оказывают выраженную антагонистическую активность в отношении патогенных микроорганизмов, продуцируя различные органические кислоты, перекись водорода, антибиотики и бактериоцины [5]. Некоторые представители молочнокислых пробиотических бактерий (например, *L. acidophilus*) вырабатывают высокоактивную перекись водорода, благодаря чему оказывают выраженное вирусоцидное действие в отношении вируса иммунодефицита человека [6].

Несмотря на то, что еще в начале прошлого века И.И. Мечников предположил, что молочнокислые бактерии способны повышать устойчивость организма человека к различным заболеваниям, лишь в последние десятилетия была доказана теория об иммуномодулирующем влиянии этих микроорганизмов. Было установлено, что некоторые штаммы молочнокислых бактерий способны оказывать иммуностимулирующее действие, способствуя выработке в кишечнике цитокинов (в том числе интерлейкинов-1, 6, 10, фактора некроза опухоли альфа), антител, стимулировать синтез интерферона гамма лимфоцитами, а также повышать активность фагоцитов и естественных клеток-киллеров (NK-клеток) [6–9]. Таким образом, была доказана способность пробиотиков усиливать устойчивость организма человека к определенным заболеваниям. Так, молочнокислые пробиотические бактерии эффективны для профилактики широко распространенных зимних инфекций, обусловленных различными респираторными вирусами.

Существуют данные, что при употреблении *L. bulgaricus* OLL1073R-1 в составе йогуртов снижается риск заражения простудными заболеваниями у пожилых людей, так как этот штамм дополняет естественную активность NK-клеток [10]. В исследовании, включавшем более 1000 взрослых добровольцев, было показано снижение продолжительности острых респираторных заболеваний у лиц, в течение 3 месяцев употреблявших ежедневно по 200 мл кисломолочного пробиотического продукта (Actimel), который содержит штамм *L. casei* DN-114001 [11]. Положительный эффект сохранялся даже спустя месяц после окончания приема. Американскими исследователями была предпринята попытка определить, как влияет употребление молочнокислых пробиотических бактерий на инфекционные заболевания у детей. В группе, получавшей *L. casei* DN-114001 (Actimel), заболеваемость была достоверно ниже, чем при употреблении плацебо [12]. Похожие данные были получены и российскими учеными [13].

Человеческому организму постоянно приходится адаптироваться в ответ на изменения, связанные с влиянием факторов окружающей среды и образа жизни. Старение, стресс, интенсивные физические тренировки, проживание в мегаполисе и даже холодная погода — все это негативно влияет на организм человека. Последнее подтверждают эпидемиологические данные о том, что число респираторных заболеваний и диарей в зимние месяцы увеличивается. S. Nagata и соавт. провели исследование для оценки эффективности приема кисломолочных продуктов, содержащих *L. casei* Shirota, при норовирусных гастроэнтеритах в зимний период у пожилых людей (средний возраст пациентов — 84 года). Установлено, что непрерывный прием кисломолочного продукта с *L. casei* Shirota уменьшает выраженность и длительность проявления симптомов лихорадки, вызванной норовирусным гастроэнтеритом, а также корректирует дисбаланс кишечной микрофлоры, свойственный пожилым людям [14].

Прием молочнокислых пробиотических бактерий эффективен и при диареях. Так, в восьми рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с общим числом участников 988 человек была изучена эффектив-

ность продуктов питания, содержащих *L. rhamnosus* GG, при острых кишечных инфекциях (ОКИ). Было получено достоверное сокращение сроков проявления клинических симптомов ОКИ в среднем с 3,5 до 2,5 дней, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [15, 16]. В работах профессора А.В. Горелова и соавт. показана клиническая эффективность *L. casei* DN-114001 (Actimel) в комплексной терапии ОКИ у детей старше 3 лет — длительность лихорадки, диарейного синдрома и сроки госпитализации у детей, его употреблявших, были достоверно меньше по сравнению с детьми, получавшими плацебо [17].

Еще одним направлением, при котором доказана эффективность молочнокислых пробиотических бактерий, является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), которая возникает при нарушении состава и активности нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. У взрослых для профилактики ААД, вызванной *Clostridium difficile*, хорошую эффективность показал прием Actimel, содержащего пробиотический штамм *L. casei* DN 114001 [18]. У детей молочнокислые бактерии, принимаемые внутрь, способны предотвращать возникновение диарей или уменьшать побочные эффекты, связанные с приемом антибиотиков (например, амоксицилина) [19]. Выявлено положительное влияние штамма *L. casei* DN 114001 и при проведении эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у детей [20].

Иммуномодулирующие свойства молочнокислых бактерий способны уравновесить дисбаланс в иммунных реакциях, вызывающих аллергические реакции у детей. При употреблении детьми с аллергией кисломолочных продуктов, содержащих *L. gasseri* CECT5714 и *L. coryniformis* CECT5711, в течение 3 месяцев выявлено значительное снижение уровня IgE в плазме крови и существенное увеличение CD4⁺/CD25⁺ Т-регуляторных клеток, секреторного IgA и NK-клеток. Таким образом, употребление молочнокислых пробиотических бактерий способно благотворно влиять на иммунные параметры, участвующие в аллергической реакции [21].

Молчнокислые пробиотические бактерии положительно влияют на уровень холестерина в сыворотке крови — в некоторых исследованиях показано, что при их употреблении происходит

снижение общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, улучшение функции печени [22, 23].

Наконец, нормализация кишечной микрофлоры способствует нормализации кишечного пассажа. Было показано, что регулярный прием *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (Активиа) пациентами с синдромом раздраженного кишечника, сопровождающегося запорами, уменьшает время транзита по кишечнику, увеличивает частоту дефекаций и улучшает качество жизни таких пациентов [24–27].

Таким образом, молочнокислые пробиотические бактерии можно широко использовать для профилактики и лечения больных с различными заболеваниями (острыми и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, для восстановления кишечного микробиоценоза и др.). Форма приема этих микроорганизмов разнообразна (кисломолочные продукты, лекарственные препараты, биологически активные добавки), причем при выборе необходимо руководствоваться прежде всего тем, что положительное действие на организм человека должно быть клинически доказано не только для самих молочнокислых пробиотических бактерий, но и для готовых продуктов, содержащих эти бактерии. ■

Литература

1. Квасников В. И., Нестеренко О. А. Молочнокислые бактерии и пути их использования. М.: Наука, 1975. 384 с.
2. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. СПб, 2000; 209 с.
3. Вережагина Т. Г., Сафонов А. Б., Михеева И. Г. Актуальные проблемы искусственного вскармливания. Патология новорожденных и детей раннего возраста (лекции по педиатрии). М., 2001; 1: 64–77.
4. Тюрин М. В. Антибиотикорезистентность и антагонистическая активность лактобацилл. Дисс. канд. мед. наук. М., 1990. 146 с.
5. Miettinen M., Vuopio-Varkila J., Varkila K. Production of human tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria // Infect Immun. 1996; 64: 5403–5405.
6. Klebanoff S. J., Coombs R. W. Viricidal effect of *Lactobacillus acidophilus* on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission // J. Exp. Med. 1991; 174 (1): 289–292.
7. Solis-Pereyra B., Aattouri N., Lemonnier D. Role of food in the stimulation of cytokine production // Am. J. Clin. Nutr. 1997; 66: 521S–525S.
8. Borruel N., Carol M., Casellas F. Increased mucosal tumour necrosis factor α production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria // Gut. 2002; 51: 659–664.
9. Gill H. S., Rutherford K. J., Cross M. L. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes // J Clin Immunol. 2001. 21: 264–271.
10. Makino S., Ikegami S., Kume A., Horiuchi H., Sasaki H., Orie N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 // Br J Nutr. 2010; 104 (7): 998–1006.
11. Guillemard E., Tondou 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.
12. Merenstein D., Murphy M., Fokar A., Hernandez R. K., Park H., Nsouli H., Sanders M. E., Davis B. A., Niborski V., Tondou 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.
13. Горелов А. В., Усенко Д. В. Влияние пробиотического продукта «Актимель» на состояние здоровья детей // Вопросы современной педиатрии. 2003 (2); 4: 87–90.
14. 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): 549–556.
15. Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T. et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus Casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children // Pediatrics. 1991; 88: 90–97.
16. Seep E., Mikelsaar M., Salminen S. Effect of administration of *Lactobacillus casei* strain GG on the gastrointestinal microbiota of newborns // Microbial Ecol Health Dis. 1993; 6: 309–314.
17. Горелов А. В., Усенко Д. В. Пробиотики: механизмы действия и эффективность при инфекциях желудочно-кишечного тракта // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006; 4: 53–57.
18. Hickson M., D'Souza A., Muthu N. et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial // BMJ. 2007; 335: 80–85.
19. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. М.: Изд. Грантъ, 1998.
20. Sykora J., Malan A., Zahlava J. et al. Gastric emptying of solids in children with H. pylori-positive and H. pylori-negative non-ulcer dyspepsia // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 39: 246–252.
21. 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* CECT5714 and *L. coryniformis* CECT5711 induces immunological changes in children suffering from allergy // Pediatr Allergy Immunol. 2009; 20 (6): 592–600.
22. 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.
23. 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.
24. Agrawal A., Houghton L. A., Morris J., Reilly B., Guyonnet D., Goupil Feuillerat N., Schlumberger A., Jakob S., Whorwell P. J. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173–010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation // Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29 (1): 104–114.
25. 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.
26. 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.
27. 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 // BMC Pediatr. 2009; 18 (9): 22.

СВОЙСТВА КИСЛОМОЛОЧНОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА
НАПРЯМУЮ ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ СВОЙСТВАМИ ШТАММА ПРОБИОТИКОВ,
КОТОРЫЕ В НЕГО ДОБАВИЛИ

L.Casei Imunitass

(Lactobacillus casei DN 114001)



* Центральный Научно-Исследовательский
Институт Эпидемиологии Роспотребнадзора

**ЕЖЕДНЕВНАЯ
ПОМОЩЬ
ИММУНИТЕТУ**

Bifidobacterium Actiregularis

(Bifidobacterium animalis DN 173010)



Рекомендовано Российской
Гастроэнтерологической
Ассоциацией

**ЕСТЕСТВЕННАЯ
ПОМОЩЬ
ПИЩЕВАРЕНИЮ**

Выбор фармакологической терапии при спастическом мышечном гипертонусе

А. А. Королев, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: фармакологическая терапия, спастичность, мышечный гипертонус, методы лечения, миорелаксанты, антиспастические препараты, улучшение двигательной функции, интратекальное введение, терапевтическая доза, побочное действие.

Основными препаратами, используемыми для снижения мышечного тонуса, являются миорелаксанты.

По механизму действия различают миорелаксанты центрального действия (влияют на синаптическую передачу возбуждения в центральной нервной системе) и периферического действия (угнетают прямую возбудимость поперечно-полосатых мышц). При применении миорелаксантов могут возникать достаточно значимые побочные действия, которые при выборе препарата надо тщательно оценивать [1, 2].

При выборе антиспастических препаратов учитывают в основном их способность тормозить полисинаптические рефлексы (уменьшение спастики), оказывая при этом наименьшее влияние на моносинаптические рефлексы (сила мышц). Антиспастический препарат должен уменьшать мышечную спастичность при минимальном снижении мышечной силы [3, 4].

Медикаментозная терапия основана на использовании таблетированных и инъекционных форм. Применяемые внутрь антиспастические средства, уменьшая мышечный тонус, могут улучшить двигательные функции, облегчить уход за обездвиженным пациентом, снять болезненные мышечные спазмы, усилить действие лечебной физкультуры, предупредить развитие контрактур [5]. При легкой степени спастичности применение миорелаксантов может привести к значительному положительному эффекту, однако при выраженной спастичности могут потребоваться большие дозы миорелаксантов, применение

которых нередко вызывает нежелательные побочные эффекты. Лечение миорелаксантами начинают с минимальной дозы, затем ее медленно повышают для достижения эффекта [6].

К миорелаксантам центрального действия, наиболее часто используемым в России для лечения спастического мышечного гипертонуса, относятся баклофен, тизанидин, толперизон, диазепам [7, 8].

Баклофен (Баклосан, Лиорезал) оказывает антиспастическое действие преимущественно на спинальном уровне. Препарат представляет аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), который связывается с пресинаптическими ГАМК-рецепторами, приводя к уменьшению выделения возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата) и подавлению моно- и полисинаптической активности на спинальном уровне, что и вызывает снижение спастичности. Препарат проявляет также умеренное центральное анальгезирующее действие. Баклофен используется при спинальном и церебральном спастическом мышечном гипертонусе различного генеза. Начальная доза составляет 5–15 мг/сут (в один или три приема), затем дозу увеличивают на 5 мг каждый день до получения желаемого эффекта. Препарат принимают во время еды. Максимальная доза баклофена для взрослых составляет 60–75 мг/сут. Побочные эффекты чаще проявляются седацией, сонливостью, снижением концентрации внимания, головокружением и часто ослабевают в процессе лечения. Возможно возникновение тошноты, запоров и диареи, артериальной гипертензии, усиление атаксии, появление парестезий. Требуется осторожность при лечении больных пожилого возраста, пациентов, перенесших

инсульт, пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Баклофен противопоказан при эпилепсии, наличии судорог в анамнезе [9, 10].

При выраженной спастичности, когда обычное пероральное применение антиспастических препаратов не эффективно, показано интратекальное введение баклофена, которое впервые было предложено в 1984 г. R. Penn. Для достижения необходимой концентрации препарата в спинномозговой жидкости необходимо принимать довольно значительные дозы баклофена, что может привести к нарушениям сознания, сонливости, слабости. В связи с этим были разработаны системы, при помощи которых баклофен доставляется непосредственно в подбололочное пространство спинного мозга при помощи подбололочной баклофеновой насосной системы. При этом клинического эффекта добиваются гораздо меньшими дозами баклофена, чем при использовании таблетированных форм [11, 12].

Данная система состоит из резервуара, где содержится баклофен или аналогичный препарат, насоса (помпы), при помощи которого препарат дозированно подается в подбололочное пространство спинного мозга через люмбальный катетер и блока питания. Из резервуара баклофен поступает непосредственно в спинномозговую жидкость, а его дозировка контролируется специальным радиотелеметрическим устройством. Количество поступающего в спинномозговую жидкость лекарственного препарата можно изменять в зависимости от клинической картины. Добавление баклофена в резервуар производится через 2–3 месяца при помощи чрезкожной пункции [13].

Использование баклофеновой помпы улучшает скорость и качество ходьбы

больных с нефиксированными рефлекторными контрактурами, обусловленными высокой спастичностью мышечных синергистов и дисбалансом мышечных антагонистов. Имеющийся 15-летний клинический опыт применения баклофена интратекально у больных, перенесших инсульт, свидетельствует о высокой эффективности этого метода в уменьшении не только степени спастичности, но и болевых синдромов и дистонических расстройств. Отмечено положительное влияние баклофеновой помпы на качество жизни больных, перенесших инсульт [14].

Тизанидин (Сирдалуд) — миорелаксант центрального действия, агонист альфа-2-адренергических рецепторов. Препарат снижает спастичность вследствие подавления полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга, что может быть вызвано угнетением высвобождения возбуждающих аминокислот L-глутамата и L-аспартата и активацией глицина, снижающего возбудимость интернейронов спинного мозга. Тизанидин обладает также умеренным центральным анальгетическим действием. Препарат эффективен при церебральной и спинальной спастичности, а также при болезненных мышечных спазмах. Начальная доза препарата составляет 2–6 мг/сут в один или три приема, при индивидуальном подборе увеличение дозы происходит на 3–4 день на 2 мг. При пероральном приеме действие препарата проявляется через 30–45 минут, максимальный эффект наступает в течение 1–2 часов. Средняя терапевтическая доза составляет 12–24 мг/сут, максимальная доза — 36 мг/сут. В качестве побочных эффектов могут возникнуть сонливость, сухость во рту, головокружение и снижение артериального давления, что ограничивает использование препарата при постинсультной спастичности. Антиспастический эффект тизанидина сопоставим с эффектом баклофена, однако тизанидин при адекватном подборе дозировки лучше переносится, т. к. не вызывает общей мышечной слабости и не усиливает мышечную слабость в парализованной конечности [15, 16].

Толперизон (Мидокалм) — антиспастический препарат центрального действия, угнетает каудальную часть ретикулярной формации и обладает Н-холинолитическими свойствами. Толперизон снижает активность спинальных нейронов, участвующих в формировании спастичности, путем ограничения потока натрия через мем-

брану нервных клеток. Наиболее часто используется по 300–450 мг/сут в два или три приема. Снижение мышечного тонуса при назначении толперизона иногда сопровождается сосудорасширяющим действием, что следует учитывать при назначении больным с тенденцией к артериальной гипотонии. Также препарат может вызывать или усиливать у больных недержание мочи [17].

Основным побочным эффектом баклофена, тизанидина и толперизона является быстрое наступление мышечной слабости, причем в каждом случае врач должен находить баланс между снижением тонуса и усилением слабости. Кривая баланса между снижением спастического тонуса и усилением мышечной слабости у больных на фоне увеличения дозы Мидокалма, Сирдалуда или Баклофена показывает, что наиболее быстрое усиление слабости происходит при приеме Баклофена, а самый мягкий препарат, позволяющий эффективно подобрать индивидуальную дозировку, — Мидокалм. Во всех случаях, учитывая наличие узкого терапевтического окна, курс лечения начинают с небольшой дозы препарата, постепенно наращивая ее до достижения отчетливого антиспастического эффекта, но не до появления слабости [18, 19].

Диазепам (Реаланиум, Релиум, Сибазон) является миорелаксантом, поскольку обладает способностью стимулировать уменьшенное пресинаптическое торможение на спинальном уровне. Он не имеет прямых ГАМК-ергических свойств, увеличивает концентрацию ацетилхолина в мозге и тормозит обратный захват норадреналина и дофамина в синапсах. Это приводит к усилению пресинаптического торможения и проявляется снижением сопротивляемости растяжению, увеличением диапазона движений. Диазепам также обладает способностью уменьшать болевой синдром, вызываемый спазмом мышц. Наряду со снижением мышечного тонуса, развиваются заторможенность, головокружение, нарушение внимания и координации ввиду токсического действия на центральную нервную систему. Это значительно ограничивает применение диазепама в качестве миорелаксанта. Используется он, в основном, для лечения спастичности спинального происхождения при необходимости кратковременного снижения мышечного тонуса. Для лечения спастичности назначают в дозе 5 мг однократно или по 2 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза может составлять 60 мг. При

больших дозах могут отмечаться расстройства сознания, преходящая дисфункция печени и изменения крови. Продолжительность лечения ограничена из-за возможного развития лекарственной зависимости [20].

Клоназепам является производным бензодиазепа. Клоназепам оказывает успокаивающее, центральное миорелаксирующее, анксиолитическое действие. Миорелаксирующий эффект достигается за счет усиления ингибирующего действия ГАМК на передачу нервных импульсов, стимуляции бензодиазепиновых рецепторов, расположенных в аллостерическом центре постсинаптических ГАМК-рецепторов восходящей активирующей ретикулярной формации ствола головного мозга и вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга, а также уменьшения возбудимости подкорковых структур головного мозга и торможения полисинаптических спинальных рефлексов.

Быстрое наступление сонливости, головокружения и привыкания ограничивает применение этого препарата. Для снижения проявления возможных побочных реакций, достигая терапевтической дозы необходимо путем медленного титрования в течение двух недель. Для приема внутрь взрослым рекомендуется начальная доза не более 1 мг/сут. Поддерживающая доза — 4–8 мг/сут. Возможно назначение небольших доз в сочетании с другими миорелаксантами. Клоназепам эффективен при пароксизмальных повышении мышечного тонуса. Противопоказан при острых заболеваниях печени, почек, миастении [21].

Дикалия клоразепат (Транксен) — аналог бензодиазепа, трансформируется в главный метаболит диазепама, обладает большей активностью и длительностью антиспастического действия, чем диазепам. Отмечен его хороший эффект при лечении в виде уменьшения фазических рефлексов на растяжение, обладает незначительным седативным эффектом. Первоначальная доза составляет 5 мг 4 раза в сутки, затем уменьшается до 5 мг 2 раза в сутки [22].

Дантролен — производное имидазолина, действует вне центральной нервной системы, преимущественно на уровне мышечных волокон. Механизм действия дантролена — блокирование высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума, что ведет к снижению степени сократимости скелетных мышц, редукции мышечного тонуса и фазических реф-

Таблица

Основные лекарственные средства, используемые для лечения спастического мышечного гипертонуса

Препарат	Механизмы действия	Фармакологические эффекты	Показания к применению	Рекомендуемые схемы лечения	Макс. суточная доза, мг	Побочные эффекты
Баклофен (Лиорезал, Баклосан)	Воздействие на рецептор ГАМК-В пресинаптических терминалей	Умеренное центральное анальгезирующее действие, легкое противотревожное действие	Спинальные формы спастичности, болезненные мышечные спазмы	Внутрь, во время еды. Начальная доза 5 мг 2–3 раза/сут, дозу постепенно повышают (каждые 3 дня) на 5–15 мг до достижения желаемого эффекта	100 мг в 4 приема	Седация, головокружение, мышечная слабость, усталость, тошнота, тремор, бессонница, артериальная гипотензия, возможные судороги и галлюцинации
Тизанидин (Сирдалуд)	Агонист альфа-2-норадреналинергических рецепторов в ЦНС	Миорелаксант центрального действия	Спастичность скелетных мышц при неврологических заболеваниях (рассеянный склероз, постинсультная спастичность, ДЦП, хроническая миелопатия и др.)	Максимальная начальная доза 6 мг в сутки (в 3 приема). Затем дозу повышают (каждые 3 дня) до 12–36 мг	36 мг в 3–4 приема	Сухость во рту, седация, головокружение, головное давление, мышечная слабость. Возможно гепатотоксическое действие
Толперидол (Мидокалм)	Блокирует полисинаптические спинномозговые рефлексы, избирательно угнетает каудальную часть ретикулярной формации мозга	Центральное Н-холинолитическое действие, спазмолитическая и вазодилатационная активность (улучшает периферический кровоток). Умеренное центральное анальгетическое действие	Органические неврологические заболевания с повышением мышечного тонуса и скелетных мышц, экстрапирамидные заболевания	Начальная доза 150 мг в 3 приема, постепенно повышают до достижения желаемого эффекта (300–450 мг/сут). Возможно в/м введение 100 мг 2 раза в день или внутривенное капельное введение 100 мг 1 раз/день	450 мг	Редко сонливость, мышечная слабость, тошнота, кожные реакции. Возможна гипотензия при быстром внутривенном введении препарата
Диазепам (Реланиум, Релиум, Сибазон)	Непрямой эффект на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, увеличивает концентрацию ацетилхолина в мозге и тормозит обратный захват норадреналина и дофамина в синапсах	Седативный, противотревожный, миорелаксирующий	Спинальные и церебральные формы спастичности, болезненные мышечные спазмы	Максимальная начальная доза 6 мг в сутки (в 3 приема). Затем дозу постепенно увеличивают в зависимости от переносимости и клинического эффекта до 60 мг в сутки	60 мг	Сонливость, общая слабость, повышение аппетита, атаксия. При длительном применении – толерантность, зависимость, нарушение сна, галлюцинации, синдром отмены
Клоназепам (Антелепсин)			Болезненные мышечные спазмы, мышечные дистонии	Начальная доза 0,5 мг на ночь, постепенное повышение в зависимости от переносимости и клинического эффекта до 8 мг	10 мг	
Дантролен	Периферическое действие, блокирование высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума, снижение степени сократимости скелетных мышц	Уменьшает спастичность и силу произвольных сокращений	Тяжелые двигательные нарушения (плегии), мышечные контрактуры	Начальная доза 25–50 мг в сутки с постепенным увеличением в течение 4 недель до оптимальной дозы 100–300 мг/сут	400 мг	Сонливость, головокружение, тошнота, диарея, снижение скорости клубочковой фильтрации, гепатотоксический эффект

лексов, увеличению диапазона пассивных движений. Важным преимуществом дантролена по отношению к другим миорелаксантам является его доказанная эффективность в отношении спастичности не только спинального, но и церебрального генеза. Начальная доза — 25 мг/сут, при переносимости дозу увеличивают в течение 4 недель до 400 мг/сут. Побочные эффекты —

сонливость, головокружение, тошнота, диарея, снижение скорости клубочковой фильтрации. Серьезную опасность, особенно у пожилых пациентов в дозе более 200 мг/сут, представляет гепатотоксическое действие, поэтому в период лечения надо регулярно следить за функцией печени. Элиминация дантролена на 50% осуществляется за счет печеночного метаболизма, в связи с этим он

противопоказан при заболеваниях печени. Осторожность следует соблюдать и при тяжелых сердечных или легочных заболеваниях.

Катапресан — применяется в основном при спинальных повреждениях, действует на альфа-2-агонисты головного мозга, обладает пресинаптическим торможением. Из побочных эффектов отмечаются снижение артериального

давления и депрессия. Первоночная доза — 0,05 мг 2 раза в день, максимальная — 0,1 мг 4 раза в день.

Темазепам — взаимодействует с бензодиазепиновыми рецепторами аллостерического центра постсинаптических ГАМК-рецепторов, расположенных в лимбической системе, восходящей активирующей ретикулярной формации, гиппокампе, вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга. В результате открываются каналы для входящих токов ионов хлора и таким образом потенцируется действие эндогенного тормозного медиатора — ГАМК. Рекомендуемая доза — 10 мг 3 раза в день. Эффективно его сочетание с баклофеном [23, 24].

Основные лекарственные средства, используемые для лечения спастического мышечного гипертонуса, представлены в табл.

Таким образом, выбор препарата определяется основным заболеванием, выраженностью мышечной спастичности, а также побочными эффектами и особенностями действия конкретного препарата.

Так, например, тизанидин и баклофен в большей степени действуют на тонус мышц-разгибателей, поэтому в случаях наличия значительного гипертонуса мышц-сгибателей руки, легкой спастичности мышц ноги их прием не показан, поскольку легкое повышение тонуса мышц-разгибателей ноги компенсирует мышечную слабость в ноге и стабилизирует походку больного. В таком случае средством выбора являются методы физического воздействия на мышцы верхней конечности.

При лечении церебральной спастичности наиболее часто применяют Сирдалуд, а при спинальной спастичности — Сирдалуд и Баклофен. Важным преимуществом перед другими миорелаксантами обладает Мидокалм, который не оказывает седативного эффекта и имеет благоприятный спектр переносимости, поэтому является препаратом выбора для лечения в амбулаторных условиях и для лечения пожилого контингента пациентов.

Допустима комбинация нескольких средств, что позволяет эффективно снижать тонус на меньших дозах каждого из препаратов. Сочетание препаратов с разными точками приложения, начиная от центров в головном мозге и до мышц, может привести к суммированию терапевтического эффекта.

Эффективность пероральных антиспастических препаратов снижается при их длительном использовании, часто воз-

никает необходимость возрастающего повышения дозировок для поддержания начального клинического эффекта, что сопровождается увеличением частоты и тяжести побочных реакций [25–27].

В ситуации, когда спастичность носит локальный характер и системный эффект пероральных миорелаксантов нежелателен, предпочтительны локальные методы воздействия, одним из которых является локальное введение ботулотоксина [28, 29]. ■

Литература

1. Скоромец А. А., Амелин А. В., Пчелинцев М. В. и др. Рецептурный справочник врача-невролога. СПб: Политехника. 2000. 342 с.
2. Шток В. Н. Фармакотерапия в неврологии: Практическое руководство. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 480 с.
3. Методические рекомендации по организации неврологической помощи больным с инсультами в Санкт-Петербурге / Под ред. В. А. Сорокоумова. СПб: Санкт-Петербург, 2009. 88 с.
4. Леманн-Хорн Ф., Лудольф А. Лечение заболеваний нервной системы. М.: МЕДпресс-информ. 2005. 528 с.
5. O'Dwyer N., Ada L., Neilson P. Spasticity and muscle contracture in stroke // Brain. 2006. Vol. 119. P. 1737–1749.
6. Дамулин И. В. Синдром спастичности и основные направления его лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003. № 12. С. 4–9.
7. Завалишин И. А., Бархатова В. П., Шитикова И. Е. Спастический парез // В кн. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. Под ред. И. А. Завалишина, В. И. Головкина. ООО «Эльф ИПР». 2000. С. 436–455.
8. Левин О. С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: Справочник. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 336 с.
9. Бойко А. Н., Лац Н. Ю., Батышева Т. Т. Повышение мышечного тонуса: этиология, патогенез, коррекция // Справочник поликлинического врача. 2004. Т. 4. № 1. С. 28–30.
10. Дамулин И. В. Синдром спастичности и основные направления его лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003. № 12. С. 4–9.
11. Избранные лекции по неврологии: под ред. В. Л. Голубева. М.: ЭйдосМедиа, 2006. 624 с.
12. Parziale J., Akelman E., Herz D. Spasticity: pathophysiology and management // Orthopaedics. 2003. Vol. 16. P. 801–811.
13. Katz R., Rymer Z. Spastic hypertonia: mechanisms and measurement // Arch. Phys. Med. Rehab. 2009. Vol. 70. P. 144–155.
14. Barnes M. An overview of the clinical management of spasticity // In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. Cambridge University Press. 2001. P. 5–11.
15. Парфенов В. А. Патогенез и лечение спастичности // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 9. № 25. С. 16–18.
16. Кадыков А. С., Шахпаранова Н. В. Медикаментозная реабилитация больных со спастическими парезами. В кн.: Синдром верхнего мотонейрона. Под ред. И. А. Завалишина, А. И. Осадчих, Я. В. Власова. Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005. С. 304–315.
17. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Сашина М. Б. Реабилитация больных с центральным постинсультным болевым синдромом // Реабилитология. Сборник научных трудов (ежегодное издание), № 1. М.: Изд-во РГМУ, 2003. С. 357–359.
18. Сашина М. Б., Кадыков А. С., Черникова Л. А. Постинсультные болевые синдромы // Атмосфера. Нервные болезни. 2004. № 3. С. 25–27.
19. Камчатнов П. П. Спастичность — современные подходы к терапии // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 14. С. 849–854.
20. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Платинова И. А. Терапия ишемического инсульта // Consilium medicum. 2003, спец. выпуск. С. 18–25.
21. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Сашина М. Б. Постинсультные болевые синдромы // Неврологический журнал. 2003. № 3. С. 34–37.
22. Мусаева Л. С., Завалишин И. А. Лечение спастичности при рассеянном склерозе // Материалы 9 симпозиума «Рассеянный склероз: лечение и оздоровление». СПб: Лики России. 2000. С. 59–60.
23. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. М.: Интермедика, 2002. 208 с.
24. Sommerfeld D. K., Eek E. U.-B., Svensson A.-K. et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations // Stroke. 2004. Vol. 35. P. 134–140.
25. Bakheit A., Zakine B., Maisonneuve P. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A // Int. J. Rehabil. Res. 2010. Vol. 33. P. 199–204.
26. Малахов В. А. Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция // Международный неврологический журнал. 2010. № 5. С. 67–70.
27. Davis T., Brodsky M., Carter V. Consensus statement on the use of botulinum neurotoxin to treat spasticity in adults // Pharmacy and Therapeutics. 2006. Vol. 31. P. 666–682.
28. Childers M., Brashear A., Jozefczyk P. Dose-dependent response to intra-muscular botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke // Arch. Phys. Med. Rehab. 2004. Vol. 85. P. 1063–1069.
29. Кадыков А. С. Миорелаксанты при реабилитации больных с постинсультными двигательными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1997. № 9. С. 53–55.

максимальная концентрация в очаге инфекции^{1,2}



TEVA

ООО «Тева»
Россия, 119049, Москва
ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1
Тел.: +7.495.6442234
Факс: +7.495.6442235
www.teva.ru

Если ребенок с аллергией заболевает респираторными инфекциями, необходимо более тщательно и бережно подходить к выбору антибактериальных средств. Важно подобрать антибиотик с минимальным риском развития аллергических реакций. Сумамед® не вызывает аллергию и не влияет на здоровые ткани ребенка, достигая максимальных концентраций только в воспаленных тканях дыхательных путей³.

Информация для специалистов. Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Foulds G., Johnson R.B. Selection of dose regimens of azithromycin // J. Antimicrob. Chemother. 1993; 31 (Suppl. E): 39–50. 2. Amsden G.W. Pharmacological considerations in the emergence of resistance. // Int. J. Antimicrob. Agents. 1999; 11 (Suppl. 1): S7–S14. 3. Стецюк О.Х. и соавт. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011; 13, № 1: 67–84.

максимальная концентрация в очаге инфекции^{1,2}



ТЕВА

ООО «Тева»
Россия, 119049, Москва
ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1
Тел.: +7.495.6442234
Факс: +7.495.6442235
www.teva.ru

Если ребенок с аллергией болеет респираторными инфекциями, необходимо более тщательно и бережно подходить к выбору антибактериальных средств. Важно подобрать антибиотик с минимальным риском развития аллергических реакций. Сумамед® не вызывает аллергии и не влияет на здоровые ткани ребенка, достигая максимальных концентраций только в воспаленных тканях дыхательных путей³.

Информация для специалистов. Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Foulds G., Johnson R.B. Selection of dose regimens of azithromycin // J. Antimicrob. Chemother. 1993; 31 (Suppl. E): 39–50. 2. Amsden G.W. Pharmacological considerations in the emergence of resistance. // Int. J. Antimicrob. Agents. 1999; 11 (Suppl. 1): S7–S14. 3. Стецюк О.У. и соавт. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011; 13, № 1: 67–84.

Принципы лечения крапивницы и ангиоотека

П. В. Колхир, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: крапивница, кожный процесс, хроническое заболевание, аллергия, *Helicobacter pylori*, ангиоотек, контроль над заболеванием, провоцирующий фактор, индукция толерантности, антигистаминные препараты, качество жизни пациентов.

Крапивница и ангионевротический отек (ангиоотек) (АО) — широко распространенные кожные заболевания, оказывающие выраженное негативное влияние на качество жизни пациента. Их обычно легко диагностировать, но не всегда просто лечить из-за различной тяжести течения, частой устойчивости к антигистаминным препаратам и наличия других болезней у пациента, являющихся первичной причиной кожного процесса. Кроме того, не все специалисты знакомы с ведущими руководящими документами, многие из них не знают особенности лечения острой крапивницы ((ОК), протекает менее 6 недель) и хронической крапивницы ((ХК), протекает более 6 недель) и не всегда способны выбрать правильную терапевтическую и/или диагностическую тактику у того или иного пациента.

Задачей данного обзора служит краткое описание основных методов лечения различных видов крапивницы у взрослых пациентов и детей старшего возраста и применяемых лекарственных средств (ЛС), основанное на существующих научных доказательствах.

Для оптимизации фармакотерапии и выбора дальнейшей тактики лечения важно определить вид/форму крапивницы (например, физическая/вибрационная), ее продолжительность (острая, эпизодическая или хроническая). Особенности такой диагностики описаны в других публикациях [1, 22].

Цель лечения — достичь контроля над заболеванием и связанного с этим улучшения качества жизни пациентов, способности к работе или учебе, а также минимизировать опосредованные применением ЛС побочные эффекты. Это особенно важно при терапии длительно текущих форм хро-

нической крапивницы. Для оценки контроля над заболеванием можно учитывать выраженность зуда, АО, размер волдырей, их количество и частоту появления, ночные пробуждения и длительность ремиссии заболевания.

Лечение, направленное на причинные и провоцирующие факторы

В первую очередь проводится лечение основного заболевания (если оно выявлено), которое служит причиной возникновения крапивницы. Нужно сделать все возможное (провести все необходимые диагностические тесты), чтобы выявить причину и провоцирующие факторы крапивницы в случае ее хронического течения. После определения последних необходимо исключить с ними контакт, например, не принимать Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при чувствительности к ним (многие НПВП вызывают обострение ХК у 20–30% пациентов даже при другой ее причине) или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) при рецидивирующем АО.

Исключение провоцирующих факторов

Исключение провоцирующих факторов — эффективный вид лечения и профилактики, если эти факторы известны или подозреваются (пищевой продукт, ЛС, физический стимул и др.).

Многие специалисты рекомендуют всем пациентам с крапивницей избегать приема псевдоаллергенов, Аспирина и других НПВП, иАПФ как возможных неспецифических триггеров [2], хотя достоверные доказательные данные для этого утверждения отсутствуют.

Пациентам с острой аллергической крапивницей нужно исключить контакт с выявленными причинно-значимыми аллергенами, а с физической — избегать воздействия причин-

ного физического стимула в зависимости от вида крапивницы: солнечного света, механического раздражения, сдавления кожи, вибрации, воды, холода, тепла, перегревания, физической нагрузки.

Во многих случаях алкоголь, стресс и перегревание усиливают проявления ХК (табл. 1).

Диета

У пациентов с аллергической IgE-связанной крапивницей важно исключить из рациона причинно-значимые пищевые продукты. С другой стороны, аллергия на пищу и пищевые добавки при ХК — явление крайне редкое, несмотря на широко распространенное ошибочное мнение. Данные о необходимости назначения диеты с ограничением пищевых добавок (красителей, консервантов, усилителей вкуса, ароматизаторов и др.) [5–7] и натуральных салицилатов (так называемых псевдоаллергенов) пациентам с Аспирин-чувствительной ХК противоречивы. В проспективном открытом исследовании, включавшем 64 пациента, у 73% больных ХК было выявлено улучшение кожного процесса при соблюдении строгой диеты с исключением псевдоаллергенов в течение 2 нед, но подтверждение реакции после проведения провокационного теста с индивидуальными псевдоаллергенами было зарегистрировано только у 19% из них [8].

Лечение физической крапивницы.

Индукция толерантности

У мотивированных пациентов с холодовой, солнечной, холинергической и генерализованной тепловой крапивницей возможно проведение десенсибилизации (индукция толерантности). Процедура заключается в повторяющемся воздействии стимула на кожу пациента, например холодового или теплового, до достижения ее рефрактерности (т. е. отсутствия ответа на провокацию) [9–11]. Воздействие стимула должно быть регулярным и достаточной

Таблица 1

Исключение провоцирующих факторов у пациентов с хронической крапивницей [3, 4]

Фактор	Методы
Перегревание	Избегать пребывания под очень горячим душем или в ванной. Носить легкую одежду
Давление и трение	Носить комфортабельную, просторную одежду и обувь, которая не приводит к сдавлению или трению кожи. Избегать ходьбы на длинные дистанции или ношения тяжелых сумок (особенно для пациентов с крапивницей от давления)
Стресс	Психологические методики, гипноз, релаксирующая терапия
Пищевые псевдоаллергены	Исключить пищевые добавки (красители, консерванты, антиоксиданты и усилители вкуса), натуральные салицилаты (особенно во фруктах, пиве и вине) и неидентифицированные ароматические вещества в томатах, травах и белом вине. E102–124 и E210–219. При легком течении ХК у хорошо мотивированных пациентов возможно назначение строгой элиминационной диеты с исключением псевдоаллергенов на 3 нед в качестве альтернативы антигистаминным препаратам или в дополнение к ним
Алкоголь	Исключить употребление любых алкогольных напитков. Реакция на алкоголь зависит от количества выпитого, содержания этанола и псевдоаллергенов
Лекарственные средства	Исключить прием Аспирина и других НПВП при отсутствии строгих показаний. Тщательно изучать инструкции к препаратам. В качестве альтернативы другим НПВП возможно применение Ацетаминофена (парацетамола)

Таблица 2

Ступенчатый подход к лечению хронической крапивницы (см. рис.)

1-я ступень (научные доказательства высокого качества)	- Низкая стоимость лечения - Очень хороший профиль безопасности - Очень сильные доказательства эффективности								
2-я ступень (научные доказательства низкого качества)	- Низкая стоимость лечения - Хороший профиль безопасности - Достаточные свидетельства эффективности								
3–5 ступень (научные доказательства очень низкого качества)	- Низкая или средняя стоимость лечения - Хороший профиль безопасности - Недостаточные или отсутствующие доказательства эффективности в исследованиях								
6-я ступень	<table> <tr> <td>Циклоспорин А</td><td> - Средняя или высокая стоимость лечения - Средний профиль безопасности - Средний уровень доказательств эффективности </td></tr> <tr> <td>H₂-БГ</td><td> - Низкая стоимость лечения - Хороший профиль безопасности - Очень низкий уровень доказательств эффективности (применять в комбинации с H₁-БГ II поколения) </td></tr> <tr> <td>Дапсон</td><td> - Низкая цена - Средний уровень побочных эффектов - Низкий уровень доказательств эффективности </td></tr> <tr> <td>Анти-IgE (омализумаб)</td><td> - Высокая стоимость лечения - Хороший профиль безопасности - Низкий уровень доказательств хорошей эффективности </td></tr> </table>	Циклоспорин А	- Средняя или высокая стоимость лечения - Средний профиль безопасности - Средний уровень доказательств эффективности	H ₂ -БГ	- Низкая стоимость лечения - Хороший профиль безопасности - Очень низкий уровень доказательств эффективности (применять в комбинации с H₁-БГ II поколения)	Дапсон	- Низкая цена - Средний уровень побочных эффектов - Низкий уровень доказательств эффективности	Анти-IgE (омализумаб)	- Высокая стоимость лечения - Хороший профиль безопасности - Низкий уровень доказательств хорошей эффективности
Циклоспорин А	- Средняя или высокая стоимость лечения - Средний профиль безопасности - Средний уровень доказательств эффективности								
H ₂ -БГ	- Низкая стоимость лечения - Хороший профиль безопасности - Очень низкий уровень доказательств эффективности (применять в комбинации с H₁-БГ II поколения)								
Дапсон	- Низкая цена - Средний уровень побочных эффектов - Низкий уровень доказательств эффективности								
Анти-IgE (омализумаб)	- Высокая стоимость лечения - Хороший профиль безопасности - Низкий уровень доказательств хорошей эффективности								

интенсивности, иначе толерантность исчезнет в течение нескольких дней [1].

Лечение аутоиммунной крапивницы

Считается, что у около 50% пациентов ХК имеет аутоиммунную форму, что подтверждается с помощью лабораторных методов и внутрикожного теста с аутологичной сывороткой (ТАС).

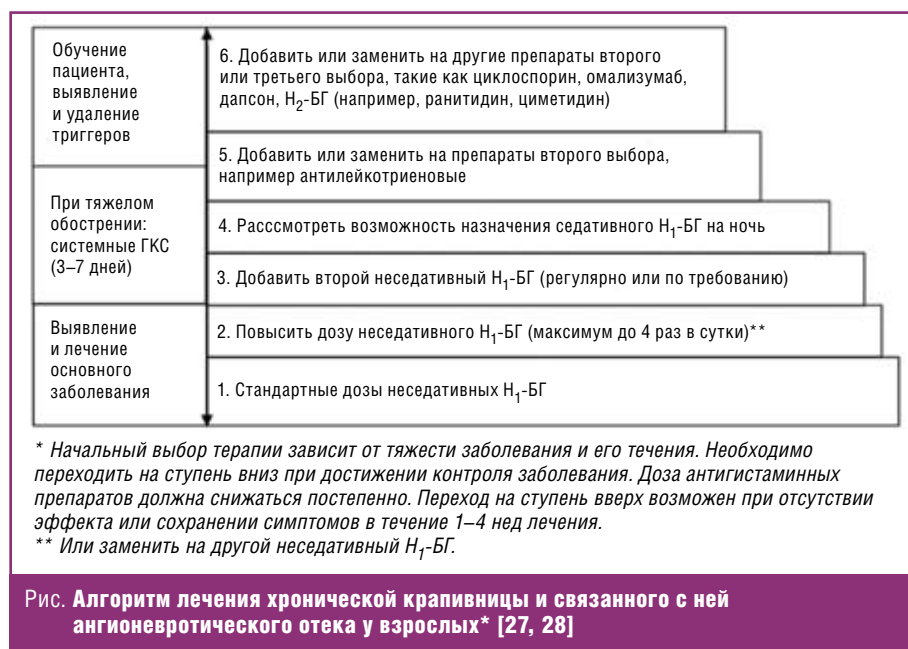
В настоящее время составляются протоколы для проведения десенсибилизации у пациентов с аутоиммунной ХК с помощью инъекций аутологичной сыворотки или цельной крови [12, 13]. Цель такого лечения — индукция

толерантности к циркулирующим гистамин-высвобождающим факторам. В турецком исследовании, опубликованном в июле 2011 г., авторы применяли инъекции аутологичной сыворотки, аутологичной плазмы и плацебо в трех параллельных подгруппах пациентов как с ТАС-положительными (ТАС⁺), так и ТАС-отрицательными (ТАС⁻) ответами [14]. Эффективность лечения аутологичной сывороткой и плазмой была практически равна таковой в группе плацебо (разница не была статистически зна-

чимой), несмотря на это, у пациентов с ТАС⁺ и ТАС⁻ наблюдалось снижение активности крапивницы и увеличение показателей качества жизни. С учетом указанных данных эффективность аутогемотерапии у пациентов с ХК нуждается в дальнейшем изучении.

Лечение сопутствующих инфекций

Необходимость терапии хронических очагов инфекции при крапивнице, в частности *Helicobacter pylori*, все еще обсуждается. Есть исследования (в т. ч. российские), подтверждающие, что эрадикация *H. pylori*



может приводить к выраженному улучшению течения крапивницы [15, 16], в то время как в других антибактериальное лечение не оказывало какого-либо значимого влияния на симптомы ХК [17, 18].

Роль этого микроорганизма в патогенезе ХК и АО остается противоречивой. Частота инфекции в общей популяции очень высока [19], поэтому *H. pylori* выявляется у 40–50% пациентов с ХК. Некоторые специалисты рекомендуют даже в отсутствие научных доказательств эффективность назначать антибактериальное лечение пациентам с ХК как для эрадикации *H. pylori*, так и при других субклинических инфекционных заболеваниях (стрептококковых, стафилококковых, иерсиниоза и т. д.), хотя, согласно данным исследований, такой подход не всегда приводит к улучшению симптомов крапивницы.

Требуется проведение дальнейших рандомизированных клинических исследований (РКИ) для изучения влияния антибактериальной терапии и эрадикации *H. pylori* на течение крапивницы.

Лечение острой крапивницы

Острая спонтанная крапивница может быть аллергической или неаллергической. Но лечение в обоих случаях практически не различается. Более чем в 90% случаев острая форма заболевания самопроизвольно излечивается [1].

Показания к госпитализации:

- тяжелые формы ОК и АО в области гортани с риском асфиксии;

- все случаи анафилактической реакции, сопровождающиеся крапивницей;
- тяжелые формы обострения ОК, ХК и АО, устойчивые к амбулаторному лечению.

Начальные лечебные мероприятия включают воздействие на причину: прекращение применения причинно-значимого ЛС или пищевого продукта, удаление жала насекомого и назначение антибиотиков при бактериальной инфекции. В дальнейшем проводится симптоматическая фармакотерапия.

Несмотря на длительное и широкое использование, было опубликовано всего несколько РКИ по применению блокаторов H₁-рецепторов гистамина (H₁-БГ) II поколения (препараты первого выбора) и коротких курсов системных глюкокортикостероидов ((ГКС), препараты второго выбора) при ОК [1].

Начальная симптоматическая терапия включает назначение неседативных H₁-БГ с возможностью увеличения дневной дозы у взрослых пациентов в 4 раза выше той, что указана в инструкции к препарату (при этом необходимо учитывать возможные побочные эффекты). В некоторых случаях, особенно при ограниченной крапивнице, применяется местное лечение — противозудные и охлаждающие лосьоны (например, 1% и 2% ментолсодержащие на водной основе) [1].

К препаратам второй линии относятся ГКС, назначаемые внутрь 50 мг/сут коротким курсом в течение 3 дней [20] или по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней [21].

При тяжелом течении крапивницы (например, при сочетании с АО или при высоком риске развития анафилаксии) некоторые специалисты рекомендуют внутривенное введение ГКС (30–100 мг преднизолона или 4–16 мг дексаметазона и более) и седативных H₁-БГ, в т. ч. и повторно [22].

В тяжелых прогрессирующих случаях с развитием анафилаксии и шока терапия должна проводиться совместно с парентеральным введением эпинефрина.

Большинство случаев ОК хорошо купируется на фоне лечения H₁-БГ и ГКС. Тем не менее симптомы могут появиться повторно спустя несколько часов (у некоторых пациентов симптомы персистируют до 2 нед и более). В этих случаях пациенты должны получать неседативные H₁-БГ II поколения в адекватных дозах (вплоть до 4-кратного увеличения у взрослых пациентов) на протяжении необходимого времени; таким пациентам нужно рекомендовать иметь дома ГКС в таблетках (например, преднизолон) на случай ухудшения симптомов.

Нужно избегать применения топических H₁-БГ из-за их ограниченного эффекта и возможного сенсibilизирующего потенциала.

В большинстве случаев невозможно предсказать, перейдет ли острая крапивница в хроническую. Также непонятно, влияет ли на такой переход назначение адекватного лечения или нет.

Лечение хронической крапивницы

К сожалению, заболевание, которое служит причиной возникновения ХК, выявляется редко, но если это удастся сделать, то в первую очередь проводится именно его лечение. При излечении основной болезни высока вероятность полного исчезновения симптомов крапивницы. В меньшей степени это относится к аутоиммунной крапивнице, связанной с другими аутоиммунными заболеваниями, т. к., например, даже при полном контроле аутоиммунного тиреоидита, связанного с гипотиреозом и аутоиммунной крапивницей, не всегда наблюдается улучшение течения кожного процесса.

Ключевые особенности лечения:

- терапия выявленной причины крапивницы (если это возможно);
- прекращение/уменьшение контакта с провоцирующими факторами;
- объяснение пациенту особенностей течения, диагностики и лечения

заболевания (устно и в виде инъекций);

- подход для облегчения симптомов;
- пробное назначение H_1 -БГ II поколения; увеличение дневной дозы при необходимости;
- применение препаратов второй и третьей линии у пациентов с тяжелым и устойчивым к лечению заболеванием, включая иммуносупрессивные и иммуномодулирующие.

Важно информировать пациента с ХК, что:

- ХК не приводит к прогрессирующему или необратимому повреждению тканей во всех случаях при отсутствии основного заболевания, служащего ее причиной;
- заболевание часто прекращается спонтанно (примерно 50% случаев);
- пища и аллергия практически никогда не бывают причиной ХК, поэтому нет необходимости в обширных аллергологических обследованиях;
- необходимо иметь аптечку «скорой помощи» (особенно для пациентов с рецидивирующими отеками гортани). В аптечке должны быть адреналин/эпинефрин (желательно в виде аутоинъектора), ГКС и антигистаминные препараты для парентерального введения, шприцы и иглы.

Другое важное направление терапии — это применение препаратов для симптоматического лечения с целью уменьшить выраженность кожных высыпаний/зуда/АО и предотвратить их повторное появление.

В качестве местного лечения можно использовать охлаждающие лосьоны (например, 1% крем ментола на водной основе, лосьон каламина и 10% лосьон кротамитона), особенно в местах выраженного зуда. Нужно иметь в виду, что спиртосодержащие лосьоны при нанесении в местах поврежденной или экзематозной кожи могут усиливать обострение заболевания. Широко используются антигистаминные кремы и гели (например, диметинден), но их фармакологическую эффективность ограничивает слабая кожная абсорбция. Топические ГКС практически не применяются в рутинной клинической практике для терапии хронической крапивницы, но в отдельных исследованиях было показано, что при их регулярном нанесении на локальные области кожи снижается выраженность уртикарного ответа на давление. Возможно, это связано с уменьшением количества тучных клеток в этих местах [23, 24].

Согласно рекомендациям Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization; WAO), во всех случаях крапивницы следует начинать терапию с неседативных антигистаминных препаратов II поколения (препараты первого выбора). Только если они недоступны или неэффективны в максимальных дозах, возможно применение седативных H_1 -БГ [25], которое ограничено частыми побочными эффектами, в частности седативным и антихолинергическим. У большинства пациентов назначение антигистаминных препаратов II поколения позволяет контролировать заболевание [26], тем не менее добавление H_1 -БГ I поколения на ночь логично и допускается, если пациента беспокоит выраженный ночной зуд и связанная с ним бессонница.

В дальнейшем, в зависимости от ответа, лечение у взрослых пациентов проводится согласно алгоритму, изображенному на рис. Стоимость, безопасность и эффективность лечения рассматриваются в табл. 2.

Важно помнить, что у некоторых пациентов с ХК может не наблюдаться эффект от стандартных доз антигистаминных ЛС II поколения. В этом случае возможно увеличение суточной дозы препарата из этой группы в 2–4 раза от рекомендованной в инструкции производителя. Как клинический опыт, так и данные исследований подтверждают, что такой подход (с увеличением дозы неседативных H_1 -БГ) связан с большей эффективностью терапии и контролем заболевания у многих (но не у всех) пациентов [29, 30].

При отсутствии эффекта от увеличения дозы H_1 -БГ можно добавить антилейкотриеновые препараты или заменить H_1 -БГ на другой. При неэффективности или тяжелом течении крапивницы нужно рассмотреть возможность альтернативной терапии препаратами второй-третьей линии, например циклоспорином, комбинацией H_1 - и H_2 -БГ, дапсоном или омализумабом [25]. От назначения такого лечения рекомендуется воздерживаться до 1–4 нед, т. к. эффект от приема антигистаминных препаратов может быть отсроченным [25].

Эффективность ЛС может различаться у каждого пациента. Также нужно учитывать, что препараты не сохраняют длительно действующий эффект после их отмены, поэтому при персистирующей крапивнице необходима поддерживающая терапия. При длительном лечении развития тахифилак-

сии обычно не отмечается, и у многих пациентов с хронической идиопатической или аутоиммунной крапивницей симптоматическая терапия приводит к выраженному положительному ответу и контролю заболевания.

Дальнейшее наблюдение

Во многих случаях необходимо длительное применение препаратов до наступления ремиссии заболевания. Для большинства пациентов с ХК рекомендуется 3–6 мес регулярной терапии [25]. У пациентов с длительным анамнезом крапивницы и АО лечение проводится в течение 6–12 мес с постепенной отменой на несколько недель. Было показано, что пациенты с ХК, принимавшие H_1 -БГ непрерывно, страдали от менее выраженного снижения качества жизни по сравнению с теми, кто применял ЛС эпизодически [32].

Каждые 3–6 мес и чаще нужно обязательно осматривать и опрашивать пациента для выявления новых симптомов (признаков аутоиммунной патологии и др.), а также для оценки тяжести крапивницы (она может изменяться со временем) и коррекции терапии [25].

Средний срок наличия ХК — 3–5 лет, хотя примерно у половины пациентов наступает спонтанная ремиссия через 0,5–1 год после начала. Примерно у 40% пациентов ХК, существующая более 6 мес, будет рецидивировать на протяжении последующих 10 лет, а у 20% — даже на протяжении 20 лет [31].

Цель лечения ХК — максимально уменьшить проявления заболевания на фоне оптимально подобранной терапии до наступления ремиссии.

Заключение

Крапивница/АО — это гетерогенная группа заболеваний, для которой характерны многообразие клинических проявлений и различные механизмы развития. Поэтому логично, что для ее лечения должен применяться ступенчатый подход, основанный на форме крапивницы, тяжести, патогенезе и особенностях течения.

Как уже упоминалось, ключевым принципом терапии как ОК, так и ХК у взрослых пациентов (а иногда и у детей), который, к сожалению, неизвестен многим российским врачам, служит назначение антигистаминных препаратов II поколения (препараты выбора) в стандартной дозе, а при их неэффективности — увеличение дневной дозы до 4 раз от указанной

в инструкции. Такой подход одобрен и рекомендуется ведущими международными и национальными сообществами и специалистами, он основан на повышении эффекта от H_1 -БГ при сохранении относительной безопасности (седативный эффект, нарушение когнитивных и психомоторных функций и другие побочные эффекты обычно отсутствуют даже при высоких дозах) по сравнению с назначением ГКС. Здесь важно подчеркнуть, что с юридической точки зрения врач не имеет права отступать от инструкции к применению того или иного препарата. К настоящему времени во всех инструкциях к антигистаминным средствам II поколения, разрешенным в России, не существует рекомендаций по повышению дозы. Кроме того, всегда нужно взвешивать возможные пользу и риск любого вида лечения.

Необходимо помнить, что антигистаминные препараты показаны практически всем пациентам с крапивницей, за исключением некоторых больных с изолированным АО, в частности с наследственным АО. Кроме того, без особых показаний желательно избегать назначения антигистаминных и других системных препаратов в I триместре беременности, несмотря на то, что в исследованиях не было отмечено тератогенного эффекта. Добавление блокаторов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) к антигистаминной терапии у взрослых пациентов может давать дополнительный эффект, когда обострение крапивницы связано с приемом пищевых псевдоаллергенов, аспирина или наличием функциональных аутоантител.

В настоящее время требуются дополнительные исследования уже существующих ЛС для лечения крапивницы, особенно ХК, и поиск новых высокоэффективных препаратов. При этом нужно учитывать, что применение большинства препаратов второй и третьей линий, в частности циклоспорина и омализума, сопряжено с высокой стоимостью и/или существенным риском выраженных побочных эффектов. ■

Литература

1. Колхир П. В. Крапивница и ангиоотек. М.: Практическая медицина, 2012.
2. Wong J. T., Nagy C. S., Krinzman S. J. et al. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema // J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (5): 997-10-01.
3. Zuberbier T., Pfrommer C., Specht K. et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 343–348.
4. O'Donnell B. F., Francis D. M., Swana G. T. et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria // Br. J. Dermatol. 2005; 153: 333–335.
5. Young E. Prevalence of intolerance to food additives // Environ. Toxicol. Pharmacol. 1997; 4: 111–114.
6. Zuberbier T., Pfrommer C., Specht K. et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 343–348.
7. Guerra L., Rogkakou A., Massacane P. et al. Role of contact sensitization in chronic urticaria // J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 56: 88–90.
8. Zuberbier T., Chantraine-Hess S., Harmann K., Czarneski B. M. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study // Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 1995; 75: 484–487.
9. Champion R. H. A practical approach to the urticarial syndromes — a dermatologist's view // Clin. Exp. Allergy 1990; 20: 221–224.
10. Cantani A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. Berlin: Springer, 2008.
11. Wanderer A. A. The spectrum of cold urticaria // Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1995; 15: 701–723.
12. Staubach P., Onnen K., Vonend A. et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial // Dermatology. 2006; 212: 156–159.
13. Xiu M. G., Wang D. F. Observation on therapeutic effect of acupoint injection desensitization with autoblood on chronic urticaria // Zhongguo. Zhen. Jiu. 2011; 31 (7): 610–612.
14. Emek Kocaturk, Selin Aktas, Zafer Turkoglu et al. Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study // J. Dermatolog. Treat. 2011, Jul 31 [Epub ahead of print].
15. Wedi B., Wagner S., Werfel T. et al. Prevalence of helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria // Int. Arch. Allergy Immunol. 1998; 116: 288–294.
16. DiCampi C., Gasbarrini A., Nucera E. et al. Beneficial effects of helicobacter pylori eradication on chronic idiopathic urticaria // Digest. Dis. Sci. 1998; 43: 1226–1229.
17. Schnyder B., Helbing A., Pichler W. J. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with helicobacter pylori infection // Int. Arch. Allergy Immunol. 1999; 119: 60–63.
18. Valsecchi R., Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori* // Acta Derm. Venereol. 1998; 78: 440–442.
19. Becker H., Meyer M., Paul E. Remission ratio of chronic urticaria: "Spontaneous" healing as a result of eradication of helicobacter pylori? // Hautarzt. 1998; 49: 907–911.
20. Zuberbier T., Ifflander J., Semmler C., Henz B. M. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness // Acta Derm. Venereol. 1996; 76: 295–297.
21. Pollack C. V. Jr., Romano T. J. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone // Ann. Emerg. Med. 1995; 26: 547–551.
22. Zuberbier T., Grattan C., Maurer M. Urticaria and Angioedema. London: Springer, 2010.
23. Barlow R. J., Macdonald D. M., Kobza Black A. et al. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria // Arch. Dermatol. Res. 1995; 287: 285–288.
24. Vena G. A., Cassano N., D'Argento V. et al. Clobetasol propionate 0.05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized double-blind, placebo-controlled trial // Br. J. Dermatol. 2006; 154: 353–356.
25. Zuberbier T., Asero R., Bindeslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // Allergy. 2009; 64: 1427–1443.
26. Simons F. E. R., Sussman G. L., Simons K. J. Effect of the H_2 -antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H_1 -antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 95: 685–693.
27. Powell R. J., Du Toit G. L. et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema // Clin. Exp. Allergy. 2007; 37: 645–650.
28. Grattan C. E., Humphreys F. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children // Br. J. Dermatol. 2007; 157 (6): 1116–1123.
29. Staevska M., Popov T., Kralimarkova T. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125: 676–682.
30. Dubertret L., Zalupca L., Cristodoulo T. et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Eur. J. Dermatol. 2007; 17: 223–228.
31. Volcheck G. W. Clinical Allergy: Diagnosis and Management, Mayo Foundation for Medical Education and Research. Abington: Humana Press, 2009.
32. Grob J., Auquier P., Dreyfus I., Ortonne J. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life // Allergy. 2009; 64: 605–612.



Трансформация сонного веретена в эпилептиформную активность

С. А. Гуляев, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Овчинников

И. В. Архипенко, кандидат медицинских наук

С. Е. Гуляева, доктор медицинских наук, профессор

ГОУ ВПО ВГМУ МЗ РФ, Владивосток

Ключевые слова: эпилепсия, ЭЭГ, мониторинг, сон, анализ, сонные веретена, сигма-ритм, трансформация, пароксизмальная активность.

Изучение особенностей функциональной активности мозговых структур представляет собой чрезвычайно важную задачу современной неврологии, поскольку с помощью оценки этих изменений врач может диагностировать, подтверждать и осуществлять контроль неврологических заболеваний, в особенности связанных с пароксизмальными состояниями. Тем не менее некоторые важные аспекты взаимодействия корковых и подкорковых структур до сих пор остаются малоизученными, что затрудняет не только процесс диагностики и лечения различных пароксизмальных состояний в клинике нервных болезней, но и нередко дает повод к формированию различных неверных толкований одного и того же патологического процесса.

Одной из таких проблем является изучение механизмов интериктального взаимодействия корковых и глубоких мозговых структур и исследование их роли в генерации специфических эпилептиформных паттернов. Основная трудность состоит в том, что

из-за технических, этических или других аспектов исследователь зачастую лишен возможности непосредственно получать информацию об активности той или иной мозговой структуры. По этой причине чаще всего исследователь оперирует суммарными данными, выделяя интересующий его аспект посредством различных технических решений.

В конце XIX века Х.Джексон рассматривал развитие эпилептического припадка только как патологический процесс корковых структур, фактически исключая подкорковые образования из процесса формирования эпилептического припадка, но уже в начале XX века, особенно после исследований А. Я. Кожевникова и представителей русской неврологической школы, мнения ученых разделились. Одно направление признавало исключительную роль корковых структур в формировании эпилептического припадка, другое рассматривало возможность генерации патологической эпилептиформной активности как в корковых, так и в глубоких мозговых структурах [1–3]. Только в 60-е годы прошлого века, после публикации фундаментальных работ У. Пенфилда и М. Джаспера, в среде неврологов укрепилось некое

единое мнение о функциональном взаимодействии корковых и подкорковых мозговых структур, сформулированное в структуре теории о центрэнцефалической системе [4, 5]. На основании дальнейших исследований, в начале 70-х годов появилась «кортикоретикулярная» теория, согласно которой решающим звеном формирования эпилептиформной активности является механизм взаимодействия коры больших полушарий и ядер таламуса — «таламокортикальная петля» [6, 7]. Согласно этой теории, первично-генерализованные приступы возникают вследствие трансформации специфической таламокортикальной активности (так называемых веретен сна) в комплексы спайк-волна с последующей почти мгновенной генерализацией по всей коре головного мозга через таламические структуры.

Основными доказательствами этой теории служат данные видеоэлектроэнцефалографического (ВЭЭГ) мониторинга и полиграфических записей, свидетельствующие о наиболее частом возникновении специфических спайк-волновых ритмов во время 2-й фазы медленного сна, причем почти всегда имеет место сочетание сонного веретена, генерируемого ретикулярными



Рис. 1. Регистрация эпилептиформной активности у пациентки К., 6 лет (2-я фаза медленного сна, монополярные отведения, вспышка генерализованных высокоамплитудных комплексов острая-медленная волна, возникающих вследствие трансформации сонных веретен, показано стрелкой)

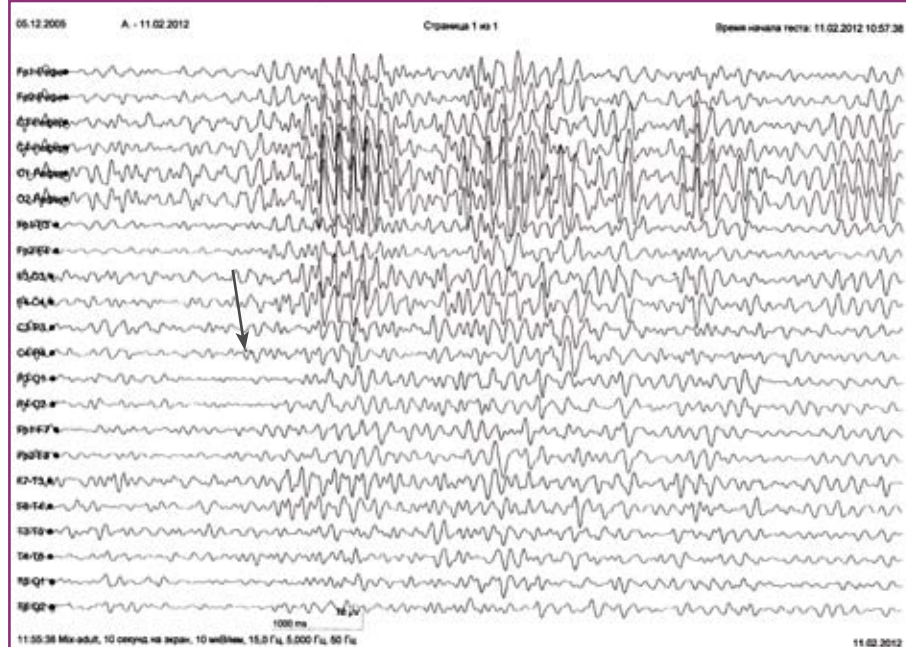


Рис. 2. Ремонт схемы электродов, тот же фрагмент (смешанная схема отведений). Стрелкой отмечена высокочастотная активность, характерная для сонного веретена

клетками таламуса, и характерного для эпилептического разряда спайк-волнового графоэлемента или ритма.

Экспериментальные работы, результаты которых используются для подтверждения данной теории, приводят следующие экспериментальные факты: инъекция препаратов-конвульсантов (чаще всего блокаторов рецепторов гамма-

аминомасляной кислоты) в кору вызывает появление эпилептиформной активности в виде разрядов высокоамплитудных комплексов спайк-волна частотой 3 Гц; инъекция тех же препаратов в ядра таламуса также вызывает генерацию колебаний частотой 3–4 Гц, но без развития типичных разрядов спайк-волна; при удалении таламуса инъекция препаратов-конвульсантов

в кору у животных вызывает появление комплексов спайк-волна, но меньшей амплитуды и малой (1,5–2 Гц) частоты [8, 9].

Оппоненты данной теории также приводят свои доказательства. В частности, основным возражением является тот факт, что развитие генерализованного тонико-клонического припадка возникает не только в фазах медленного, но и в состоянии быстрого сна, а также и в состоянии физиологического бодрствования, когда активность ретикулярных клеток таламуса подавлена активностью корковых структур. При исследовании экспериментальных моделей эпилепсии установлено, что при раздражении глубоких структур, в частности и таламических, несмотря на сходность клинической картины не удается получить характерного эпилептиформного паттерна — острой-медленной волны, а полученная картина в основном состоит из полиморфных тета-и дельта-волн [10, 11].

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей трансформации сонных веретен в эпилептиформные паттерны у пациентов с различными формами эпилепсий.

Материал и методы исследования

Был произведен анализ записей функциональной активности мозговых структур, произведенных посредством ВЭЭГ-мониторинга сна 8 пациентов разного возраста, страдающих идиопатической эпилепсией с эпилептическими припадками во время ночного сна. В их число вошли 1 пациент с детской абсансной эпилепсией, 3 пациента с юношеской миоклонус-эпилепсией, 4 пациента с эпилепсией с изолированными тонико-клоническими припадками во время сна. Возраст обследованных пациентов составлял от 6 до 26 лет. Кроме того, в качестве группы сравнения аналогичному обследованию были подвергнуты 3 пациента, страдающие симптоматической фокальной лобной эпилепсией посттравматического генеза, также имеющие эпилептические припадки, развивающиеся преимущественно во сне. Возраст этих пациентов составлял 16–26 лет.

На основании того факта, что в записи сигнала электроэнцефалограммы (ЭЭГ) присутствуют различные частотные составляющие, анализ полученных результатов включал как

оценку нативной записи в сочетании с представлением интересующего участка в различных монтажных схемах ЭЭГ коммутации, так и выделение отдельных частотных гармоник сигнала, посредством узкополосной фильтрации.

Результаты исследования

Наиболее типичные результаты исследований характеризовались регистрацией во время 2-й фазы сна с медленным движением глазных яблок (NonRapid Eye Movements (non-REM)) эпилептиформной активности в виде монотонных ритмических высокоамплитудных комплексов острая-медленная волна (спайк-, полиспайк-медленная волна), графически связанных с сигмари́тмом (сонными веретенами).

Клиническое исследование № 1

Пациентка К., возраст 6 лет. Диагноз: «идиопатическая эпилепсия с генерализованными тонико-клоническим припадками». Пациентка была направлена на ВЭЭГ для подтверждения диагноза.

В ходе исследования у пациентки была выявлена первично-генерализованная эпилептиформная активность в виде ритмов высокоамплитудных комплексов острая-медленная волна частотой 3–3,5 Гц, возникающих преимущественно во 2-й фазе медленного сна как трансформация сонного веретена (рис. 1).

Тем не менее, дальнейший анализ ЭЭГ-записи с использованием смешанной схемы отведений (моно- и биполярного монтажа) позволил выявить сохранение в ЭЭГ-записи активности, характерной для сонных веретен (рис. 2). Это наблюдение заставило проверить характеристики регистрируемой активности с применением узкополосной фильтрации сигнала, позволяющей выделить его отдельные составляющие.

Использование ремонтажа схемы отведений с последующей узкополосной фильтрацией обнаружило, что, при подавлении характерной структуры эпилептиформного сигнала в биполярной схеме отведений, в записи сохранялась деформированная активность, характерная для сонных веретен.

Дальнейшее использование фильтрации с еще более узкой полосой пропускания сигнала в сочетании с биполярной схемой отведений (рис. 3) позволило лучше выделить сохранение сонных веретен даже в момент развития эпилептиформной активности.

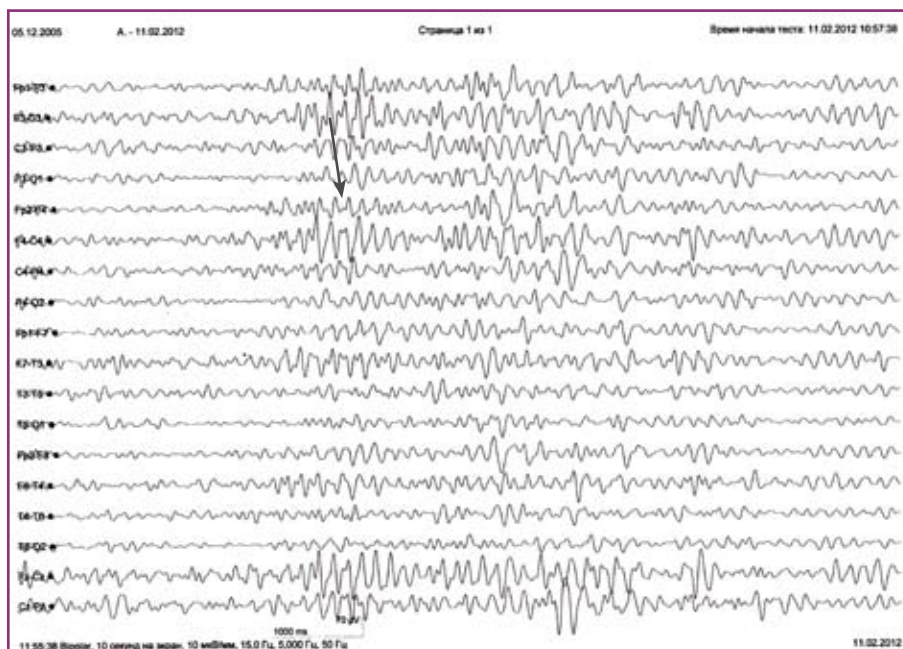


Рис. 3. Биполярная схема отведений, тот же фрагмент (использование узкополосной фильтрации)

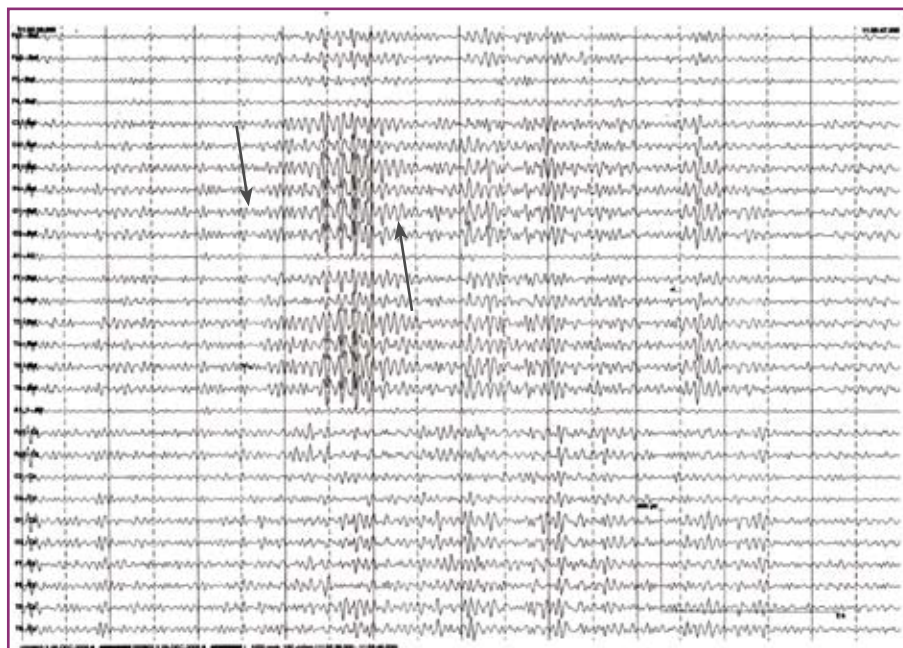


Рис. 4. Тот же фрагмент (схема отведений, идентичная рис. 2, использование узкополосной фильтрации диапазона сонных веретен). Регистрируется сохранность структуры сонного веретена даже в момент развития генерализованной эпилептиформной активности

При дальнейшей фильтрации ЭЭГ-сигнала и использовании узкой полосы фильтрации, соответствующей частотам сонных веретен, была выявлена сохранность структуры сонных веретен во время генерализованной эпилептиформной активности (рис. 4): на рисунке видно, что она лишь незначительно деформирует структуру сонного веретена, что, вероятно, является результатом простого наложения этих двух сигналов при отображении.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А.М., возраст 25 лет. Диагноз: «эпилепсия с генерализованными тонико-клоническим припадками во время сна в стадии медикаментозной ремиссии». Пациентка была направлена на ВЭЭГ для решения вопроса об отмене антиконвульсантной терапии.

Во время исследования у пациентки была выявлена эпилептиформная активность в виде вспышек высоко-



Рис. 5. Пациентка А. М., возраст 25 лет, 33Г, комбинированная схема отведений. Стрелкой показан момент возникновения эпилептиформной активности и сохранное сонное веретено

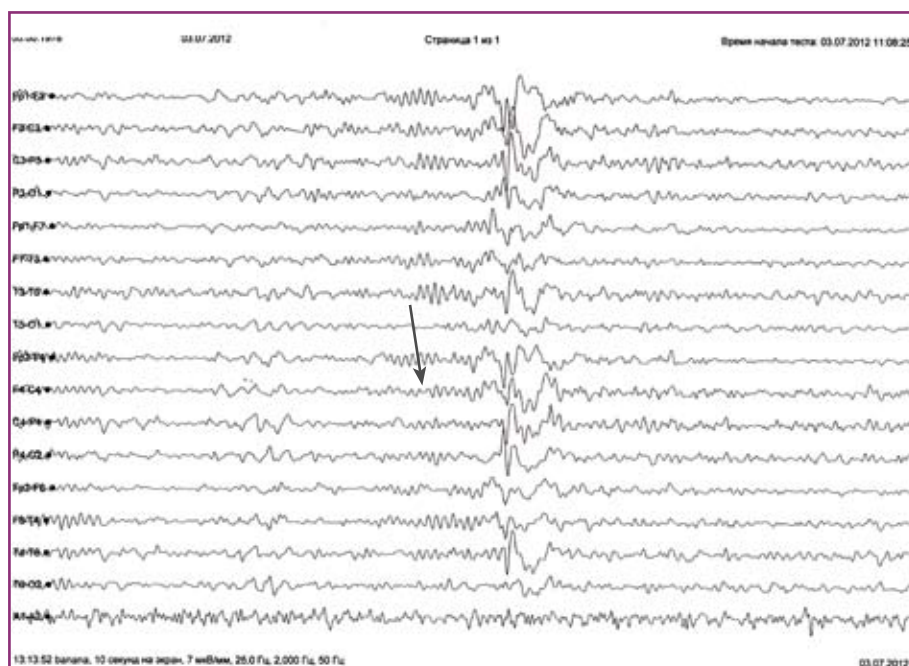


Рис. 6. Та же 33Г, биполярная схема отведений. Стрелкой показан момент возникновения эпилептиформной активности

амплитудных комплексов полиспайк—медленная волна, возникающих преимущественно во 2-й фазе медленного сна на окончании сонного веретена (рис. 5).

В приведенном примере видно сохранение биоэлектрической активности, характерной для сонного веретена после вспышки эпилептиформной активности. Дальнейший анализ, проведенный с использованием ремонта схемы отведений и узкополосной

фильтрации, также позволил выявить сохранность структуры сонного веретена в иктальный период (рис. 6 и 7).

Таким образом, применение узкополосной фильтрации в анализе ЭЭГ пациентов, имевших трансформацию сонных веретен в эпилептиформную активность, показывает относительную независимость изучаемых колебательных процессов друг от друга, поскольку в противном случае частотно-волновая структура сонных веретен

должна была нарушаться в период возникновения эпилептиформной активности, но такового в обследованных записях не наблюдалось.

Анализ сна пациентов, страдающих симптоматической парциальной эпилепсией, не выявлял никакой связи между временем развития патологической эпилептиформной активностью на ЭЭГ и фазами сна. Патологическая эпилептиформная активность, в отличие от идиопатических форм заболевания, регистрировалась практически во всех фазах REM-сна без какого-либо устойчивого преобладания, никакой связи развития эпилептиформной активности с сонными веретенами также не выявлялось (рис. 8 и 9).

Обсуждение и выводы

Полученные в ходе исследования данные показывают, что при возникновении генерализованной эпилептиформной активности структура сигмариума сонных веретен сохраняется даже в момент регистрации эпилептиформного паттерна на ЭЭГ. Фактически, данный феномен можно расценивать как сохранность активности ретикулярных клеток таламуса во время развития эпилептиформной активности в коре. Тем самым не подтверждается основной постулат таламокортикального взаимодействия — возникновения эпилептиформной активности вследствие трансформации сонного веретена в комплексы острая—медленная волна и их дальнейшее распространение по корковым структурам через корково-таламические связи, поскольку в последнем случае структура сонного веретена должна была нарушиться из-за изменения функционального состояния таламических структур.

Таким образом, возникновение эпилептиформной активности в корковых структурах по типу ритмов высокоамплитудных комплексов острая—медленная волна, исходя из данных примеров, вероятнее всего является исключительно корковым феноменом, который в некоторых случаях, возможно, провоцируется активностью сонного веретена.

Наблюдаемая исследователями общая картина трансформации сонного веретена в эпилептиформную активность, регистрируемая в первоначальной (нативной) записи, скорее всего, является:

1) результатом графической суммации и суперпозиции различных частотных сигналов и их составляющих,

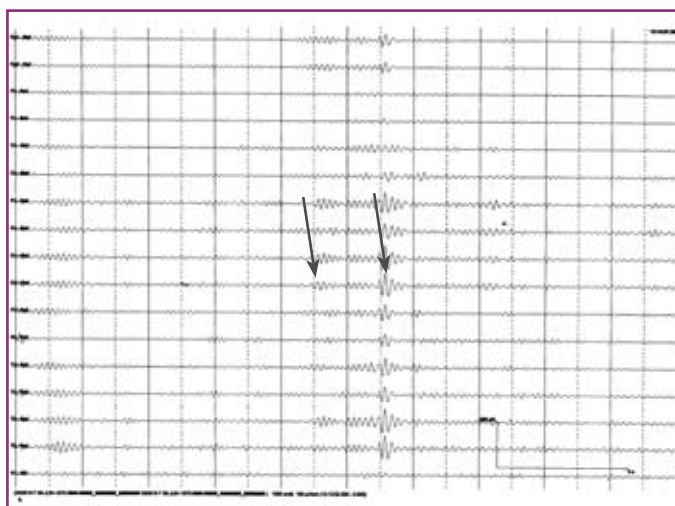


Рис. 7. Та же ЗЗГ, монополярная схема отведений с использованием узкополосной фильтрации. Стрелками показан момент возникновения эпилептиформной активности



Рис. 8. ЗЗГ пациентки с симптоматической эпилепсией (основной диагноз «миеломная болезнь»). 2-я фаза non-REM-сна. Стрелкой отмечен сигма-ритм сонного веретена

возникающих в единый момент времени;

- 2) регистрацией групп спайков, предшествующей комплексу острая-медленная волна;
- 3) видом эпилептиформного паттерна типа полиспайк-медленная волна, характерного для некоторых видов эпилепсий [4, 12].

Тем не менее, преобладание эпилептиформной активности во 2-й фазе non-REM-сна у больных идиопатическими формами эпилепсии все же заставляет предполагать существование механизмов (возможно, не прямых), активизирующих возникновение эпилептиформной активности со стороны глубоких структур, поскольку близкая клиническая картина, наблюдаемая у пациентов с симптоматическими формами заболевания, не выявляла аналогичных феноменов, демонстрируя разобщение сигма-активности (сонные веретена) и эпилептиформных паттернов. ■



Рис. 9. ЗЗГ той же пациентки. 2-3 фазы non-REM-сна. Стрелкой отмечен сигма-ритм сонного веретена

Литература

1. Jackson J. H. Epileptic attacks in a patient who had symptoms pointing to gross organic disease of the right temporosphenoidal lobe // Brain. 1899; 22: P. 534–549.
2. Петрухин А. С., Мухин К. Ю., Глухова Л. Ю. Принципы диагностики и лечения эпилепсии в педиатрической практике. М., 2009; 43 с.
3. Польковский М. Г., Добронравов С. Н. Электроэнцефалография при кожевниковской эпилепсии // Ж. невропатологии и психиатрии. 1952. Т. 2, вып. 5, с. 47–49.
4. Luders H., Noachtar S. eds. Atlas and Classification of Electroencephalography. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 208 p.
5. Gloor P. Generalised cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalised bilaterally synchronous spike and wave discharge // Epilepsia. 1968; 9: p. 249–263.
6. Leresche N., Lambert R. C., Errington A. C., Crunelli V. From sleep spindles of natural sleep to spike and wave discharges of typical absence seizures: is the hypothesis still valid? // Pflugers Arch. Eur J Physiol. 2012; 463: p. 201–212.
7. Crunelli V., Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks // Nat Rev Neurosci. 2002; 3: p. 371–382.
8. Avoli M., Gloor P., Kostopoulos G., Gotman J. An analysis of penicillin-induced generalized spike-and-wave discharges using simultaneous recording of cortical and thalamic single units // J Neurophysiol. 1983; 50: p. 819–837.
9. Kostopoulos G., Gloor P., Pellegrini A., Stattis A. I. A study of the transition from spindles to spike and wave discharge in feline generalized penicillin epilepsy: EEG features // Exp. Neurol. 1981; 73: p. 43–54.
10. Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Boston: Little, Brown & Co; 1954: 204 p.
11. Smyk M. K., Coenen A. M., Lewandowski M. H., van Luijckelaar G. Endogenous rhythm of absence epilepsy: relationship with general motor activity and sleep–wake states // Epilepsy Res. 1993: p. 120–127.
12. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. Эпилепсия, атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. 440 с.

Влияние терапии препаратом магния на жесткость артерий у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

А. А. Семенкин, доктор медицинских наук, профессор
О. В. Дрокина
Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор
Н. В. Махрова

*ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, жесткость артерий, наследственные нарушения, скорость пульсовой волны, фотоплетизмография, дисфункция вегетативной нервной системы, вегетативный тонус, симпатикотония, тревожность, магний.

Доказано, что повышенная жесткость артерий является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (коронарных событий, инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности) [1, 2]. По данным ряда исследований прогностическая значимость этого параметра выше, чем возраста, гипертрофии левого желудочка, уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности [3].

На повышение жесткости сосудистой стенки оказывает влияние множество факторов, таких как возраст, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция и другие [4]. Изучается влияние вегетативной нервной системы (ВНС) на эластические свойства артерий, отдельные исследования демонстрируют наличие независимой связи между повышенной симпатической активностью и скоростью пульсовой волны [5]. Другие данные свидетельствуют о большей значимости низкой активности парасимпатического отдела ВНС в повышении жесткости артерий [6] или дисбаланса между симпатическими или парасимпатическими влияниями [7].

При обследовании группы молодых лиц нами было показано наличие значимого влияния высокой активности симпатического и низкой активности парасимпатического отделов нервной системы на повышение показателя жесткости артерий [8]. В свою очередь скорость пульсовой волны после пробы с сублингвальным нитроглицерином имела слабую, хотя и значимую, обратную связь лишь с активностью парасимпатического отдела ВНС.

Накапливаются данные о роли генетических влияний на эластические свойства сосудов [9]. Так, у больных с дифференцированной формой дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — синдромом Марфана — выявлены повышение жесткости крупных артерий [10] и связь этих изменений с неблагоприятным прогнозом заболевания [10, 11]. В исследовании, проведенном нами, было зарегистрировано повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с недифференцированной формой ДСТ [12].

Дисфункция ВНС — одно из клинических проявлений недифференцированной ДСТ. У значительного числа пациентов наблюдается синдром вегетососудистой дистонии, который обнаруживается уже в пубертатном возрасте и рассматривается как обязательный компонент ДСТ, усугубляющий ее течение [13]. По данным литературы у большинства паци-

ентов выявляется симпатикотония, реже встречаются смешанные формы, в малом проценте случаев — ваготония [14].

К настоящему моменту в литературных источниках описано наличие первичного и вторичного магниевого дефицита у лиц с ДСТ, приводящего к прогрессированию дисбаланса ВНС в сторону симпатикотонии [15, 16]. Существует ряд работ, подтверждающих благоприятное воздействие терапии препаратами магния на восстановление гомеостаза в ВНС у лиц с ДСТ [17, 18].

Таким образом, целью настоящего исследования было оценить влияние терапии препаратом магния на показатели жесткости сосудистой стенки у лиц с недифференцированной формой ДСТ.

Материал и методы

В простое открытое исследование методом случайной выборки было включено 20 пациентов с недифференцированной ДСТ в возрасте от 18 до 32 лет (10 мужчин и 10 женщин), находящихся на динамическом наблюдении в центре по изучению ДСТ. Диагноз ДСТ устанавливался на основании комплекса фенотипических критериев и оценки системной вовлеченности соединительной ткани согласно российским рекомендациям «Наследственные нарушения

Таблица 1

Исходные характеристики больных		
Показатель	Медиана	P25-P75
Возраст, лет	23	21–24
ИМТ, кг/м ²	17,2	16,5–18,1
ЧСС, уд./мин	74	64–84
САД, мм рт. ст.	108	98–112
ДАД, мм рт. ст.	70	62–74
ОХ, ммоль/л	4,10	3,70–4,90
ТГ, ммоль/л	0,61	0,43–0,92
ХЛПВП, ммоль/л	1,45	1,10–1,67
ХЛПНП, ммоль/л	2,50	2,20–2,76
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,80	4,60–5,10
Индекс Кердо	6,5	-14,3–18,6
РТ, баллы	46	39–49
ЛТ, баллы	48	38–64
Общее количество жалоб, п	6	5–8
СПВбаз, м/с	6,67	6,2–7,58
СПВнг, м/с	5,08	4,85–5,26

Примечание, здесь и далее: P25-P75 — интерквартильный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХ — общий холестерин, ХЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, РТ — реактивная тревожность, ЛТ — личная тревожность, СПВбаз — базальная скорость пульсовой волны, СПВнг — скорость пульсовой волны после сублингвального нитроглицерина.

соединительной ткани» 2012 года [19]. Критериями исключения были: наличие острых или обострение хронических заболеваний внутренних органов, врожденных или приобретенных пороков сердца, противопоказаний к применению нитроглицерина, прием препаратов магния на этапе рандомизации, непереносимость препаратов магния, несоблюдение протокола исследования. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом. Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам назначался препарат магния оротат (Магнерот) по схеме 2 таблетки 3 раза в день в течение недели, затем по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 4 месяцев. Первичное и контрольное обследования проводились до начала терапии и через 4 месяца в конце исследования на фоне лечения.

Первичное обследование включало оценку субъективного статуса, внешних и внутренних признаков ДСТ, антропометрию (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), измерение артериального давления (АД) по стандартной методике и частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение липидного спектра и глюкозы крови, оценку вегетативного тонуса, личностной и реактивной тревожности, жесткости арте-

рий. При контрольном обследовании оценивались динамика субъективного статуса, антропометрических показателей, АД, ЧСС, вегетативного тонуса, результатов психологического тестирования и жесткости артерий.

Исследование субъективного статуса включало оценку жалоб, включающих астенические (повышенную утомляемость, снижение настроения, слабость, раздражительность), а также отражающих состояние сердечно-сосудистой системы (головная боль, головокружение, шум в ушах, сердцебиение, перебои в работе сердца, кардиалгия, одышка, мелькание «мушек» перед глазами, отеки). Наличие жалоб принимали за 1, отсутствие — за 0. В расчетах использовали общую сумму жалоб у каждого пациента.

Оценка вегетативного тонуса проводилась на основе вегетативного индекса Кердо (ВИ): $ВИ = (1 - АДД/ЧСС) \cdot 100$, где АДД — величина диастолического давления; ЧСС — частота сердечных сокращений за 1 минуту [20]. Положительные значения ВИ свидетельствовали о преобладании симпатического влияния, отрицательные — о повышении парасимпатического тонуса. При полном вегетативном равновесии ВИ равнялся 0.

Личностная и реактивная тревожность оценивались по методике Спилбергера, адаптированной

Ханиным [21]. При интерпретации результатов учитывалась следующая градация: до 30 баллов — низкая тревожность; 31–45 баллов — умеренная тревожность; более 45 — высокая тревожность.

Сосудистые исследования проводились с использованием компьютеризированного фотоплетизмографа PulseTrace 2000 (Micro Medical, Англия), регистрирующего периферическую пульсовую волну. По характеристикам пульсовой кривой определяли индекс жесткости (скорость распространения пульсовой волны), рассчитываемый как отношение роста к времени между пиками прямой и отраженной пульсовых волн. При анализе данных использовали базальную скорость пульсовой волны (СПВбаз), определяемую как среднее значение индекса жесткости трех пульсовых кривых, записанных в покое, и скорость пульсовой волны после сублингвального приема 500 мкг таблетированного нитроглицерина (СПВнг), рассчитываемую как среднее значение индекса жесткости четырех пульсовых кривых, зарегистрированных через 2, 3, 4 и 5 минут после рассасывания препарата [22].

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6.0 для Windows. Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный

интервал (P25-P75). При сравнении числовых данных двух связанных групп использовался критерий ранговых знаков Вилкоксона. Статистически значимым считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Первоначально в исследование было включено 20 пациентов. Один пациент был исключен в связи с несоблюдением протокола исследования. В связи с этим данные представлены по 19 больным. В табл. 1 приведены исходные характеристики обследованных. Медиана возраста составила 23 года. У больных выявлялся низкий ИМТ, тенденция к гипотонии. Значения метаболических показателей не выходили за пределы физиологических норм. В целом по группе вегетативный тонус был смещен в сторону симпатикотонии. Индекс Кердо был положительным у 13 и ниже 0 у 6 больных. Обследованные характеризовались высокой личностной и реактивной тревожностью, что, по-видимому, и обусловило высокое количество кардиальных и астенических жалоб (в среднем 6 на одного больного). Исходные значения скорости пульсовой волны при базальных условиях и после нитроглицерина были повышены в сравнении с лицами молодого возраста с низким и средним сердечно-сосудистым риском в сравнении с данными других исследований [12].

Частота встречаемости отдельных признаков ДСТ в группе приведена в табл. 2. Признаки ДСТ выявлялись у всех в обследованной выборке в количестве от 9 до 13 (в среднем 11 признаков на одного обследованного). Показатель системной вовлеченности соединительной ткани в группе составил 5 баллов (P25-P75 — 3–7 баллов).

Терапия магния оротатом переносилась хорошо. За время лечения не было зарегистрировано ни одного случая побочного действия. Через 4 месяца терапии отмечено достоверное улучшение субъективного статуса. Общее количество жалоб на одного больного достоверно снизилось с 6 (P25-P75 — 5–8) до 2 (P25-P75 — 1–3) ($p = 0,0002$).

Данные по динамике антропометрических показателей, АД, ЧСС, вегетативного, психологического статуса и жесткости сосудистой стенки на фоне терапии показаны в табл. 3. Значимых изменений

Частота встречаемости признаков ДСТ в обследуемой выборке

Таблица 2

Показатель	Абс.	%
Деформации грудной клетки: воронкообразная, килевидная	10	52,6
Деформации позвоночника: сколиоз, кифоз	15	78,9
Гипермобильность суставов (более 4 баллов по P. Beighton)	4	21
Долихостеномелия	7	36,8
Арахнодактилия	5	26,3
Плоскостопие: продольное, поперечное	11	57,8
Патология кожи: гиперрастяжимость, келоидные рубцы	3	15,8
Патология органа зрения: нарушения рефракции	8	42,1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2	10,5
Малые аномалии развития > 5	8	42,1

Динамика изучавшихся показателей на фоне терапии

Таблица 3

Показатель	До лечения Ме (P25-P75)	Через 4 месяца Ме (P25-P75)	p
ИМТ, кг/м ²	17,2 (16,5–18,1)	17,4 (16,5–18,6)	0,60
ЧСС, уд./мин	74 (64–84)	72 (64–80)	0,28
САД, мм рт. ст.	108 (98–112)	110 (104–114)	0,014
ДАД, мм рт. ст.	70 (62–74)	69 (64–74)	0,54
Индекс Кердо	6,45 (-14,3–18,6)	2,5 (-10,3–13,6)	0,23
РТ, баллы	46 (39–49)	28 (24–32)	0,001
ЛТ, баллы	48 (38–64)	28 (26–32)	0,0004
СПВбаз, м/с	6,67 (6,2–7,58)	6,04 (5,65–6,2)	0,0004
СПВнг, м/с	5,08 (4,85–5,26)	4,77 (4,55–5,1)	0,08

Примечание: Ме (P25-P75) — медиана и интерквартильный интервал.

ИМТ и диастолического АД выявлено не было. Отмечена тенденция к снижению индекса Кердо в сторону вегетативного равновесия и ЧСС. Наблюдалось небольшое, но статистически значимое повышение систолического АД и отчетливое снижение показателей личностной и реактивной тревожности. Изменение жесткости артерий характеризовалось достоверным снижением базальной скорости пульсовой волны и тенденцией к снижению скорости пульсовой волны после нитроглицерина.

Обсуждение и заключение

В обследованной нами группе лиц с недифференцированной ДСТ, как и в более ранних исследованиях [12], показано повышение жесткости сосудистой стенки при сравнении с лицами того же возраста и пола. Связь между возрастом, АД, другими сердечно-сосудистыми факторами риска и снижением эластических свойств артерий хорошо изучена [2]. Однако в нашем исследовании не было выявлено повышения параметров, традиционно ассоции-

рующихся с повышенной жесткостью артерий. Наоборот, такие показатели как АД, общий холестерин, холестерин ЛПНП, триглицериды, были в нижних пределах нормы.

При ДСТ изменяется структура соединительнотканного матрикса и характер взаимоотношений клеточных и неклеточных элементов сосудистой стенки [23]. По-видимому, этот механизм может в определенной мере объяснить выявленные нами изменения. Косвенным подтверждением этому могут быть исследования, демонстрирующие повышение жесткости артерий при синдроме Марфана [10].

Известно, что помимо структурного компонента имеется функциональная составляющая жесткости артерий (АД и тонус гладкомышечных клеток) [24, 25]. В связи с этим изменение тонуса гладкомышечных клеток, например, в результате изменений активности ВНС может оказывать влияние на эластические свойства артерий [5, 25]. У лиц с ДСТ наблюдается вегетосудистая дистония с преобладанием симпатического отдела ВНС [13, 14, 17]. В настоящем исследовании также

выявлено преобладание симпатического компонента регуляции сосудистого тонуса в обследованной выборке и высокие показатели тревожности, что может быть дополнительным объяснением увеличения значений скорости пульсовой волны.

Через 4 месяца терапии препаратом магния у лиц с недифференцированной ДСТ отмечено значимое снижение базальной жесткости артерий и только тенденция к снижению скорости пульсовой волны после сублингвального нитроглицерина. Ранее нами было показано, что скорость пульсовой волны после нитроглицерина лучше соотносится со структурными изменениями артерий и лишь в малой степени подвержена вегетативным влияниям (в основном парасимпатическим), тогда как дисбаланс симпатических и парасимпатических влияний имеет существенное значение для базальной жесткости артерий [8, 22]. Имеющиеся работы подтверждают положительное влияние препаратов магния на баланс автономной нервной системы у лиц с ДСТ [18]. В настоящем исследовании на фоне терапии отмечена тенденция к нормализации индекса Кердо — одного из показателей вегетативной дисфункции и значимое снижение личностной и реактивной тревожности, что, по-видимому, и объясняло положительные сосудистые эффекты препарата в отношении базальных значений жесткости за счет снижения функционального компонента и значительно меньшее влияние на структурный (генетически детерминированный) компонент, определяемый по показателю жесткости артерий после сублингвального нитроглицерина. С другой стороны, имеются данные о влиянии магния на метаболизм соединительной ткани [26], и, возможно, отсутствие значимых изменений структурного компонента жесткости было обусловлено относительно малым объемом обследованной группы либо недостаточным периодом наблюдения.

Таким образом, терапия препаратом магния приводит к улучшению эластических свойств артерий, наиболее вероятно за счет коррекции функционального компонента жесткости. Учитывая связь показателей жесткости с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, полученные нами данные обосновывают одну из возможностей улучшения прогноза у больных с ДСТ. ■

Литература

1. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population // *Circulation*. 2006. V. 113. P. 75–85.
2. Amar J., Ruidavets J.B., Charmonti B. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study // *J. Hypertens*. 2001. V. 9. № 3. P. 381–387.
3. Недогада С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии // *Болезни сердца и сосудов*. 2006. Т. 1. № 4. С. 21–22.
4. Alan S., Ulgen M.S., Ozturk O. et al. Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility, and stiffness index // *Angiology*. 2003. V. 54. № 3. P. 261–267.
5. Swierblewska E. et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans // *J. Hypertension*. 2010. V. 28. № 5. P. 979–984.
6. Nemes A., Takacs R., Gavalier H. et al. Correlations between aortic stiffness and parasympathetic autonomic function in healthy volunteers // *J. Physiol. Pharmacol*. 2010. V. 88. № 12. P. 1166–1171.
7. Yeragani V.K., Tancer M., Seema K.P. et al. Increased pulse-wave velocity in patients with anxiety: implications for autonomic dysfunction // *J. Psychosom. Res*. 2006. V. 61. № 1. P. 25–31.
8. Drokina O.V., Seminkin A.A., Nechaeva G.I. et al. Determinants of arterial stiffness in young individuals at low cardiovascular risk: the role of autonomic nervous system // *Abstract book. International conference Artery 11, Paris, France*, 2011. P. 129–130.
9. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness // *Hypertension*. 2005. V. 45. № 6. P. 1050–1055.
10. Adams J.N., Brooks M., Redpath T.W. Aortic distensibility and stiffness index measured by magnetic resonance imaging in patients with Marfan's syndrome // *Br. Heart. J*. 1995. № 73. P. 265–269.
11. Nollen G.J., Groenink M., Tijssen J.G. et al. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome // *Eur. Heart J*. 2004. № 25. P. 1146–1152.
12. Семенкин А.А., Дрокина О.В., Конев В.П. и др. Структурно-функциональные изменения артерий у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. № 3. Т. 26. С. 66–71.
13. Пеева С.В. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004. 20 с.
14. Мартынов А.И., Стенура О.Б., Остроумова О.Д. Соотношение симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при ортостатической пробе при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца / Вторая научно-практическая конференция. М., 2002. С. 27–32.
15. Калачева А.Г., Громова О.А., Керимкулова Н.В. и др. Нарушение формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния // *Лечащий Врач*. 2012. № 3. С. 59–64.
16. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Классификационная концепция наследственной дисплазии соединительной ткани // *Омский научный вестник*. 2001. № 16. С. 68–70.
17. Тихонова О.В. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2006. 24 с.
18. Нечаева Г.И., Москвина Ю.В., Друк И.В. и др. Временные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема препарата Магнерот // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. № 3. Т. 26. С. 59–63.
19. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 49 с.
20. Kerdo I. An index for evaluation of vegetative tonus calculated from the data of blood circulation // *Acta Neuroveg (Wien)*. 1966. V. 29. № 2. P. 250–268.
21. Прохоров О.А. Практикум по психологии состояний. СПб, 2004. С. 121–122.
22. Семенкин А.А., Новиков А.И., Процкий Ю.А. и др. Метод определения структурных изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения // *Терапевтический архив*. 2007. № 9. С. 54–59.
23. Конев В.П. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. Т. 3. № 2. С. 19–22.
24. Nichols W.W., O'Rourke M. Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4 th ed. London, UK: Arnold; 1998. P. 54–401.
25. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. V. 25. P. 932–943.
26. K., Foucault-Bertaud A., Godeau G. Magnesium and connective tissue // *Magn. Res*. 2003. V. 16. № 1. P. 70–74.

Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н

«Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»

Приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» предусмотрено назначение и выписывание лекарственных препаратов по международному непатентованному наименованию (МНН), при его отсутствии — по группировочному наименованию, а в случае отсутствия у препарата МНН или группировочного наименования — по торговому наименованию.

Данная норма вводится с целью исключения возможности выписки пациентам определенных препаратов только на основании договоренности врача с фармкомпанией, что прямо запрещено п. 2. ч. 1 ст. 74 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», таким образом, устраняется коррупционный фактор.

В то же время данный документ не лишает врача права подбирать для пациента индивидуальную терапию, в том числе в случаях непереносимости лекарственного препарата.

Что касается различий в эффективности и безопасности препаратов с одинаковым МНН, то Министерство системно подходит к решению данной проблемы. В настоящее время Правительством РФ одобрена Стратегия лекарственного обеспечения населения РФ до 2025 г. Одной из важнейших ее составляющих является ревизия фармацевтического рынка. Предстоит пересмотреть весь спектр лекарственных средств, оригинальных препаратов и их аналогов, последовательно вывести с рынка те из них, которые были зарегистрированы на основе ограниченных клинических исследований, без серьезной доказательной базы их эффективности. По каждому непатентованному лекарственному наименованию должна быть выстроена линейка конкретных препаратов (торговых наименований) с аналогичными свойствами. Только в этом случае каждый пациент будет гарантированно обеспечен необходимыми эффективными, качественными и безопасными лекарственными средствами.

Деятельность Министерства направлена также на формирование такой правовой среды, при которой исключена возможность попадания контрафактной и фальсифицированной продукции на фармацевтический рынок.

В настоящее время приказ находится на государственной регистрации в Минюсте России. Документ вступит в силу с 1 июля 2013 года.

Комментарий к Приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Отталкиваясь от симптомов болезни, опираясь на доказательную базу лекарственных препаратов, исходя из преимуществ брендов над дженери-

ками, руководствуясь клиническими рекомендациями, помня про материальные возможности больного, врач ежедневно выбирает лекарство, и выбор его, вопреки существующим стандартам и алгоритмам, зачастую индивидуален. Но это всего лишь начало терапии, которая, наверняка, показана больному, а за ней следует долгий путь

подбора режима дозирования, комбинирования лекарственных средств, предотвращения их потенциально возможных нежелательных свойств, поддержания комплайенса больного. Клиническим мышлением, врачебным опытом, методом проб и ошибок...

На любом из этих этапов существует вероятность замены лекарственно-

го препарата на другой — подобный или принципиально отличающийся от предыдущего, тогда работа повторяется почти с начала. Среди прочих немаловажным фактором, влияющим на рациональность исходного назначения врача, являются его собственные наработки — своеобразное доверительное отношение к лекарству, сформированное в ходе работы с ним.

Закономерная мысль, которая приходит на ум каждому практикующему врачу сразу же после прочтения текста Приказа, носит отчетливый негативный оттенок — клиницисты вновь заточены в очередные бюрократические «рамки», на этот раз ограничен спектр проверенных и испробованных ими лекарственных препаратов, зарекомендовавших себя временем и продленными жизнями тысячам пациентов.

В реальной жизни эффективность и безопасность современного лекарственного препарата, разрешенного рядом инстанций к применению и прошедшего череду разноплановых исследований, определяют не цена, не оригинальность и не производитель, а особенности больного, который его принимает, отклик на проводимую

терапию. Любой врач знает, что дорогостоящие бренды не всегда «работают», как им положено, и что часто выручают простейшие дженерики, имеющиеся под рукой. Обсуждаемый приказ, уравнивая препараты на уровне ЛПУ, сводит к минимуму, практически вырывает из арсенала врача накопленный личный опыт и возможность его применения в повседневной практике. Отныне решать, каким препаратом лечить пациента, доверено работникам аптек, которые, естественно, не имеют подобного опыта, а потому обращают внимание исключительно на фармацевтические свойства лекарственных средств и их стоимость. Таким образом, обязанности клинициста в вопросах консервативного лечения (что регламентировано настоящим Приказом) берет на себя провизор, но забирает ли он у врача хотя бы часть юридической ответственности за пациента?

Итак, отрицательную сторону Приказа можно долго обсуждать сквозь призму логики, коллегиальности, преемственности, приверженности и других общемедицинских составляющих, однако, с точки зрения клинического фармаколога, есть у министерского

новшества и положительный аспект. Приказ совершенно очевидно подталкивает к рационализации фармакотерапии. Выбор международного непатентованного названия лекарственного средства, назначаемого коморбидному больному, должен быть грамотно обоснован.

В настоящее же время у большей части врачей сформированы определенные предпочтения, что неплохо, но отсутствие единых клинико-фармакологических алгоритмов назначения лекарственных препаратов привело к их сугубо интуитивному выбору, а также ангажированности фармацевтическими фирмами, которые теперь будут держать курс на аптекарей.

Таким образом, поиск клинических ниш, способных из обилия лекарственных препаратов с позиций доказательной медицины стать обоснованием для выбора конкретного класса и отдельного представителя, — это огромная работа, с которой рядовой врач самостоятельно не справится, а, значит, документ предрасполагает к разработке практических пособий и алгоритмов такого рода на стыке медицинских специальностей. ■

13-й Съезд Научного общества гастроэнтерологов России

17-я Северо-Западная научная конференция
«Санкт-Петербург — Фармакотерапия-2013»

7-й Санкт-Петербургский гепатологический конгресс



11-12 марта 2013 года

www.gastroforum.ru
info@gastroforum.ru
gastroforum@inbox.ru
+7 (812) 644-53-44
+7(812) 499-44-40

реклама

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



Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии

С. Ю. Сереброва, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, блокада H^+/K^+ -АТФазы, язвенная болезнь, рефлюкс-эзофагит, пантопразол, омепразол, клиническая эффективность, безопасность.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают лидирующее место в ряду препаратов для лечения заболеваний, ассоциированных с высокой желудочной кислотопродукцией. В настоящее время эта фармакологическая группа включает омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол и рабепразол. Некоторые аспекты дискуссии относительно преимуществ того или иного ИПП нуждаются в освещении и осмыслении. Особенно остры споры вокруг омепразола и пантопразола, которые близки по своим фармакодинамическим характеристикам и клинической эффективности. Рассмотрим обсуждаемые различия в свете имеющихся сведений по клинической фармакологии этих препаратов.

Механизм действия ИПП

Механизм действия ИПП заключается в блокаде H^+/K^+ -АТФазы — фермента, ответственного за основной этап образования соляной кислоты (НСІ). Необратимой (или длительной) блокадой энзима объясняется большая продолжительность основного фармакодинамического эффекта ИПП, значительно превышающая время нахождения этих препаратов в крови. ИПП являются производными бензимидазола и представляют собой пролекарства, то есть в идеале они образуют активную форму только в секреторных канальцах париетальных клеток, в просвет которых выступают участки молекул H^+/K^+ -АТФазы.

Показатели химической активации и сравнительная интенсивность антисекреторного эффекта ИПП [2, 3]

Таблица 1

Показатель	Омепразол	Пантопразол	Лансопразол	Рабепразол
pKa1	4,06	3,83	3,83	4,53
pKa2	0,79	0,11	0,62	0,62
Время, необходимое для 50-процентной блокады H^+/K^+ -АТФазы, сек	400	1100	400	90

ИПП неустойчивы в кислой среде, вероятность их проникновения из полости желудка в секреторные канальцы париетальных клеток ничтожна, особенно по сравнению с транспортными возможностями микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка. По этой причине минимизация потерь при доставке неактивного вещества к обкладочной клетке ведет к повышению эффективности этих препаратов. Защита ИПП от НСІ технически решается применением кишечнорастворимых лекарственных форм, обеспечивающих высвобождение действующего вещества в щелочной среде просвета тонкой кишки.

Активация молекул ИПП протекает с последовательным протонированием пиридинового и бензимидазольного колец, причем присоединение атома водорода к последнему возможно только в сильноокислой среде секреторных канальцев париетальных клеток. При рассмотрении различий интенсивности основного фармакодинамического эффекта различных ИПП уделяют внимание значениям pKa их пиридиновых и бензимидазольных колец (соответственно, pKa1 и pKa2) (табл. 1). pKa — константа диссоциации, в данном случае определяется значениями pH, при которых протонируется половина

молекул препарата: присоединяется H^+ к атому азота пиридинового (pKa1) и бензимидазольного (pKa2) колец. Процессы протонирования с незначительной скоростью идут и при $pH > pKa$, но при его снижении до уровня pKa протонируется половина молекул, а при $pH < pKa$ присоединение ионов водорода значительно ускоряется. pKa1 колеблется от 3,83 (лансопразол и пантопразол) до 4,53 (рабепразол). Омепразол и эзомепразол имеют pKa1 = 4,06. Таким образом, находясь в кишечном содержимом с $pH = 5,5$, в крови и цитозоле париетальной клетки с $pH = 7,4$, молекулы ИПП находятся в неионизированной форме, поэтому свободно проникают через биологические мембраны, в том числе через мембраны секреторных канальцев париетальных клеток. Оказавшись в просвете канальцев, ИПП подвергаются воздействию сильноокислой среды с pH, равным 1,2–1,3, и ионизируются (протонируются), теряя способность обратного прохождения через мембрану, то есть создается своеобразная «ловушка» для ИПП с повышением их концентрации в просвете канальцев в 1000 раз, по сравнению с концентрацией в крови и цитозоле париетальной клетки [1–4]. Исходя из указанных значений видно, что среди ИПП быстрее накапливаются в секреторных

канальцах париетальных клеток препараты с более высокими значениями pK_{a1} . Если сравнить омепразол и пантопразол, то можно заметить, что пантопразол заметно медленнее концентрируется в просвете канальцев, чем омепразол.

Накопление в просвете секреторного канальца ионизированного препарата как субстрата способствует ускорению второго этапа его активации. После ряда внутримолекулярных изменений протонируется атом азота бензимидазольного кольца. pK_{a2} значительно ниже, чем pK_{a1} , и колеблется от 0,11 (пантопразол) до 0,79 (омепразол и эзомепразол). Лансопразол и рабепразол имеют $pK_{a2} = 0,62$. Чем выше значение pK_{a2} , тем быстрее атом азота бензимидазольного кольца принимает протон. Таким образом, омепразол и эзомепразол превращаются в активную форму быстрее, чем пантопразол, тем самым получая возможность быстрее связаться с протонными помпами.

В результате двухэтапной активации (не упоминаются некоторые промежуточные внутримолекулярные перестройки) образуется тетрациклический сульфенамид и дериваты сульфеновой кислоты, способные образовывать дисульфидные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков CYS813 и CYS822 протонного насоса с блокадой конформационных переходов фермента и высвобождением молекул воды [1–4].

Возобновление кислотопродукции происходит за счет синтеза новых молекул фермента H^+/K^+-ATP азы, поступления содержащихся в тубуловизулах и недоступных действию препаратов «резервных» молекул, разрыва дисульфидных связей под действием эндогенного глутатиона.

Утверждается, что для пантопразола более медленное связывание с протонами имеет положительное значение. Быстро активируясь, омепразол связывает CYS813, в то время как при отсроченной активации пантопразол связывает также CYS822 до образования сульфеновой кислоты. Омепразол блокирует CYS822 лишь в незначительной степени. Связь ИПП с CYS822 резистентна действию эндогенного глутатиона [4]. Однако любое различие химических свойств соединения мы сможем считать преимуществом лекарственного препарата лишь в том случае, если оно приведет к усилению интенсивности его основного фарма-

кодинамического эффекта и повышению эффективности лечения с его применением. Да и имеет ли значение более прочная связь пантопразола с H^+/K^+-ATP азой, если известно, что для любого современного ИПП она практически необратима, а восстановление кислотопродукции зависит не от ее диссоциации, а от скорости встраивания новых протонных помп в мембрану секреторных канальцев париетальных клеток.

Фармакокинетика

Сегодня также обсуждаются различия фармакокинетики ИПП. Так, например, одно из самых обсуждаемых различий омепразола и пантопразола заключается в более высокой и не изменяющейся при курсовом применении биодоступности пантопразола (77%), по сравнению с омепразолом (35% при однократном и 60% при курсовом применении). Логично было бы предположить, что, для достижения сходного антисекреторного эффекта, ИПП с большей биодоступностью должен применяться в меньших дозах. Но при этом в большинстве исследований доказана сравнимая клиническая эффективность 40 мг пантопразола с вдвое меньшей дозой омепразола — 20 мг.

Помимо этого, максимальная концентрация в плазме крови при приеме омепразола возникает примерно через 0,5–3,5 ч, при приеме пантопразола — через 2,0–3,0 ч, а при приеме, например, рабепразола время достижения максимальной концентрации колеблется от 2 до 5 ч [5–7]. При этом более высокие значения данного параметра могут способствовать более позднему поступлению препарата к месту активации, и, наоборот, более короткое время достижения максимальной концентрации в плазме крови у омепразола теоретически свидетельствует о его более быстром поступлении в париетальную клетку.

Период полувыведения у рассматриваемых препаратов различается незначительно: 0,6–1,5 ч у омепразола и 0,9–1,2 ч у пантопразола. Из-за способности концентрироваться в секреторных канальцах без обратного проникновения в сосудистое русло зависимость фармакодинамики ИПП от фармакокинетики слабая, а продолжительность их основного фармакодинамического эффекта значительно превышает среднее время удержания препарата в крови.

Однако особенности фармакокинетики не могут быть самостоятельным аргументом в пользу какого-либо из ИПП, равно как и цвет его упаковки. Преимущества одного ИПП перед другим, если имеются, могут быть лишь обоснованы особенностями фармакокинетики, если последними обусловлена оптимизация его фармакодинамики и клинической эффективности. Демонстрирует ли фармакодинамические и клинические преимущества пантопразол перед омепразолом, будучи назначенным в одинаковых с ним дозах?

Фармакодинамика ИПП

При сравнении интенсивности основного фармакодинамического эффекта ИПП лучше говорить об одинаковых дозах препаратов. В публикациях часто приводится сравнение антисекреторного эффекта 20 мг одного ИПП с 40 мг другого, что искусственно формирует представление о препарате, используемом в двойной дозе как более фармакодинамически эффективным. При этом как пантопразол, так и омепразол могут применяться в дозе 40 мг/сут. В этой связи интересны результаты метаанализа, где систематизированы данные по среднесуточным значениям желудочного pH на фоне применения различных доз ИПП у разных категорий больных. И эти данные достоверно демонстрируют меньшую антисекреторную активность пантопразола, по сравнению с омепразолом: расчетный относительный потенциал антисекреторного эффекта, при сравнении с омепразолом (1,00), для пантопразола составляет всего 0,23 [2].

Таким образом, пантопразол, назначаемый в равных с омепразолом дозах, является менее активным ингибитором протонной помпы, и его более высокая и стабильная (одинаковая при одноразовом и курсовом применении) биодоступность — не аргумент в дискуссии о преимуществах данного препарата.

Клиническая эффективность

Известно, что скорость процессов репарации слизистых оболочек пищевода и желудка pH-зависима. Для заживления желудочного эпителия при язвенной болезни важной считается доля времени, в течение которого pH превышает 3. Терапия НПВС-гастропатии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) требует значений желудочного pH > 4 боль-

Лекарственные взаимодействия омепразола и пантопразола (по материалам сайта www.drugs.com)

Препараты	Клиническая значимость лекарственного взаимодействия *		Механизм развития лекарственного взаимодействия
	С омепразолом	С пантопразолом	
Противовирусные (атазанавир, нелфинавир, рилпивирин)	В	В	Изменение абсорбции препаратов вследствие повышения pH в желудке
Метотрексат	В	В	Предположительно, снижение ренальной секреции препарата и его активного метаболита
Клопидогрель	В	С	Ингибирование CYP2C19
Циталопрам/эсциталопрам	В/С	-	Ингибирование CYP2C19
Диуретики, аминогликозиды, ионообменные смолы, амфотерицин В, цетуксимаб, циклоспорин, фоскарнет, пентамидин, такролимус	С	С	Гипомагниемия, вызываемая ингибитором протонной помпы и взаимодействующим с ним препаратом
Препараты железа, цефуроксим, цефподоксим, азолы (кетоконазол, итраконазол, позаконазол), противовирусные (индинавира сульфат, делавирдин, фосампренавир), ингибиторы протеинкиназ (эрлотиниб, gefitinib, lapatinib, nilotinib, dasatinib)	С	С	Изменение абсорбции препаратов вследствие повышения pH в желудке
Некоторые ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (аторвастатин, ловастатин, симвастатин)	С	С	Увеличение биодоступности статинов из-за снижения активности Р-гликопротеина и CYP3A4
Дигоксин	С	С	Изменение биодоступности из-за повышения pH в желудке, снижения активности Р-гликопротеина
Микофенолата мофетил	С	С	Не установлен

* Значимость: высокая (В), средняя (С), взаимодействие не установлено (-). При составлении данной таблицы варианты лекарственных взаимодействий с низкой клинической значимостью (Н) не рассматривались (нитраты, салицилаты, нифедипин, хлорпропамид, ципрофлоксацин, фенобарбитал, препараты сульфонилмочевин).

шую часть суток [8–13]. Обеспечить эти уровни pH можно любыми ИПП, существуют различные национальные и международные руководства по их дозированию и пересчету дозы при замене. Например, Центр Всемирной Организации Здравоохранения по сотрудничеству в методологии статистических исследований лекарственных препаратов (The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) и Канадская ассоциация гастроэнтерологии считают эквивалентными для лечения ГЭРБ дозы 20 мг/сут омепразола и 40 мг/сут пантопразола (<http://www.whocc.no/atcddd/>) [14].

Опубликованы данные множества клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность применения различных доз омепразола и пантопразола у разных категорий больных. Так, в двух слепых, рандомизированных исследованиях доказана одинаковая клиническая эффективность 20 мг/сут омепразола и 40 мг/сут пантопразола, по результатам эндоскопического заживления дуоденальных язв за 2, 4 и 8 недель терапии [15, 16].

По данным K. D. Bardhan и соавт. (1999), применение омепразола по 20 мг/сут и пантопразола по 40 мг/сут не демонстрирует статистически значимых различий по уровню заживле-

ния при эзофагите I степени (по классификации Савари–Миллера). Через 2 недели терапии пантопразолом и омепразолом симптомы ГЭРБ исчезли соответственно у 70% и 77%, через 4 недели — соответственно у 79% и 84%. Через 4 недели в группах больных, получавших пантопразол и омепразол, эрозии эпителизовались соответственно в 84% и 89% случаев, через 8 недель — соответственно в 90% и 95% случаев [17].

По данным мультицентрового двойного слепого сравнительного исследования, проведенного во Франции, омепразол 20 мг/сут и пантопразол по 40 мг/сут одинаково эффективны при лечении рефлюкс-эзофагита II и III степени (по классификации Савари–Миллера): по данным эндоскопического исследования, проведенного до и через 8 недель лечения, заживление эрозий произошло у 93% пациентов, получавших пантопразол, и 90% пациентов, получавших омепразол [18].

Критериями включения в метаанализ J.J. Caro и соавт. (2001) были эпителизация эрозий пищевода или ее отсутствие при лечении омепразолом (20 мг/сут) и пантопразолом (40 мг/сут) в течение 8 недель. Различий в уровне заживления не выявлено [19].

Эквивалентность 40 мг/сут омепразола и пантопразола при терапии рефлюкс-эзофагита II–III степени (по Савари–Миллеру) была продемонстрирована в рандомизированном, двойном слепом, в параллельных группах, мультицентровом исследовании, проведенном в Австрии, Германии, Португалии, Швейцарии и Нидерландах. Через 4 недели доля пациентов с зажившими эрозиями при применении омепразола составила 74,7%, а при применении пантопразола 77,4% [20].

Таким образом, опубликованные данные рандомизированных исследований доказывают одинаковую клиническую эффективность омепразола, назначаемого по 20 мг/сут, и пантопразола, назначаемого по 40 мг/сут, при лечении язвенной болезни, рефлюкс-эзофагита I степени и при 8-недельной терапии рефлюкс-эзофагита II и III степени (по Савари–Миллеру).

Метаболизм, лекарственные взаимодействия

Известно, что ингибиторы протонной помпы подвергаются биотрансформации в основном с помощью CYP2C19 и CYP3A4. Рабепразол в большей степени метаболизируется с участием неэнзиматических механиз-

мов. Однако известно, что для некоторых изоферментов системы цитохрома Р-450, а также для ряда транспортных ферментов блокаторы H^+/K^+ -АТФазы являются ингибиторами, что имеет важнейшее значение для нашего представления о лекарственных взаимодействиях с участием препаратов данной фармакологической группы (табл. 2).

Так, в исследовании *in vitro* показано, что пантопразол в большей степени, чем омепразол, ингибирует CYP2C9 (K_i , соответственно, $6,5 \pm 1,0$ и $16,4 \pm 3,0$ мкМ) и CYP3A4 (K_i , соответственно, $21,9 \pm 2,7$ и $41,9 \pm 5,9$ мкМ) [21]. Чем ниже значение константы ингибирования (K_i), тем выше ингибиторная активность препарата в отношении соответствующего изофермента. Субстратами CYP2C9 являются фенитоин, S-варфарин, толбутамид, лозартан, нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, диклофенак, пироксикам), ирбесартан, карведилол и т. д. [22–24]. CYP3A4 — преобладающий изофермент цитохрома Р450 с наибольшим количеством субстратов, которыми являются амиодарон, амлодипин, аторвастатин, буспирон, верапамил, винкристин, гидрокортизон, дексаметазон, диазепам, дизопирамид, итраконазол, карбамазепин, кетоконазол, кларитромицин, ловастатин, лозартан, прогестерон, пропафенон, рифампицин, салметерол, симвастатин, фентанил, флуконазол, хинидин, циклоспорин, циметидин, эритромицин и т. д. Глибенкламид, амитриптилин, имипрамин являются субстратом и CYP2C9, и CYP3A4 [22].

Данные о лекарственных взаимодействиях ингибиторов протонной помпы и препаратов-субстратов тех или иных изоферментов цитохрома Р450 противоречивы: содержат противоположные выводы, ссылки на достаточно старые публикации и давно не обновлявшиеся базы данных. Различаются результаты исследований *in vivo* и *in vitro*. Обобщающие сведения о лекарственных взаимодействиях лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов протонной помпы, содержатся, например, в фармацевтической онлайн-энциклопедии www.drugs.com (США).

Наиболее часто сегодня обсуждаются аспекты взаимодействия ИПП с клопидогрелем. Клопидогрель является пролекарством. Его активные метаболиты образуются, в основном, с помощью CYP2C19, но также с помощью CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9.

Значения константы ингибирования ИПП (K_i), полученные в экспериментах с человеческими печеночными микросомами (human liver microsomes — HLM) и рекомбинантным CYP2C19 (rCYP2C19) [21]

Препарат	K_i (мкМ)	
	HLM	rCYP2C19
Лансопразол	$0,45 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,09$
Омепразол	$6,2 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,05$
Эзомепразол	$8,6 \pm 1,0$	$7,9 \pm 0,5$
Рабепразол	$21,3 \pm 2,8$	$18,8 \pm 1,3$
Пантопразол	$69,4 \pm 9,2$	$15,3 \pm 1,1$

Ингибиторы протонной помпы часто назначаются совместно с клопидогрелем для профилактики повреждений слизистых оболочек и гастроинтестинального кровотечения. Однако показано, что все ИПП в большей или меньшей степени являются ингибиторами CYP2C19 и замедляют метаболическую активацию клопидогреля, ухудшая его антиагрегантные свойства (табл. 3) [25, 26].

Чем ниже значение K_i ИПП, тем выше ингибиторная его активность в отношении CYP2C19. Тем не менее, анализ данных опубликованных исследований свидетельствует, что частота сердечно-сосудистых событий на фоне клопидогреля не увеличивается в связи с совместным применением с ингибиторами протонной помпы [27–29].

Сегодня, хотя дискуссия относительно взаимодействий ИПП с клопидогрелем продолжается, руководства Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMEA) и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, USFDA) рекомендуют избегать приема ИПП, если четких показаний нет, а в случае, если необходимо, применять пантопразол, который является слабым ингибитором CYP2C19 [30, 31].

В метаболизме бензодиазепинов участвуют множество изоферментов цитохрома Р450. Например, биотрансформация диазепама осуществляется с помощью CYP3A4, CYP2C19, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 [32]. Современных данных недостаточно для сравнительной оценки потенциала взаимодействия омепразола и пантопразола с представителями этой фармакологической группы.

Пути биотрансформации правовращающего и левовращающего изомеров варфарина различны. S-энантиомер,

который активнее R-варфарина в 5 раз, метаболизируется, в основном, с помощью CYP2C9, в то время как R-энантиомер метаболизируется с помощью CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 [22]. Ингибиторы протонной помпы могут изменять активность CYP2C19 и CYP3A4, однако значение этого фактора для взаимодействия варфарина с омепразолом или пантопразолом все еще нуждается в анализе.

Таким образом, сегодня на основании уточненных данных о лекарственных взаимодействиях можно говорить о преимуществе пантопразола перед омепразолом лишь при их совместном применении с клопидогрелем или циталопрамом.

Нежелательные лекарственные реакции

На основании опубликованных данных по безопасности ингибиторов протонной помпы был проведен анализ по видам и распространенности нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Для омепразола и пантопразола названы как одинаковые НЛР (головное головокружение, головная боль, астения, кожная сыпь, боль в животе, запоры, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, кашель, перелом шейки бедренной кости, рабдомиолиз), так и встречающиеся только у одного из препаратов (хотя связь с применением только одного из сравниваемых ИПП не доказана). При применении омепразола описаны гепатотоксичность, панкреатит, интерстициальный нефрит, лихорадка (частота НЛР не уточняется), при применении пантопразола — синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла, тромбоцитопения (частота НЛР не уточняется); с частотой более 1% возникают гастроэнтерит, инфекции мочеполового тракта, артралгия, боль в спине, диспноэ, инфекции

верхних дыхательных путей, гриппоподобный синдром [33].

Заключение

Омепразол — эффективный и сравнительно безопасный препарат для лечения заболеваний, ассоциированных с высокой интенсивностью желудочной кислотопродукции.

Пантопразол — ингибитор протонной помпы, обладающий, по сравнению с омепразолом, большей биодоступностью, но меньшей антисекреторной активностью и клинической эффективностью при лечении язвенной болезни, рефлюкс-эзофагита I степени и при 8-недельной терапии рефлюкс-эзофагита II и III степени по Савари—Миллеру (эквивалентны суточные дозы 20 мг омепразола и 40 мг пантопразола).

Из двух ингибиторов протонной помпы пантопразол однозначно может быть рекомендован лишь при необходимости совместного применения с клопидогрелем или циталопрамом. ■

Литература

- Kromer W., Kruger U., Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates // *Pharmacology*. 1998, Feb; 56 (2): 57–70.
- Kusano M., Kuribayashi S., Kawamura O., Shimoyama Y. et al. A Review of the Management of Gastric Acid-Related Diseases: Focus on Rabeprazole. *Clinical Medicine Insights* // *Gastroenterology*. 2011; 3, 31–343.
- Roche V.F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors // *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2006; 70 (5), Article 101. P. 1–11.
- Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors // *Curr Gastroenterol Rep*. 2008, Dec; 10 (6): 528–534.
- Bell N.J., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease // *Digestion*. 1992; 51 (Suppl 1): 59–67.
- Katashima M., Yamanoto K., Tokuma Y., Hata T. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // *Eur J Drug Metab Pharmacokin*. 1998; 23: 19–26.
- Leonard M. Cleveland Clinic; 3 Huber R., Kohl B., Sachs G. et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9: 363–378.
- Bell N.J., Hunt R.H. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Gut*. 1992; 33: 118–124.
- Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology*. 1990; 99: 345–351.
- Holloway R.H., Dent J., Narielvala F., Mackinnon A.M. Relation between oesophageal acid exposure and healing of oesophagitis with omeprazole in patients with severe reflux oesophagitis // *Gut*. 1996; 38: 649–654.
- Johansson K.E., Ask P., Boeryd B., Fransson S.G. et al. Oesophagitis, signs of reflux, and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease // *Scand J Gastroenterol*. 1986; 21: 837–847.
- Laine L., Bombardier C., Hawkey C.J. et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis // *Gastroenterology*. 2002, Oct; 123 (4): z1006–1012.
- Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH // *Eur J Clin Pharmacol*. 2009, 65: 19–31.
- Armstrong D., Marshall J.K., Chiba N., Enns R. et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults — update 2004 // *Can J Gastroenterol*. 2005; 19: 15–35.
- Rehner M., Rohner H.G., Schepp W. Comparison of pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute duodenal ulceration — a multicentre study // *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9 (4): 411–416.
- Witzel L., Gutz H., Huttemann W., Schepp W. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers // *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9 (1): 19–24.
- Bardhan K.D., van Rensburg C., Gatz G. Comparison of pantoprazole (Panto) 20 mg versus omeprazole (Ome) 20 mg in patients with mild gastroesophageal reflux disease (GERD) (abstract) // *Can J Gastroenterol*. 1999; 13 (suppl B): 154 B.
- Vicari F., Belin J., Marek L. Pantoprazole 40 mg Versus Omeprazole 20 mg in the Treatment of Reflux Oesophagitis: Results of a French Multicentric Double-blind Comparative Trial // *Acta Endoscopica*. 1998; 28: 451–456.
- Caro J.J., Salas M., Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials // *Clin Ther*. 2001; 23: 998–1017.
- Korner T., Schutze K., van Leendert R.J.M., Fumagalli I. et al. Comparable Efficacy of Pantoprazole and Omeprazole in Patients with Moderate to Severe Reflux Esophagitis Results of a Multinational Study // *Digestion*. 2003; 67: 6–13.
- Li X., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome p450 activities // *Drug Metab Dispos*. 2004; 32 (8): 821–827.
- Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кузес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие / Под ред. В.Г. Кузеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с.: ил.
- Bhasker C.R., Miners J.O., Coulter S. et al. Allelic and functional variability of cytochrome P450C2C9 // *Pharmacogenetics*. 1997; 7: 51–58.
- Steward D.J., Haining R.L., Henne K.R. et al. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9*3 // *Pharmacogenetics*. 1997; 7: 361–367.
- Hulot J.S., Bura A., Villard E. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // *Blood*. 2006; 108: 2244–2447.
- Umehara K., Furuta T., Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects // *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 1439–1441.
- O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: An analysis of two randomized trials // *Lancet*. 2009, 9/19; 374 (9694): 989–997.
- Stanek E.J., Aubert R.E., Flockhart D.A., Kreutz R.P. et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: The clopidogrel Medco outcomes study // *SCAI Scientific sessions*. 2009. May, 6, 2009.
- Tan V.P., Yan B.P., Hunt R.H., Wong B.C.Y. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: The case for watchful waiting // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010, 25, 1342–1347.
- European Medicines Agency. Public statement: interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors [Internet]. London: EMA; 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf.
- US Food and Drug Administration (FDA). Reminder to avoid concomitant use of plavix (clopidogrel) and omeprazole [Internet]. Maryland: FDA; 2010. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm>.
- Shou M., Mei Q., Michael W., Ettore M.W., Dai R. et al. Sigmoidal kinetic model for two co-operative substrate-binding sites in a cytochrome P450 3 A4 active site: an example of the metabolism of diazepam and its derivatives // *Biochem J*. 1999; 340: 845–853.
- Therapeutic Class Review Proton Pump Inhibitors Single Entity Agents. Department of Vermont Health Access. 2010. 53 p.

Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, сартаны, блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, безопасность, кардиопротективные свойства, нефропротективные свойства, гипотурикемический эффект.

В настоящее время для лечения артериальной гипертензии (АГ) Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует несколько групп лекарственных препаратов, в число которых входят бета- и альфа-адреноблокаторы, петлевые, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты альдостерона и блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны). Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, любой из представителей данных классов гипотензивных препаратов в адекватной дозе и при правильном режиме назначения является одинаково эффективным средством по контролю над артериальным давлением (АД) и влиянию на сердечно-сосудистые события и не имеет каких-либо значительных преимуществ. Однако наиболее «модной» и перспективной группой препаратов, применяемых в терапии кардиоваскулярной патологии, сегодня являются сартаны. Данный класс препаратов в течение первого десятилетия XXI века вышел на лидирующую позицию в конкурентной борьбе с остальными группами медикаментов, обладающих гипотензивным эффектом, а продажи сартанов за последние несколько лет увеличились в десятки раз. Что же делает современных сартаны столь востребованными?

Казалось бы, самым главным преимуществом сартанов является их значительно лучшая переносимость пациентами. Для всех сартанов (бифениловых, небифениловых и негетероциклических) характерна высокая степень сродства к ангиотензиновым рецепторам, пре-

вышающая таковую у ангиотензина II в тысячи раз. Столь высокое сродство к ангиотензиновым рецепторам и массивная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на ее ранних этапах способствуют высокой эффективности этого класса лекарств и высокому профилю их безопасности. У пациентов, принимающих сартаны, достоверно реже наблюдается возникновение отеков, эректильной дисфункции и андрогенного дефицита, а частота развития острых аллергических реакций и сухого кашля на фоне приема сартанов близка к нулю. Эти бесспорные преимущества можно объяснить вазодилатационным терапевтическим эффектом сартанов, который подобен такому же эффекту ингибиторов АПФ (брадикинин-потенцирующий фактор), но его реализация происходит без прекращения физиологического распада (то есть без накопления) брадикинина. Сартаны крайне редко вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции, обладают метаболическим нейтралитетом, не приводят к развитию гиперкалиемии.

Однако при безоговорочном лидерстве сартанов в вопросах безопасности гипотензивной и органопротективной терапии сводить показания к их применению до непереносимости ингибиторов АПФ сегодня весьма некорректно.

Среди прочего, сартаны обладают регуляторным влиянием на углеводный и жировой обмен. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема сартанов отмечается уменьшение инсулинорезистентности за счет стимуляции ядерных PPAR-рецепторов клеток жировой и мышечной тканей, а также гепатоцитов. Более того, позитивный метаболический и гипогликемический эффект сартанов в отдельных случаях сопоставим с действием пероральных саха-

роснижающих препаратов. Доказано, что у пациентов, получающих сартаны в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности, уменьшается частота новых случаев сахарного диабета 2-го типа (исследования LIFE, VALUE, CHARM, SCOPE). Со стимуляцией PPAR-рецепторов связаны также гиполипидемические эффекты сартанов и появление формулы аддитивности их эффектов с эффектами статинов. Доказано, что у пациентов с дислипидемией сартаны, назначенные дополнительно к статинам, снижают риск кардиоваскулярных событий почти вдвое (синергизм сартанов со статинами).

АД под влиянием сартанов снижается «физиологично», то есть сохраняя свои естественные циркадные биоритмы, при этом максимальный гипотензивный эффект сартанов проявляется через достаточно длительное время применения, которое колеблется от 2 до 5 недель в зависимости от выбранного препарата. При этом достигнутое снижение АД является стойким, а ускользание эффекта сартанов и развитие толерантности к ним наблюдается очень редко. Суть этого феномена заключается в блокаде как циркулирующей, так и тканевой РААС, в которой более длительное превращение (около 60% от общего) ангиотензина I в ангиотензин II идет с помощью химаза, а не при участии АПФ. Таким образом, сартаны должны являться инструментом, прежде всего, осторожного, вдумчивого амбулаторного врача, а не препаратом выбора на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи при возникновении неотложных ситуаций, связанных с внезапным повышением цифр АД. Следует помнить, что эффективность двойной блокады РААС с помощью одновременного назначения ингибиторов АПФ и сар-

танов не оправдывает себя клинически и единственным показанием имеет злокачественную реноваскулярную форму АГ. Тем не менее, одной из клинических ниш сартанов должна быть впервые возникшая АГ у молодых соматически неотягощенных пациентов, которая требует назначения антигипертензивных средств в режиме монотерапии. Именно в этом режиме гипотензивный эффект сартанов превосходит результативность других известных классов гипотензивных препаратов.

Сартаны продемонстрировали свою эффективность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая может быть объяснена селективным подавлением РААС без воздействия на калликреин-кининовую и другие нейрогормональные системы, играющие роль в патогенезе ХСН, однако в отношении кардиопротективных свойств сартаны уступают ингибиторам АПФ. Тем не менее, уступая в кардиопротекции, сартаны являются лидерами среди всех гипотензивных препаратов в отношении своих церебро- и нефропротективных возможностей.

Нефропротекция, обусловленная влиянием сартанов, связана с прицельной дилатацией, стойко спазмированной при АГ и диабетической нефропатии, выносящей артериолы почечного клубочка, последующем восстановлении оттока, разрешении внутриклубочковой гипертензии и восстановлении функции почек. Скорость клубочковой фильтрации, являющаяся реальным отражением состояния почечной функции, немедленно увеличивается при назначении сартанов и столь же быстро ухудшается при их отмене. Однако этот факт редко учитывается практическими врачами, а потому процент больных, которым сартаны назначены из соображений нефропротекции, крайне мал.

Сартаны играют важную роль в обеспечении защиты головного мозга при АГ, прямо воздействуя на ангиотензиновые АТ-рецепторы в нейронах и эндотелии мозговых сосудов, улучшая когнитивные функции у пожилых пациентов (SCOPE, LIFE). Однако церебропротективные свойства сартанов были бы однобокими в отношении исключительно профилактики ишемических инсультов, если бы с 80-х годов прошлого века не было известно об эксперименте братьев Brown, позволившем утверждать о предотвращении новых случаев геморрагического инсульта на фоне терапии сартанами. Научная суть теории заключается в блокаде сар-

танами рецепторов к ангиотензину II и последующему повышению его титра в тканях. Это обеспечивает постоянство тонуса крупных церебральных сосудов и защищает от перепадов давления мелкие дистальные резистивные сосуды (аневризмы Шарко–Бушара), разрыв и диапедезные кровотечения из которых являются морфологическим субстратом геморрагического инсульта, прогноз после которого несравним по тяжести с исходами инсульта ишемического.

Говоря об инсульте в целом и кардиоэмболическом инсульте в частности, следует отметить, что сартаны способны предотвращать первый и последующие эпизоды фибрилляции предсердий (ФП), в том числе у пациентов, принимающих антиаритмические препараты. Антиаритмический эффект сартанов отмечен у пациентов как с персистирующей, так и с пароксизмальной формой ФП, наиболее опасной в отношении фатальных тромботических событий.

Вышеперечисленные эффекты сартанов, в том числе гипотензивный, нефро- и церебропротективный, а также антиаритмический, напрямую связаны с их основным эффектом, то есть блокадой ангиотензиновых рецепторов. В то же время выявлены интересные данные о влиянии сартанов на системы и процессы, не связанные с функционированием РААС.

Например, известно, что сартаны обладают достоверным, но при этом достаточно мягким и умеренным гипотурикемическим эффектом, а потому, с точки зрения рациональной фармакотерапии, должны применяться в составе комплексного лечения гипертензивных пациентов с подагрой. Препараты этой группы усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Урикозурический эффект сохраняется и при их сочетанном применении с мочегонными средствами, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови. Риск образования уратных камней и развития мочекаменной болезни на фоне применения сартанов при этом крайне невысок.

Сартаны замедляют интенсивность синтеза коллагена, например, у пациентов с синдромом Марфана их применение приводит к укреплению стенки аорты, предотвращает ее расширение и разрыв, что может быть клинически значимым у сосудистых больных, имеющих высокий риск диссекции аорты. Данная группа препаратов также спо-

собствует восстановлению мышц при различных видах миодистрофий, что может быть связано со способностью сартанов блокировать мощный стимулятор выработки коллагена, которым является трансформирующий фактор роста бета. Данное свойство сартанов может иметь клиническое применение, проявляющееся уменьшением ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с ХСН в раннем постинфарктном периоде. Кроме того, антипролиферативные свойства сартанов предпочтительны для пациентов, перенесших операции реваскуляризации миокарда, вследствие уменьшения ими процесса разрастания соединительной ткани (пролиферации фиброцитов) и зарастания стентированных сосудов.

Затрагивая другие плейотропные эффекты сартанов, стоит отметить, что у пациентов, принимающих сартаны, на 35–40% реже развивается болезнь Альцгеймера, однако эта информация требует дальнейшего изучения и проведения клинических исследований, подобных изучению роли сартанов в терапии больных со злокачественными новообразованиями.

Как известно, кроме избирательной блокады ангиотензиновых рецепторов 1-го типа сартаны способствуют стимуляции ангиотензиновых рецепторов 2-го типа, потенциальная значимость которой пока однозначно не определена. Однако в настоящее время точно известно, что их стимуляция посредством воздействия на миграцию эндотелиальных клеток препятствует образованию новых сосудов, уменьшает оксидативный стресс и способствует противовоспалительному эффекту.

Данное направление является одним из наиболее перспективных в дальнейшем изучении сартанов, но уже сегодня в литературе имеется информация о пациентах с поздними стадиями центрального рака легких, продолжительность жизни которых на фоне терапии сартанами на 3–3,5 месяца превышает таковую больных, не получающих сартаны.

Из всего вышесказанного можно обобщить, что за свой короткий (всего чуть больше 40 лет) период существования сартаны зарекомендовали себя как незаменимые основные или вспомогательные препараты при лечении ряда социально значимых заболеваний. При этом их действие в комплексной фармакотерапии коморбидных больных настолько неповторимо и многогранно, что можно убежденно прогнозировать расширение официальных показаний к назначению сартанов в течение ближайших лет. ■

Новая форма эбастина

Мир изменился. Начиная с февраля 2013 г. в лечении аллергии ничто не останется прежним. Компания «Такеда» («Никомед») выводит на российский рынок одну из самых необычных форм антигистаминных средств (АГС). Это эбастин в форме лиофилизированных таблеток.

Эбастин в форме лиофилизированных таблеток подразумевает обнаружение в кровотоке действующего вещества уже через 5 секунд после рассасывания таблетки [1]. Форма выпуска (одна таблетка содержит 20 мг действующего вещества) — двойная доза препарата, позволяющая бороться даже с самыми сильными и неожиданными проявлениями аллергии, с профилем безопасности, аналогичным меньшей дозе.

Компания «Такеда» в партнерстве с компанией «Алмиралл» провела опрос пациентов с аллергией [2]. Цель опроса — выяснить, что именно беспокоит больных в лечении аллергии и как они относятся к новой форме эбастина. Отвечая на вопрос, почему пациенты не удовлетворены своими АГС, 83% опрошенных сказали — потому, что они начинают действовать медленно, 72% — из-за того, что пациенты не видят быстрого клинического эффекта.

Эбастин в форме лиофилизированных таблеток начинает действовать в 18 раз быстрее обычных таблеток, что обеспечивает эффективность даже при внезапной аллергии.

Говоря о новой форме эбастина, 85% больных характеризуют его действие как быстрое и очень быстрое, 77% говорят, что он действует значительно быстрее, чем все АГС, которые пациент пробовал до этого (включая ампульные формы), 96% пациентов — что именно новая форма эбастина является АГС, полностью удовлетворяющим их потребности в лечении аллергии. ■

Литература

1. Salva M., Carreno B. // J invest allergol clin immunol. 2004, suppl. 1; 14 (4): S5.
2. Roger A., Fortea J. IV congress nacional atencion farmaceutica. 3–5 nov 2005 Valencia, Spain. Abstract ID#222 and poster.



Кладид® — эффективная антибактериальная терапия инфекций верхних и нижних дыхательных путей^{1,2}

Кладид® МНН: кларитромицин.
Регистрационный номер: ПН012722/01, ЛС-000681.
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг/5 мл.
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл.
Показания к применению: инфекции нижнего отдела дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония); инфекции верхнего отдела дыхательных путей (такие как фарингит, синусит), отиты; инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, рожа, ожоги). Распространенные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*. Кларитромицин показан для ликвидации *H. pylori* и снижения частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препаратам группы макролидов; тяжелые нарушения функции печени и/или почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин, эрготамин, диэтилэрготамин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами); порфирия; беременность; период лактации. **С осторожностью:** нарушения функции печени и почек. **Применение в период беременности и при лактации:** безопасность применения кларитромицина у беременных и кормящих женщин не изучена. Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком. Поэтому, применять кларитромицин во время беременности и в период лактации рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред для матери и плода. **Способ применения и дозы:** для приема внутрь. Готовую суспензию можно принимать с пищей или без, в том числе с молоком. Подготовка КЛАЦИДА к использованию: во флакон с гранулами постепенно добавлять воду до метки. Затем флакон встряхивать для получения суспензии. В случае лекарственной формы 125 мг/5 мл объем суспензии после встряхивания должен составлять 60 мл, при этом 5 мл суспензии будут содержать 125 мг кларитромицина, в случае лекарственной формы 250 мг/5 мл объем суспензии после встряхивания должен составлять 100 мл, при этом 5 мл суспензии будут содержать 250 мг кларитромицина. Рекомендуемая суточная доза суспензии кларитромицина при немикобактериальных инфекциях у детей составляет 7,5 мг/кг два раза в сутки (максимальная — 500 мг два раза в сутки). Обычная длительность лечения — 5–7 дней в зависимости от возбудителя и тяжести состояния. **Побочное действие:** КЛАЦИД суспензия по безопасности сопоставима с таблетками 250 мг у взрослых. Чаще всего встречаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе диарея, рвота, боль в животе и тошнота. **Полная информация о побочном действии представлена в инструкции по применению.** **Передозировка:** при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта и проводить промывание желудка и симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на уровень кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами может привести к изменению их сывороточной концентрации и, соответственно, фармакодинамических эффектов: алпримидин, астемизол, карбамазепин, циклосазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды эрготамина, левостатин, симvastатин, метилпреднизолон, мидазолам, омеprazole, пероральные антикоагулянты (варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, таколмол, терфенадин, триазолам, винбластин, фенитин, теофиллин и валпроевая кислота, колхицин, дигоксин, зидовудин, ритонавир. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.**
ИМП от 14.02.2012 (Кладид 250 мг/5 мл), 14.02.2012 (Кладид 125 мг/5 мл)

Кладид® СР МНН: кларитромицин.
Регистрационный номер: П N 015763/01
Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.
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, диэтилэрготамин (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременный прием со следующими препаратами: алпримидин, астемизол, карбамазепин, циклосазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды эрготамина, левостатин, симvastатин, метилпреднизолон, мидазолам, омеprazole, пероральные антикоагулянты (варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, таколмол, терфенадин, триазолам, винбластин, фенитин, теофиллин и валпроевая кислота, колхицин, дигоксин, зидовудин, ритонавир. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.** ИМП от 16.02.2010

1. Antonio Anzueto, Sandra Norris. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. International Journal of Antimicrobial Agents 24 (2004) 1–17.
2. Рачина С.А. Клиническая фармакология и практическое использование кларитромицина. Consilium Medicum; Том 08, №3, 2006

ООО «Эбботт Лэбораториз»

1125447, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»,
тел: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281
www.abbott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

РЕКЛАМА
2012/17/39

Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинальных и генерических препаратов периндоприла

А. И. Малыхина*

М. В. Журавлева**, доктор медицинских наук, профессор

А. К. Стародубцев**, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Рогачева*

* ГУЗГКБ № 23 им. Медсантруд ДЗ Москвы,

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клиническая эффективность, оригинальный препарат, генерик, ингибиторы АПФ, периндоприл, терапевтическая эквивалентность.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире [1–3].

Согласно результатам обследования российской национальной представительной выборки, стандартизированной по возрасту, распространенность АГ у мужчин составляет 37,2%, у женщин — 40,4% [4].

АГ является хорошо изученным и доказанным независимым фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Имеющиеся в настоящее время данные доказательной медицины в кардиологии предоставляют врачу огромные возможности в отношении лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных контролируемых исследованиях продемонстрирована способность целого ряда лекарственных препаратов предупреждать возникновение осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и, в конечном счете, продлевать жизнь больных [5–6], однако не следует забывать о том, что все результаты этих исследований были получены с использованием оригинальных препаратов.

На российском рынке сегодня представлены три вида лекарственных препаратов: оригинальные лекарства, воспроизведенные препараты, или генерики, и фальсификаты. По официальным источникам соотношение инновационных и воспроизведенных препаратов в России определяется как 1:4 (Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, 2009).

Единственным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость, ограничивающая их широкое применение [7].

Генерики с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальным препаратам могут применяться в клинической практике, и только при назначении таких генериков мы сможем ожидать таких же результатов в отношении предупреждения риска сердечно-сосудистых осложнений, которые были получены в кон-

тролируемых рандомизированных исследованиях с оригинальными препаратами [8].

Целью нашей работы являлось изучение терапевтической эквивалентности и переносимости двух препаратов периндоприла и фармакоэкономической целесообразности их применения у больных мягкой и умеренной АГ.

Материалы и методы исследования

Характеристика материала

В исследование было включено 45 пациентов (19 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст — 53 года).

Для исследования были отобраны пациенты с АГ 1–2 степени (140 ≤ систолическое артериальное давление (САД) < 180 мм рт. ст. и/или 90 ≤ диастолическое артериальное давление (ДАД) < 110 мм рт. ст.).

Из 45 пациентов, включенных в исследование, у 29 (64,4%) была диагностирована АГ 1-й степени, у 16 (35,6%) — 2-й степени. Длительность АГ составила от 1 года до 37 лет (в среднем — 7,4 года).

Проведено открытое перекрестное рандомизированное научное исследование по сравнительному изучению терапевтической эффективности и переносимости оригинального и воспроизводимого препаратов периндоприла. Исследование проведено в соответствии с современными требованиями МЗ РФ.

Пациенты, включенные в исследование, прошли обследование с учетом данных анамнеза. Учитывались следующие показатели: возраст, пол, вес, рост, наличие факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), длительность заболевания, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, уровень артериального давления (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Из биохимических показателей контролировался уровень калия, креатинина, глюкозы, показатели липидного обмена, а также уровни ферментов: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), и билирубина.

Все пациенты соответствовали следующим критериям включения:



Рис. 1. Дизайн исследования

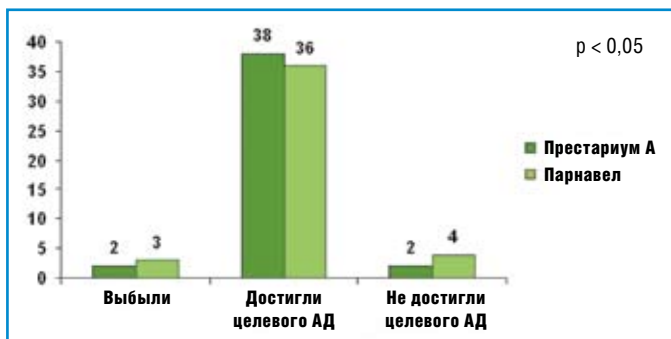


Рис. 2. Количество больных с достижением целевого уровня АД (n = 40) на фоне терапии периндоприлом в течение 4 месяцев

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных (до лечения). Результаты рандомизации (M ± SD)

Показатель	Группа I (Престариум А) n = 20	Группа II (Парнавел) n = 20
Средний возраст, лет	52,8 ± 8,2	53,8 ± 11,1
Количество женщин, абс.	11	12
Количество мужчин, абс.	9	8
Продолжительность АГ, лет	7,1 ± 6,2	7,7 ± 6,8
Гипотензивная терапия	16	13
Курение	1	2
Нарушенная толерантность к глюкозе	4	2
ИМТ, кг/м ²	31,3 ± 6,5	28,8 ± 4,3
САД с	148,6 ± 9,95	145,7 ± 8,3
ДАД с	87,7 ± 8,0	85,3 ± 10,2

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, n — число пациентов.

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- мужчины и женщины в возрасте от 35 до 75 лет;
- первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия 1–2 степени.

Критериями не включения в исследование были следующие факторы:

- повышенная чувствительность к исследуемым препаратам и его компонентам;
- любые формы вторичной (симптоматической) АГ;
- АГ 3-й степени (САД > 180 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст.);

Таблица 2

Исходные показатели суточного мониторингирования АД (M ± SD)

Показатели	Группа I (Престариум А) n = 20	Группа II (Парнавел) n = 20	p*
САД с, мм рт. ст.	148,6 ± 9,9	145,7 ± 8,3	нд
ДАД с, мм рт. ст.	87,7 ± 8,0	85,3 ± 10,0	нд
САД д, мм рт. ст.	153,2 ± 9,9	152,1 ± 8,7	нд
ДАД д, мм рт. ст.	92,4 ± 9,4	91,5 ± 10,5	нд
ВСАД д, мм рт. ст.	15,7 ± 2,9	15,6 ± 3,0	нд
ВДАД д, мм рт. ст.	12,6 ± 3,1	11,7 ± 2,8	нд
САД н, мм рт. ст.	140,4 ± 12,8	133,6 ± 14,5	нд
ДАД н, мм рт. ст.	80,4 ± 9,2	74,4 ± 11,2	нд
ВСАД н, мм рт. ст.	13,5 ± 3,5	13,0 ± 2,8	нд
ВДАД н, мм рт. ст.	10,2 ± 3,1	9,8 ± 3,0	нд
ИБ САД с, %	80,1 ± 14,8	76,9 ± 18,8	нд
ИБ ДАД с, %	67,9 ± 21,8	58,9 ± 32,0	нд
ИБ САД д, %	81,4 ± 16,4	81,4 ± 17,3	нд
ИБ ДАД д, %	68,2 ± 25,7	62,8 ± 34,9	нд
ИБ САД н, %	83,3 ± 21,6	72,7 ± 28,1	нд
ИБ ДАД н, %	74,2 ± 25,9	57,6 ± 35,7	нд
СИ САД, %	9,9 ± 6,1	13,0 ± 6,4	нд
СИ ДАД, %	13,3 ± 6,3	18,8 ± 7,0	нд

Примечание: * p — достоверность различий между группами; нд — недостоверно; n — число пациентов. САД с — среднесуточное САД, ДАД с — среднесуточное ДАД; ВСАД д — вариабельность САД дневного; ВДАД д — вариабельность ДАД дневного, ИБ САД с — индекс времени САД среднесуточного; ИБ ДАД с — индекс времени ДАД среднесуточного; ВСАД н — вариабельность САД ночного; ВДАД н — вариабельность ДАД ночного, ИБ САД д — индекс времени САД дневного; ИБ ДАД д — индекс времени ДАД дневного; ИБ САД н — индекс времени САД ночного; ИБ ДАД н — индекс времени ДАД ночного; СИ САД — суточный индекс САД; СИ ДАД — суточный индекс ДАД.

- нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, инфаркт миокарда в анамнезе;
- выраженная цереброваскулярная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV согласно критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association (NYHA));
- постоянная форма фибрилляции предсердий;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- печеночная недостаточность (уровни АЛТ или АСТ или общий билирубин или щелочная фосфатаза более чем в 3 раза выше верхней границы нормы);
- гиперкалиемия ≥ 5,5 ммоль/л;
- сахарный диабет;
- злоупотребление алкоголем, психотропными, наркотическими веществами.

Протокол исследования

Все 45 пациентов, включенных в исследование, получили по 2 курса (длительностью по 2 месяца каждый) гипотензивной терапии оригинальным (Престариум А производства компании Servier, Франция) и воспроизведенным периндоприлом (Парнавел производства ООО «Озон», Россия).

Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации «методом конвер-

Таблица 3

Показатели СМАД до и после лечения периндоприлом в течение 4 месяцев

Показатели	Исходно	Группа I (Престариум А) n = 40	Группа II (Парнавел) n = 40	p
САД с, мм рт. ст.	147,1 ± 9,2	119,0 ± 6,5*	120,0 ± 7,1*	***
ДАД с, мм рт. ст.	86,5 ± 9,1	69,5 ± 7,2*	70,7 ± 6,8*	***
САД д, мм рт. ст.	152,6 ± 9,2	122,9 ± 6,1*	123,2 ± 6,8*	***
ДАД д, мм рт. ст.	92,0 ± 9,8	73,5 ± 7,0*	74,4 ± 6,6*	***
ВСАД д, мм рт. ст.	15,6 ± 2,9	13,1 ± 3,4**	13,2 ± 3,5**	***
ВДАД д, мм рт. ст.	12,1 ± 3,0	9,7 ± 3,1**	10,0 ± 2,8**	***
САД н, мм рт. ст.	137,0 ± 14,0	111,0 ± 9,6*	112,8 ± 9,3*	***
ДАД н, мм рт. ст.	77,4 ± 10,6	61,7 ± 7,9*	63,6 ± 7,4*	***
ВСАД н, мм рт. ст.	13,2 ± 3,2	10,9 ± 3,4**	10,5 ± 3,0**	***
ВДАД н, мм рт. ст.	10,0 ± 3,0	8,8 ± 2,7**	8,5 ± 2,8**	***
ИВ САД с, %	78,5 ± 16,8	19,6 ± 13,6*	21,4 ± 13,7*	***
ИВ ДАД с, %	63,4 ± 27,4	16,7 ± 15,2*	19,9 ± 15,3*	***
ИВ САД д, %	81,3 ± 16,6	18,8 ± 13,6*	20,4 ± 14,4*	***
ИВ ДАД д, %	65,5 ± 30,4	15,9 ± 14,9*	17,1 ± 15,4*	***
ИВ САД н, %	78,0 ± 25,3	21,9 ± 21,0*	24,3 ± 22,5*	***
ИВ ДАД н, %	65,9 ± 31,9	20,5 ± 19,3*	23,4 ± 21,7*	***
СИ САД, %	11,5 ± 6,3	11,3 ± 5,5	10,0 ± 6,2	***
СИ ДАД, %	16,0 ± 7,1	17,6 ± 8,0	15,2 ± 7,2	***

Примечание: * достоверность различий между группой Престариума А и Парнавел по отношению к исходным значениям показателей СМАД ($p < 0,001$); ** достоверность различий между группой Престариума А и Парнавел по отношению к исходным значениям показателей СМАД ($p < 0,05$); *** достоверность различий между группами ($p > 0,05$); n — число пациентов.

тов». Длительность исследования для каждого пациента составила 4 месяца.

Пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) назначалась комбинированная терапия (периндоприл + индапамид). Всем пациентам, включенным в исследование, проводились рутинные лабораторные методы исследования, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковая доплерография бассейна средних мозговых артерий (УЗДГ СМА), суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и нейропсихологическое тестирование (краткое исследование психического состояния (Mini-Mental State Examination — MMSE), FAB-шкала (Frontal Assessment Battery), тест на запоминание 10 слов).

Через 2 месяца лечения проводилось контрольное СМАД с последующей перекрестной заменой препарата: оригинального на воспроизведенный и наоборот, и пациент в течение 2 месяцев продолжал курс терапии, по окончании которого вновь проводилось контрольное СМАД, рутинные лабораторные методы исследования, ЭКГ, УЗДГ СМА, СМАД, ЭХО-КГ и нейропсихологическое тестирование (MMSE, FAB-шкала, тест на запоминание 10 слов).

На протяжении всего исследования проводилась оценка общей переносимости, контроль АД и ЧСС, а также фиксировались возможные побочные действия препарата.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Эффективность препаратов оценивали по достижению целевых значений АД: САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.

Статистический анализ

Статистический анализ данных включал элементы описательной статистики (количество больных, средние и стандартные ошибки и др.).

Была оценена эффективность препаратов и проведена оценка нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов. Достоверность различий оценивали с использованием пар-

ного t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для оценки фармакоэкономической эффективности терапии использовали анализ минимизации затрат (cost minimization analysis) [9, 10].

Результаты и их обсуждение

Из исследования вышло 5 человек: 4 из-за нежелательных лекарственных реакций: 2 мужчин (на фоне приема Парнавел через 1,5 недели и через 2 недели на фоне приема Престариума А появился сухой кашель) и 2 женщины (на фоне приема Парнавел появилась тошнота, у одной на 4-й день, у другой на 7-й день). 1 мужчина из I группы Престариума А отказался от дальнейшего участия в исследовании на втором визите, таким образом, полностью курс лечения Престариумом А и Парнавелом завершило 40 человек.

В результате рандомизации были сформированы две группы пациентов, в одной из которых первым получаемым препаратом был Престариум А, а в другой — Парнавел (табл. 1). Статистически значимых отличий по основным параметрам (клинико-демографическая характеристика, показатели СМАД, ЭХО-КГ и УЗДГ, а также когнитивные функции) на начало исследования между группами выявлено не было, поэтому результаты анализировались суммарно и без учета последовательности назначения препарата.

По исходным показателям СМАД статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 2).

Целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.) после 4 месяцев терапии достигли 95% пациентов в группе Престариума А и 90% пациентов в группе Парнавел (рис. 2).

Динамика АД на фоне регулярного приема Престариума А и Парнавел представлена в табл. 3.

Исходно при анализе результатов СМАД выявлен высокий уровень вариабельности АД, показателей «нагрузки давлением», что



“ Единственный
периндоприл с доказанной терапевтической
эквивалентностью оригинальному препарату*

Парнавел

Периндоприл

**Верните сердцу
былые силы!**



* Источник: «Сравнительное изучение эффективности, переносимости и безопасности оригинальных и воспроизводимых препаратов периндоприла Парнавел (ООО «Озон», Россия) и Престариум®А («Лаборатории Сервье», Франция) у больных с артериальной гипертонией». I МГМУ им. И.М. Сеченова и ГУЗ ГKB №23 «Медсантруд» г. Москва.

Произведено Фармацевтическая компания «Озон»
ЛСР-009398/09. Реклама.

www.ozonpharm.ru

 **OZON**
ФАРМАЦЕВТИКА

Таблица 4

Динамика показателей ЭХО-КГ на фоне терапии периндоприлом

Показатель	Исходно	Через 4 месяца	P
ФВ, %	67,7 ± 6,0	70,0 ± 6,0	0,07
ИММЛЖ, г/м ²	103,7 ± 26,6	97,6 ± 22,2	0,39
ММЛЖ, г	201,7 ± 51,6	188,8 ± 50,3	0,2
ТЗСЛЖ, см	1,06 ± 0,13	1,0 ± 0,16	0,035*
ТМЖП, см	1,27 ± 0,19	1,15 ± 0,14	0,004*

Примечание: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 5

Частота побочных эффектов терапии периндоприлом

Побочные эффекты	Число случаев развития побочных явлений, абс.	
	Престариум А	Парнавел
Кашель	1	1
Тошнота		2
Всего	1	3

является фактором риска развития ассоциированных клинических состояний.

По завершении исследования в обеих группах пациентов, получавших Престариум А или Парнавел, отмечалось достоверное снижение среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей САД и ДАД, а также статистически значимое уменьшение времени нагрузки давлением на протяжении суток для САД и ДАД, в обоих случаях $p < 0,001$ за исключением суточного индекса (СИ) САД и СИ ДАД ($p > 0,05$). Различия между группами были недостоверными. Вариабельность САД и ДАД достигла достоверных значений как в дневной, так и в ночной периоды ($p < 0,05$).

При проведении индивидуального анализа полного контроля АД достигли 25 пациентов (65,8%), принимавших Престариум А, и 21 пациент (58,3%), принимавший Парнавел, таким образом, 13 пациентов (34,2%) и 15 пациентов (41,7%) достигли частичного контроля АД в группах Престариума А и Парнавела соответственно.

Анализируя показатели ЭХО-КГ, представленные в табл. 4, отмечается достоверное уменьшение толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП). Отмечается тенденция к увеличению фракции выброса (ФВ), однако она не является статистически достоверной.

Что касается переносимости препаратов и их побочного действия, то следует отметить, что во время исследования только у 4 пациентов были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции (НЛР), которые послужили причиной исключения пациентов из исследования. НЛР не носили характера серьезных, но потребовали отмены препарата.

Зарегистрированные во время исследования побочные реакции перечислены в табл. 5.

Зарегистрированные побочные эффекты были типичными для этого класса препарата и были неоднократно описаны другими исследователями [11].

В данном исследовании подтверждены терапевтическая эффективность и безопасность использования генерического препарата периндоприла Парнавела в сравнении с оригинальным препаратом.

Достижение целевого уровня АД у 90–95% больных (при приеме как Парнавела, так и Престариума А) свидетельствует о выраженной гипотензивной активности сравниваемых препаратов при лечении больных АГ 1–2 степени.

Монотерапия оказалась эффективна лишь у 25% больных, включенных в исследование.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом гипотензивном эффекте двух препаратов периндоприла: Парнавела и Престариума А у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени. При проведении статистического анализа с использованием стандартных методов описательной статистики оказалось, что по основным показателям СМАД: по снижению среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей САД и ДАД, а также индексу времени и вариабельности АД между препаратами достоверных отличий выявлено не было.

Не было выявлено также значимых отличий в отношении переносимости обоих препаратов и регистрации побочных явлений в группах, различавшихся по последовательности назначавшихся препаратов.

Таким образом, можно считать, что препарат Парнавел по основному критерию эффективности, в первую очередь, по способности добиваться целевых значений АД, в целом соответствует оригинальному препарату периндоприла.

Заключение

Отечественный генерический препарат периндоприла Парнавел имеет сходный оригинальному препарату профиль клинической эффективности и безопасности.

Однако при назначении Парнавела, также как и других гипотензивных препаратов, следует использовать принципы персонализированной медицины. ■

Литература

- Бритов А. Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи // Рос. мед. журн. 1997. 5 (9). 571–576.
- Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. 3. 4–8.
- Шальнова С. А. Проблемы лечения артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. 2 (3). 17–21.
- Фонякин А. В., Гераскина Л. А., Суслина З. А. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства. Актуальные вопросы. М., 2006. С. 3.
- Оганов Р. Г., Марцевич С. Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика // Российский кардиологический журнал. 2001; 4: 8–11.
- Volpe M., Alderman M., Furberg C. et al. Beyond hypertension. Toward guide-lines for cardiovascular risk reduction // Amer. J. Hypertension. 2004; 17: 1068–1074.
- Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? // Вестник Росздравнадзора. 2009, № 4.
- Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Якусевич В. В. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины // Вести кардиологии. 2010, с. 19.
- Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Герасимов И. Б., Горохова С. Г. Проект отраслевого стандарта «Фармакоэкономические исследования. Общие положения» // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2000. № 4. С. 42–54.
- Кабина С. А., Семенов В. Ю. Введение в фармакоэкономику // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 1999. № 1. С. 39–48.
- Барбараш О. Л., Полтавцева О. В., Смакотина С. А. Проаритмические факторы у больных гипертонической болезнью. Эффект периндоприла // Артериальная гипертензия. 2005, т. 11, № 3.

Патогенетические подходы к диагностике и терапии алкогольного гепатита

С. Н. Мехтиев*, **, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Зиновьева*, кандидат медицинских наук

О. А. Мехтиева***, кандидат медицинских наук

В. В. Степаненко*

* ООО «Поликлиника Эксперт»,

** ГОУ ВПО СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова Росздрава РФ,

*** ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, стеатоз печени, печеночно-клеточная недостаточность, печеночная энцефалопатия, этанол, оксидативный стресс, цитокиновая атака, иммунное воспаление, лечение.

Алкогольная болезнь печени (АБП) — острое прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, развивающееся при длительном (до 12 недель) частом употреблении нетоксических (для данного пациента) доз этанола. Заболевание характеризуется высокой частотой фатальных осложнений (печеночно-клеточной недостаточности (ПКН), печеночной энцефалопатии (ПЭ) и других) [1–3]. Наличие высоких степеней ПЭ в момент госпитализации больных АБП повышает риск летального исхода до 60% [2, 4–7].

Патогенез алкогольного гепатита (АГ)

Как известно, прямого повреждающего эффекта на печень этанол не оказывает. Основное деструктивное действие оказывают метаболиты этанола (ацетальдегид, ацетат и др.), вызывающие каскад патологических реакций (оксидативный стресс, цитокиновая атака и иммунное воспаление) [1, 8–10].

Митохондрии гепатоцитов при этом не могут адекватно метаболизировать энергетические субстраты, что ведет к отложению триглицеридов внутри гепатоцитов и развитию стеатоза [11–13].

Клиническая картина АГ

Тяжесть клинических проявлений АГ зависит от количества и качества спиртных напитков, продолжительности их употребления, стадии АБП, степени нарушений в других органах и системах организма [1, 3, 14]. Клиническая картина ПЭ зависит от ее вида и стадии и включает неспецифические симптомы расстройств психики и неврологических нарушений, сопровождающихся изменениями электрической активности головного мозга.

У пациентов с АГ регистрируются проявления полиорганной недостаточности и развиваются сопутствующие бактериальные инфекции [3, 15, 16].

Лабораторные особенности АГ

Картина периферической крови при АГ характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), макроцитарной анемией [11, 16].

В биохимическом исследовании крови выявляют наличие гепатоприивного, цитолитического и холестатического синдромов, повышение преимущественно прямого билирубина и иммунного воспаления. Неспецифическим маркером АГ является высокая активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), превышающая активность трансаминаз и значимо снижающаяся на фоне отказа от алкоголя [2, 11, 17]. Высокой же специфичностью (70–90%) в отношении АБП обладают показатели углеводдефицитного (десалинированного) трансферрина сыворотки крови и ацетальдегидмодифицированного гемоглобина, к сожалению, пока недоступные для клинической практики в нашей стране [1].

АГ сопровождается дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, гиперурикемией, дисэлектролитемией [11].

Для определения тяжести АГ и прогноза используются коэффициент Мэддрей [1, 7]. При его значении более 32 вероятность летального исхода в текущую госпитализацию превышает 50% [1, 7].

Лечение АГ

При лечении АГ ключевыми факторами являются отказ от алкоголя, сбалансированная диета, отмена гепатотоксичных препаратов, коррекция метаболических нарушений, а также профилактика осложнений (ПЭ и гепаторенального синдрома (ГРС)).

Рекомендуется использовать преднизолон в дозе 40–60 мг ежедневно на протяжении 30 дней и более. Если на 7-й день лечения не происходит снижение уровня билирубина, рекомендуется прекратить прием препарата [1, 18–20].

При тяжелом гепатите применяют пентоксифиллин, угнетающий синтез цитокинов, активность нейтрофилов и пролиферацию моноцитов и лимфоцитов [1, 21].

Дизайн исследования	
Дни исследования	Мероприятия
1-й	Клиническое обследование, тест связи чисел (ТСЧ), клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, креатинин, мочевины, сывороточное железо, ПТИ, протромбиновое время, электролиты), маркеры вирусных гепатитов, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, ФГДС
7-й	Уровень билирубина
30-й	Клинико-биохимический контроль

Примечание: АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ПТИ — протромбиновый индекс, ФГДС — фиброгастродуоденоскопия.

Для терапии оксидативного стресса при АГ используются урсодио-
зоксиколовая и липоевая кислоты, эссенциальные фосфолипиды,
адemetионин и другие гепатопротекторы [1, 5, 11, 15].

Мощным антиоксидантом и гепатопротективным действием обла-
дает препарат Метадоксил, который повышает активность альде-
гиддегидрогеназы, алкогольдегидрогеназы и ускоряет метаболизм
этанола и ацетальдегида, предотвращает инактивацию аденозинтри-
фосфорной кислоты (АТФ). Препарат нормализует метаболизм ней-
ротрансмиттеров в центральной нервной системе, в целом обеспечи-
вая нейротекцию [22, 23].

Метадоксил тормозит нарастание содержания сложных эфиров
жирных кислот в печени, которая находится под воздействием этано-
ла, восстанавливая баланс между насыщенными и ненасыщенными
жирами, то есть предотвращает образование стеатоза, уменьшает
образование коллагеновых отложений и выделение фактора некроза
опухоли-альфа в гепатоцитах и звездчатых клетках печени [22].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности ком-
плексной терапии, включающей Метадоксил, и влияние ее на выжи-
ваемость больных АГ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 67 европеоидов с АГ, без цирроза печени, средний
возраст которых составил $42,4 \pm 7,6$ года, соотношение мужчин и жен-
щин 46:21. Все пациенты в течение от 2 до 15 дней, предшествующих
госпитализации, употребляли алкогольные напитки (в перерасчете
на водку не менее 500 г) в сутки. Всем пациентам на 1-й и 30-й день
госпитализации проводилось комплексное обследование, а на 7-е
сутки определялся уровень билирубина (табл.).

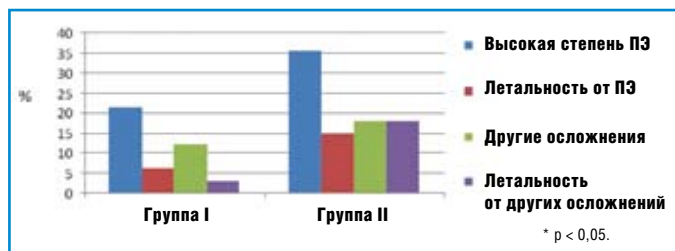


Рис. 1. Частота осложнений и летальных исходов у больных АГ

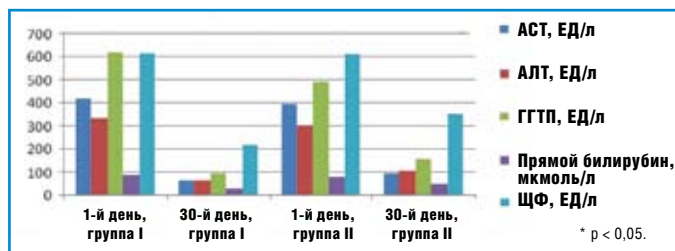


Рис. 2. Динамика биохимических показателей цитоллиза и холестаза у больных АГ

Все больные были разделены на две группы методом свободной
выборки. Пациенты I группы (n = 33) получали комплексную стан-
дартную терапию: инфузионную, поливитамины и при отсутствии
противопоказаний — преднизолон в дозе 40 мг/сут. Если на 7-е сутки
уровень билирубина не снижался на 25% и более от исходной, пред-
низолон отменялся и добавлялся пентоксифиллин по 1200 мг/сут.
По показаниям препарат в аналогичной дозе с перерасчетом вводился
парентерально. Дополнительно назначался Метадоксил по 10 мл
внутривенно капельно в течение 30 дней. Пациенты II группы (группа
сравнения (n = 34)) получали стандартную терапию.

За период исследования отмена преднизолона и назначе-
ние пентоксифиллина были проведены у 12 (36,4%) пациентов I
и у 13 (38,2%) — II группы. Летальные исходы к концу наблюдения
были зарегистрированы у 3 (9,1%) и 11 (32,4%) человек в этих группах
соответственно (рис. 1).

Как следует из рис. 1, высокие степени ПЗ и печеночная кома (ПК)
в опытной группе была зарегистрирована у 7 (21,2%) человек,
а в группе сравнения — у 12 (35,3%), летальный исход — у 2 (6,1%)
пациентов I группы и у 5 (14,7%) человек II группы.

Осложнения ГРС и пневмония диагностировались у 4 (12,1%) чело-
век в I группе и у 6 (17,6%) — во II. Фатальный исход развился
у 1 (3,0%) больного I группы и у 6 пациентов (17,6%), получавших
стандартную терапию.

Средние значения коэффициента Мэддрей у пациентов I группы
составили $42,1 \pm 11,5$, а во II — $39,8 \pm 10,3$.

Все пациенты соблюдали режим отказа от приема алкоголя.

Результаты исследования и их обсуждение

В конце лечения астения сохранялась у 9,1% пациентов опытной
группы и у 23,5% — группы сравнения.

Кожный зуд у пациентов, получавших Метадоксил, к концу наблю-
дения был достоверно меньше (3%), чем в группе сравнения (14,7%).
Иктеричность кожи и склер также уменьшилась — до 9,1% у пациен-
тов I группы и только до 35,3% во II группе.

Уменьшение желтухи, связанной с высоким риском развития ПЗ,
в опытной группе было отмечено более чем в 5 раз, а в группе срав-
нения только в 2 раза.

Неблагоприятные прогностические признаки ПЗ в виде острого
начала, нарастающей желтухи, тошноты и рвоты характеризовались
коротким течением и быстрым наступлением ПК.

Изучалось воздействие Метадоксила на динамику ПЗ как одного
из важнейших прогностических факторов краткосрочной летальности
у больных АГ.

Проявления ПЗ регистрировались у всех пациентов АГ. Частота
высоких степеней осложнения преобладала в I группе, тогда как
встречаемость 1-й и 2-й стадий превалировала во II группе. Несмотря
на интенсивную терапию у всех больных с ПЗ 4-й стадии и у 1 пациен-
та с ПЗ 3-й стадии в группе сравнения был зарегистрирован леталь-
ный исход.

Применение Метадоксила привело к обратному развитию ПЗ
от 3-й стадии до 2-й и 1-й. Почти у 50% пациентов с АГ явления

ПЭ полностью регрессировали. У 30% больных регистрировалась только латентная форма ПЭ. В группе сравнения исчезновение симптомов было отмечено менее чем у 20% пациентов, на фоне сохранения большого числа больных с явлениями ПЭ 1–3 стадий.

Наглядной была и динамика биохимических показателей синдрома цитолиза и холестаза у больных АГ на фоне терапии (рис. 2).

Активность АСТ у больных, получавших Метадоксил, снизилась к концу лечения до $60,3 \pm 11,7$ ЕД/л, а в группе сравнения этот показатель составил $91,2 \pm 22,8$ ЕД/л. Активность же АЛТ снизилась до $61,4 \pm 11,3$ ЕД/л в I группе при сохранении высоких значений до $104,3 \pm 15,7$ ЕД/л во II группе.

ГТТП к концу наблюдения была достоверно ниже у больных I группы ($93,3 \pm 26,2$ ЕД/л), по сравнению со II группой ($156,8 \pm 23,7$ ЕД/л). Активность ЩФ уменьшалась в обеих группах с преобладанием в опытной. Уровень прямого билирубина через 1 месяц значительно снижался у пациентов, получавших Метадоксил до $24,3 \pm 5,2$ мкмоль/л, в сравнении с группой больных, получавших стандартную терапию ($47,7 \pm 7,4$ мкмоль/л).

При оценке белково-синтетической функции печени исходное содержание общего белка в обеих группах было снижено ($47,8 \pm 4,3$ и $50,2 \pm 4,7$ г/л соответственно). Терапия с использованием Метадоксила сопровождалась увеличением содержания белка сыворотки крови до $64,3 \pm 3,9$ г/л. При стандартной терапии белок увеличивался лишь до $56,6 \pm 3,9$ г/л.

Наличие ПКН у больных АГ в обеих группах подтверждалось гипоальбуминемией (уровень альбумина составил $34,3 \pm 2,8$ и $37,1 \pm 2,7$ г/л соответственно). Дополнение комплексной терапии Метадоксилом обеспечивало увеличение содержания альбумина до $45,1 \pm 2,2$ г/л, что значительно превышало аналогичный показатель — $38,3 \pm 2,3$ г/л у пациентов группы сравнения.

Значения ПТИ были снижены в обеих группах до лечения до $53,3 \pm 14,3\%$ в I группе и до $50,7 \pm 13,4\%$ во II группе. Через 1 месяц терапии у пациентов I группы отмечалось достоверное увеличение ПТИ до $92,4 \pm 7,8\%$, а в группе сравнения лишь до $68,2 \pm 7,3\%$.

Через 30 дней терапии в группе сравнения сохранялись цитолитический, гепатоприивный синдромы, желтуха и ПЭ.

Результаты исследования показали, что АГ характеризуется клиническими особенностями и существенными изменениями биохимических показателей. Важное прогностическое значение имеют проявления ПКН и ПЭ.

Применение Метадоксила в составе комплексной терапии способствовало уменьшению симптоматики, выраженности цитолитического, холестатического и гепатоприивного синдромов. Данный вариант лечения достоверно положительно влиял на динамику ПЭ и приводил к улучшению функции центральной нервной системы, что значительно снижало частоту развития ПК и летальных исходов. Указанный клинический эффект является уникальным и отсутствует у других гепатопротекторов.

По результатам проведенного исследования в качестве рабочей схемы терапии тяжелого АГ (значение коэффициента Мэддрей более 32) может быть предложена следующая:

- преднизолон внутрь по 40–60 мг/сут, при снижении на 7-й день терапии уровня билирубина на 25% и более рекомендуется продолжение курса до 30 суток, а при отсутствии динамики целесообразна отмена препарата и назначение пентоксифиллина по 1200 мг/сут;
- Метадоксил 10 мл в/в капельно в течение 30 дней;
- дезинтоксикационная терапия в объеме 3–5 литров под контролем диуреза.

Таким образом, принципиальным отличием АГ от других форм АБП является изменение прогноза, имеющего достоверную взаимосвязь с коэффициентом Мэддрей. Если при гепатитах другой этиологии существенна скорость трансформации в цирротическую

МЕТАДОКСИЛ

таблетки 500 мг

ампулы 300 мг в 5 мл

метадоксин

**Единственный в России
метаболический гепатопротектор,
быстро подавляющий
процессы цитолиза и холестаза,
снижающий уровень алкоголя
и токсического ацетальдегида
в плазме крови, обладающий
антидепрессивным действием**



- Быстро нормализует показатели печеночных проб¹
- Обладает ярко выраженным детоксикационным действием⁵
- Способствует снижению жировой инфильтрации печени, степени выраженности фиброза²
- Снижает симптомы тревоги и депрессии³
- Нормализует липидный спектр крови²



1. Федотова Т.Ф. и другие. Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология 2009, №3.
2. J. Caballeria et al. J.Hepatology 1998; 28: 54-60; 3. Intaschi G. et al. (1989): «Gli effetti della metadoxina nella dipendenza da alcol: implicazioni per lo studio dei rapporti tra alcolismo e depressione»; Progressi in Psichiatria – Atti del XXXVII Congresso della Società Italiana di Psichiatria. Roma, 6-11 Febbraio 1989; 3-11. 4. Frlicoli R, Saracchi I, Flagiello AM, Bartoli C: Effects of pyridoxine-pyrrolidon-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats. Clin Pharmacol Ther Toxicol 1980; 18: 177-180.

КАЛЕНДАРЬ
СОБЫТИЙ

- ФЕВРАЛЬ**
МЕДИЦИНА И КОММЕРЦИЯ — 2013
II ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ДЛЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ
ЧАСТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕНТРОВ
28 февраля – 1 марта 2013 г.
Москва, People&Communications, www.pcg-event.com
- МАРТ**
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ
II Научно-практическая конференция
5–6 марта
Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36/9
Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы,
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Тел.: (495)797-62-92, (499) 250-25-06, (499) 251-41-50 www.infomedfarmdialog.ru
- XIII СЪЕЗД НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ
«НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ
ПИЩЕВАРЕНИЯ»
11–12 марта
Конгресс-центр «Московский» отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
(Санкт-Петербург, Московский пр., 97а).
Научное общество гастроэнтерологов России, ЦНИИГастроэнтерологии
Телефон: +7 (812) 499-4440, +7 (812) 644-5344
E-mail: gsp@peterlink.ru; nogr2013@gmail.com; congress@nogr2013.com
- АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ
V Научно-практическая конференция
14–15 марта
Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36/9
Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы,
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Тел.: (495)797-62-92, (499) 250-25-06, (499) 251-41-50 www.infomedfarmdialog.ru
- ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ
VI Московская городская конференция эндокринологов
15–16 марта
Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36/9
Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы,
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Тел.: (495)797-62-92, (499) 250-25-06, (499) 251-41-50 www.infomedfarmdialog.ru
- ЮБИЛЕЙНЫЙ XX КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ
«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»
19–21 марта
Москва, Центральный Дом Предпринимателя, ул. Покровка 47/24
Тел./факс: (495) 936-94-74, (495)487-46-81 www.gastroportal.ru
- VIII МЕЖДУНАРОДНАЯ (XVII ВСЕРОССИЙСКАЯ) ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
21 марта
Москва, ул. Островитянова д.1
Тел./факс: (495) 434-61-65 www.pirogovka.rsmu.ru
- ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
34-я межрегиональная специализированная выставка
20–22 марта
Воронеж, Дворец детей и молодежи, пл. Детей, 1
Тел.: (473) 251-20-12 E-mail: zdrazv@veta.ru
- V ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ
25–27 марта
Гостиница «Рэдиссон САС Славянская», Площадь Европы, 2
Тел.: (495) 672-11-36 www.congress-infection.ru
- ГЕПАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
XVIII Конгресс
25–27 марта
Зал «ИнфоПространство», Москва, 1-й Зачатьевский переулок, д.4
РОПИП, EASL, Тел.:8 (495) 663 90 88 www.rsls.ru
- УРАЛЬСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДОРОВЬЯ
«Медицина и Здоровье. Здравоохранение Свердловской области» «Фармация»
VIII межрегиональная специализированная выставка
26–28 марта
Екатеринбург, ВО «Уральские Выставки»
Тел.: +7 (343) 3100330 www.uv66.ru
- АПРЕЛЬ**
ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»
15-19 апреля 2013 г., 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-2013»
15-й Международный Славяно-Балтийский научный медицинский форум
13–15 мая
Санкт-Петербург, Holiday Inn «Московские Ворота»,
ООО «Гастро», ООО «Аванетик», Тел.: (812) 644-53-44
E-mail: gastroforum@inbox.ru
www.gastroforum.ru

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

реклама

стадию, то при АГ наиболее важным является развитие осложнений с высоким риском летальности. Одним из вариантов их адекватного лечения и профилактики является дополнение комплексной терапии препаратом Метадоксил. ■

Литература

- Ильченко Л. Ю. Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение // Лечащий Врач. 2007. № 6. С. 14–19.
- Медведев В. Н., Кораблин Н. И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение острого и хронического алкогольного гепатита // Consilium medicum. 2002. Т. 4, № 7. С. 28–34.
- Хазанов А. И. Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. вести. 2002. № 1. С. 18–23.
- Буеверов А. О. Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. 2002. Т. 4, № 9. С. 23–25.
- Буеверов А. О. Общие принципы лечения острого алкогольного гепатита // Рус. мед. журн. 2004. Т. 6, № 1. С. 34–36.
- Миханов С. И. Гепаторенальный синдром // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2005. Т. 7, № 1. С. 21–23.
- Messingham K. A., Faunce D., Kovacs E. J. Alcohol injury and cellular immunity // Alcohol. 2002. № 28. P. 137–149.
- Афанасьев В. В., Рубитель Л. Т., Афанасьев Л. Т. Острая интоксикация этиловым алкоголем. СПб: Интермедика, 2002. 96 с.
- Никитин И. Г., Байкова И. Е., Гогова Л. М., Сторожаков Г. И. Иммунные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени // Гепатологический форум. 2005. № 4. С. 8–11.
- Шукит М. Алкоголизм. В кн.: Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: Пер. с англ. М.: Практика–Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2002. С. 3039–3045.
- Винницкая Е. В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия // Фарматека. Гастроэнтерология. 2007. № 13 (147). С. 53–58.
- Гундерманн К. Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов//Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2002. № 3. С. 21–24.
- Калинин А. В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 4. С. 8–14.
- Блюгер А. Ф., Новицкий И. Н. Практическая гепатология. Рига: Звайне, 1984. 256 с.
- Сухарева Г. В. Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2003. Т. 5, № 3. С. 26–27.
- Хазанов А. И. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепат., колопрокт. 2005. № 2. С.
- Хазанов А. И. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения // Рос. мед. вести. 2004. № 3. С. 4–12
- Day C. Alcoholic liver diseases // Ceska a slovenska gastroenterol. a hepatol. 2006. № 60 (1). P. 67–70.
- Maddrey W., Bronbaek M., Bedine M. et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis // Gastroenterol. 1978. № 75. P. 193–199.
- Pessayre D. Liver failure and mitochondrial disease. W. F. Balsteri, K. Lindsay, S. Stucker, editors. AASLD 1999 Postgraduate Course. Dallas, 1999. P. 147–157.
- Acriviadis A., Bolta R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterol. 2000. № 119. P. 1637–1648.
- Метадоксил. Клинико-экспериментальные наблюдения. М., 2005. 38 с.
- Метадоксил в комплексном лечении острого и хронического отравления алкоголем. Информационное письмо. М., 2003. 12 с.

Возможности применения масляной кислоты и инулина в раннем восстановительном периоде после холецистэктомии

Д. В. Копылова*

П. И. Кошелев**, доктор медицинских наук, профессор

* МБУЗ ГО Городская клиническая поликлиника № 4,

** ГОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж

Ключевые слова: холецистэктомия, дисбактериоз, масляная кислота, инулин, реабилитация.

Высокая распространенность холелитиаза, или желчнокаменной болезни (ЖКБ), среди населения, все более частая его встречаемость у лиц среднего и молодого возраста, вовлечение в патологический процесс многих органов и систем организма делают лечение этого заболевания одной из важных задач современной медицины [1, 2]. Несмотря на определенные успехи консервативной терапии ЖКБ, направленной главным образом на ликвидацию образовавшихся в желчном пузыре конкрементов, оперативный способ лечения холелитиаза является основным. В Москве проводится до 7000 таких операций в год на 100 000 населения, в целом по России ежегодно выполняемые холецистэктомии занимают второе место среди всех операций, проводимых населению, и уступают лишь числу аппендэктомий [3, 4].

Большинство хирургов считают, что технически правильно и по строгим показаниям выполненная операция приводит к полному выздоровлению пациента [5], однако, к сожалению, многочисленные исследования свидетельствуют о снижении качества жизни больных после холецистэктомии. По данным литературы, частота отличных отдаленных результатов холецистэктомии составляет 4%, хороших — 60–90%, удовлетворительных — 12–26%, неудовлетворительных — 2–11,4% [6]. Наибольшее количество жалоб у пациентов отмечается в первые 2,5 года после операции [7, 8]. Многие авторы отмечают серьезные структурные и функциональные изменения в толстой кишке, обусловленные хирургическим лечением ЖКБ [6, 9–11].

Клинический интерес представляют данные, свидетельствующие, что удаление желчного пузыря приводит к структурной перестройке слизистой оболочки толстой кишки. Установлено существенное нарастание частоты выявления и выраженности атрофических изменений слизистой оболочки толстой кишки; достоверно чаще регистрируются полипы толстой кишки. Эндоскопически в слизистой оболочке толстой кишки отмечено увеличение активности воспалительных изменений после холецистэктомии по сравнению с больными хроническим калькулезным холециститом до хирургического лечения [4]. По данным Х.М. Ахриевой (2005) эндоскопически у всех больных ЖКБ после холецистэктомии диагностирован хронический колит (в 66,7% — атрофический), а в 8,3% случаев — очаги дисплазии эпителия с преобладанием поражения слепой и поперечно-ободочной кишок [12]. Данный факт подтверждают и многочисленные работы зарубежных авторов, сообщающие об усилении пролиферативной активности слизистой оболочки толстой кишки [13–17].

Нарушения микробиоценоза толстой кишки при ЖКБ являются важной составляющей синдрома нарушенного пищеварения и не устраняются после хирургического и консервативного лечения. Любое вмешательство на желудке, кишечнике, желчном пузыре только усугубляет дисбиотические нарушения. Доказано нарушение регуляр-

ности эвакуаторной функции кишечника в виде функционального запора (кишечной брадиаритмии) и нарушение кишечной микробиоты с преимущественным снижением анаэробной составляющей (бифидо- и лактобактерий) у пациентов с желчнокаменной болезнью [18–20].

Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что в раннем постстационарном периоде после холецистэктомии одними из базисных составляющих терапии должны являться длительная медикаментозная коррекция микробиоценоза кишечника и коррекция структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки.

Основными факторами, влияющими на микробиоценозы человека, были и остаются алиментарный и физиологический (в т. ч. неспецифические и специфические механизмы резистентности). Следует признать как общебиологическую целесообразность, так и клиническую значимость потребления человеком адекватного количества и состава пищевых компонентов, являющихся основным источником пребиотических субстанций. В частности, в суточном рационе взрослого человека должно содержаться не менее 30–45 г пребиотических компонентов (пищевых волокон, сложных углеводов и т. д.), тогда как в нашей стране суточная потребность населения в клетчатке и пектине удовлетворяется лишь на 1/3 [21].

Для коррекции дисбиотических нарушений применяются кишечные антисептики, пробиотики, пребиотики и комбинированные препараты. Современный пробиотик должен быть резистентен к воздействию желудочного сока и желчи; чувствителен к антибиотикам; тестирован на продукцию токсина, метаболическую и гемолитическую активность; тестирован на инфекционность у иммунодефицитных подопытных животных; проверен в отношении побочных эффектов и нежелательных явлений у человека.

Следует учитывать, что и при достижении пробиотической микробиотой толстой кишки колонизация происходит не всегда. В толстой кишке пробиотическую культуру могут «недружелюбно» встретить, во-первых, оппортунистическая микробиота, во-вторых, резидентная нормобиота пациента, в-третьих, его местная иммунная система. Антагонизм между нормобиотой и оппортунистической микробиотой, как известно, формируется вследствие выделения антимикробных пептидов, конкуренции за источники питания и места адгезии в толстой кишке [22].

По мнению многих авторов, в последние годы при применении пробиотиков нередко стали наблюдаться «сбои» в виде снижения эффективности проводимой терапии, нестабильности результатов лечения, роста числа побочных эффектов, особенно в сенситизированном организме. Это связывают с тем, что гетерогенная микробная масса препарата, а иногда и дополнительно включенные в его состав компоненты могут оказывать значительную антигенную нагрузку на организм. Помимо этого, имеют место вполне понятные сложности со стандартизацией пробиотических препаратов, а также недостаточная их защищенность при приеме внутрь от агрессивного воздействия защитных барьеров человека. По этой при-

Таблица 1

Распределение пациентов по жалобам в основной и контрольной группах

Основные жалобы	Количество пациентов с жалобами, чел. (%)			
	Контрольная группа (n = 65)		Основная группа (n = 36)	
	Мужчины (n = 8)	Женщины (n = 57)	Мужчины (n = 4)	Женщины (n = 32)
Боли в животе	4 (6,2%)	41 (63,1%)	1 (2,8%)	18 (50%)
Вздутие живота	2 (3,1%)	36 (55,4%)	1 (2,8%)	16 (44,4%)
Запоры	—	23 (35,4%)	—	11 (30,6%)
Поносы	2 (3,1%)	7 (10,8%)	—	6 (16,7%)
Чередование поносов и запоров	2 (3,1%)	3 (4,6%)	—	3 (8,3%)

Таблица 2

Состояние слизистой оболочки кишечника пациентов до лечения

Состояние слизистой оболочки кишечника пациентов	Количество пациентов, чел. (%)	
	Основная группа (n = 36)	Контрольная группа (n = 65)
Интактная слизистая оболочка толстой кишки	—	—
Катаральный проктосигмоидит	27 (75%)	48 (73,8%)
Атрофический проктосигмоидит	9 (25%)	17 (26,2%)

чине в настоящее время активно ведутся поиски новых путей повышения эффективности и качества коррекции и профилактики дисбиотических нарушений при помощи пробиотиков, способствующих устранению указанных проблем. Весьма обнадеживающими и перспективными в этом плане оказались препараты из группы пребиотиков [21, 23].

Инулин является хорошо известным и изученным пребиотиком и обладает всеми полезными эффектами, присущими данной группе. Инулин представляет смесь олиго- и полисахаридов с количеством фруктозных остатков от 2 до 60 и является природным неперевариваемым, хорошо растворимым пищевым волокном, способным проходить через желудок и тонкий кишечник без изменений или абсорбции. Когда инулин достигает толстого кишечника, он стимулирует рост полезных бактерий, которые, в свою очередь, ферментируют инулин, что приводит к образованию эндогенной масляной кислоты [24, 25]. Таким образом, инулин выступает одновременно как пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки и как промотор синтеза эндогенной масляной кислоты [13, 14]. Было также обнаружено, что введение инулина способно снизить воспаление кишечника [26, 27] и предотвратить образование предраковых и опухолевых очагов в толстой кишке у животных [25, 28] путем стимуляции апоптоза колоноцитов. Установлено, что прием инулина и фруктоолигосахаридов улучшает всасывание кальция и магния, модулирует секрецию гастроинтестинальных пептидов, в частности, участвующих в метаболизме жиров, что является принципиально важным с точки зрения антиканцерогенной и противовоспалительной активности. Инулин утилизируется бифидо- и лактобактериями, способствует их жизнедеятельности [13]. Помимо этого, инулин влияет на метаболизм липидов, снижая риск развития атеросклероза [13, 29]. Благодаря своему строению инулин является одним из наиболее эффективных пребиотиков для детей старше 1 года и взрослых. В его состав входит до 50–60 мономеров, что позволяет обеспечить потребности микрофлоры на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Инулин может вводиться в молочные продукты, в том числе кисломолочные, что способствует усилению их благотворного действия на кишечную микрофлору [25, 29]. Кроме того, молочные продукты подвергаются ферментации под действием микрофлоры кишечника с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) — пропионовой, масляной, уксусной. При патологи-

ческих состояниях, в т.ч. при дисбактериозе кишечника, происходит либо значительная элиминация этих соединений, либо нарушение их физиологического уровня. Масляная кислота является природной жирной кислотой с короткой молекулярной цепочкой, которая образуется в толстом кишечнике в результате активности кишечной микрофлоры, ферментирующей пищевые волокна и неперевариваемые углеводы. У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты достигает 5 г/день, демонстрируя значительное снижение концентрации от слепой кишки до нисходящей ободочной кишки [16, 17]. Основная функция масляной кислоты — это снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма, контроля нормального развития клетки и усиления защитной роли в отношении заболеваний толстого кишечника [17, 30–32]. В эпителиальных клетках бутирата быстро усваиваются и метаболизируются в митохондриях до углекислого газа и ацетил-кофермента А, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути [16, 33]. Кроме своей функции исходного поставщика энергии и регулятора метаболизма для нормальных колоноцитов, масляная кислота также оказывает важное благоприятное действие на воспалительные процессы толстого кишечника. Эти эффекты обусловлены множественным механизмом, действующим на уровне слизистой оболочки и включающим восстановление функции эпителиального барьера, увеличение синтеза муцина и белков, снижение секреции провоспалительных медиаторов, таких как оксид азота, гамма-интерферон, интерлейкины ИЛ-2 и ИЛ-12 [33–39]. Кроме того, масляная кислота контролирует патологический рост колоноцитов [14, 25, 32], тормозя их репликацию и стимулируя апоптоз [25, 35].

В настоящее время существует качественно новая пищевая добавка, воздействующая на концентрацию КЦЖК в толстой кишке, — Закофальк® NMX.

В отличие от про- и пребиотиков, которые стимулируют микрофлору толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию КЦЖК, в первую очередь уксусной и пропионовой, препарат напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в эффективно заданном количестве. Достижение этой цели стало возможно лишь при использовании соответствующей таргетированной технологии доставки — полимерной мультиматриксной системы (NMX), разработанной для доставки эффективного количества масляной кислоты в просвет кишечника.

Активность масляной кислоты в Закофальке® NMX усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты.

Закофальк® NMX принимается перорально, безопасен в применении и особенно показан для восстановления энергетического состояния и метаболизма колоноцитов, а также для восстановления трофики слизистой оболочки толстой кишки. Закофальк® NMX может применяться длительно для улучшения жизнеспособности и восстановления эпителия, а также для профилактики последствий пониженной концентрации масляной кислоты и нарушений микрофлоры в толстой кишке. Применение препаратов, содержащих компенсирующий набор подобного рода метаболитов (метаболитные пребиотики), представляет собой своего рода заместительную терапию, способную оптимизировать экологические

условия в кишечнике для развития собственной микрофлоры хозяина. При этом пополнение недостающей флоры, в отличие от использования пробиотиков, происходит естественным путем, т.к. стимулируется собственная микрофлора организма и снимаются проблемы приживаемости и доставки флоры до толстого кишечника. Такая терапия высокофизиологична, поскольку осуществляет регулирующее влияние на симбиотные отношения хозяина и его микрофлоры и практически сводит к минимуму возможность проявления побочных эффектов проводимого лечения. По этой причине препараты, действующие на основе стимуляции роста кишечной микрофлоры организма хозяина (в основном бифидо- и лактобактерий), справедливо можно отнести к средствам нового поколения управления флорой толстой кишки как экосистемой и метаболическим органом, реализующим свое воздействие через собственную микрофлору организма человека.

Целью нашего исследования явилось определение клинической эффективности Закофалька® NMX в раннем постстационарном периоде после холецистэктомии.

На базе МБУЗ ГО Городская клиническая поликлиника № 4 г. Воронеж были выполнены клинические наблюдения за пациентами, перенесшими видеолапароскопическую холецистэктомию. Всего обследовано 81 женщина и 12 мужчин трудоспособного возраста (от 21 до 62 лет), которые поступали под наблюдение в сроки от 4 до 7 дней после оперативного лечения. Все пациенты были разделены на две группы: первая (основная) получала стандартную корректирующую терапию, включающую ферментные препараты, спазмолитики и препараты урсодезоксихолевой кислоты, и дополнительно получала Закофальк® NMX в дозировке по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 4 недель. Вторая группа (контрольная) получала только основную терапию.

При поступлении большинство больных обеих групп (64 пациента — 63,4%) предъявляли жалобы на боли в животе различной локализации и интенсивности. Нарушения деятельности кишечника были выявлены у 55 (54,5%) пациентов в виде метеоризма (54,5% случаев), запоров (43,6%), значительно реже — поносов (14,8%). Чередуемость запоров и поносов отмечено у 7,9% больных (табл. 1).

Кроме того, всем пациентам обеих групп проводилась ректороманоскопия для оценки состояния слизистой оболочки толстой кишки (табл. 2). До назначенной терапии у всех больных были выявлены признаки хронического проктосигмоидита.

Через месяц проведения восстановительной терапии была отмечена положительная динамика ранних послеоперационных синдромов, однако ее характер и степень выраженности в исследуемых группах существенным образом различались (табл. 3).

Отмечено существенное преимущество по достигнутым результатам в основной группе по сравнению с группой контроля. Так, под влиянием проводимого восстановительного лечения исчезновение болевого синдрома и метеоризма среди пациентов основной группы наблюдалось в полтора раза чаще, чем в контрольной, исчезновение поносов было у всех пациентов данной группы, предъявлявших эти жалобы до лечения. За время лечения побочных эффектов и непереносимости отмечено не было.

Практически у всех пациентов контрольной группы через месяц восстановительной терапии при эндоскопическом исследовании выявлены признаки хронического колита. У 42 больных (64,6%) слизистая оболочка дистального отдела толстой кишки была отечной и гиперемированной, со смазанным сосудистым рисунком, наблюдались наложения слизи на стенках кишки (эндоскопический диагноз «катаральный проктосигмоидит»). У 15 пациентов (23,1%) были выявлены истонченная слизистая оболочка, бледно-розового цвета, реже тусклая, усиление сосудистого рисунка, его деформация, расширение вен подслизистого слоя (диагноз «атрофический проктосигмоидит»). Только у 8 пациентов контрольной группы выявлена интактная слизистая оболочка.

В основной группе через 1 месяц восстановительной терапии у 12 пациентов (33,3%) выявлен катаральный проктосигмоидит,

МУКОФАЛЬК® — натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием



- ✓ **уникальный растительный источник — оболочка семян подорожника овального (псилиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMX — комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД

Реклама



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

Таблица 3

Динамика ранних послеоперационных симптомов под влиянием восстановительного лечения

Основные жалобы	Результат лечения	Количество пациентов, чел. (%)	
		Основная группа (n = 36)	Контрольная группа (n = 65)
Боли в животе	Исчезновение симптомов	17 (89,5%)	25 (55,5%)
	Улучшение	2 (10,5%)	16 (35,6%)
	Без динамики	–	4 (9,9%)
Вздутие живота	Исчезновение симптомов	16 (94,1%)	25 (65,8%)
	Улучшение	1 (5,9%)	7 (18,4%)
	Без динамики	–	6 (15,8%)
Запоры	Исчезновение симптомов	2 (18,2%)	5 (21,7%)
	Улучшение	7 (63,6%)	4 (17,4%)
	Без динамики	2 (18,2%)	14 (60,9%)
Поносы	Исчезновение симптомов	6 (100%)	6 (66,7%)
	Улучшение	–	1 (11,1%)
	Без динамики	–	2 (22,2%)
Чередование поносов и запоров	Исчезновение симптомов	1 (33,3%)	2 (40%)
	Улучшение	2 (66,7%)	2 (40%)
	Без динамики	–	1 (20%)

Таблица 4

Состояние слизистой оболочки кишечника пациентов после 1 месяца восстановительного лечения

Состояние слизистой оболочки кишечника пациентов	Количество пациентов, чел. (%)	
	Основная группа (n = 36)	Контрольная группа (n = 65)
Интактная слизистая оболочка толстой кишки	17 (47,7%)	8 (12,3%)
Катаральный проктосигмоидит	12 (33,3%)	42 (64,6%)
Атрофический проктосигмоидит	7 (19%)	15 (23,1%)

у 7 (19%) — атрофический проктосигмоидит, у 17 — слизистая оболочка толстой кишки была розового цвета, гладкая, блестящая, влажная, со слабо выраженным сосудистым рисунком. Такая слизистая считается нормальной и соответствует описанию слизистой оболочки толстой кишки у здорового человека (табл. 4).

Полипы прямой и сигмовидной кишки были выявлены у 1 пациента основной группы и у 3 больных контрольной.

Всем пациентам обеих групп проводилась оценка микробиологических параметров в начале и после окончания терапии. Дисбиоз различной степени выраженности наблюдался у 89 (88,1%) обследованных больных при поступлении на амбулаторное лечение: I степени — у 9 (8,9%), II степени — у 63 (62,4%), III степени — у 17 (16,8%).

Анализ результатов исследования состава микрофлоры толстой кишки у пациентов обеих групп после холецистэктомии показал выраженные изменения как аэробного, так и анаэробного компонента кишечного биоценоза. Установлено снижение количества бифидобактерий до уровня меньше 10^9 КОЕ/г и лактобактерий до уровня меньше 10^7 КОЕ/г. Условно-патогенная микрофлора (УПМ) выявлялась в количествах, превышающих допустимые: энтеробактерии, цитробактер, клебсиеллы и гемолитическая *Escherichia coli* — в разведениях 10^7 – 10^8 КОЕ/г. Энтерококк высевался в сниженном количестве — $\leq 10^4$ КОЕ/г.

После проведения восстановительного лечения отмечалась нормализация количества УПМ, бифидо- и лактобактерий преимущественно в группе, получавшей Закофальк® NMX. В основной группе нормобиоза удалось достичь у 27 пациентов (75%), тогда как в контрольной — лишь у 12 (18,5%).

Таким образом, Закофальк® NMX в сочетании с хорошей переносимостью качественно улучшает состояние пациентов, перенесших видеолапароскопическую холецистэктомию, способствует нормализации деятельности кишечника, восстановлению нормобиоза толстой кишки и состояния слизистой оболочки толстой кишки в ранний постстационарный период после холецистэктомии. ■

Литература

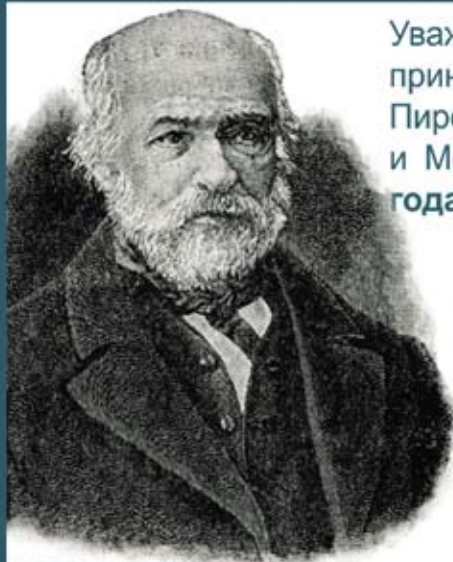
- Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь // Лечащий Врач. 2004. № 4. С. 27.
- Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные) // Тер. арх. 2004. № 2. 83–87.
- Ветшев П.С., Шкроб О.С., Бельцевич Д.Г. Желчнокаменная болезнь. М.: ЗАО «Медицинская газета», 1998. 137 с.
- Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового? // Лечащий Врач. 2011. № 2. Электр. версия.
- Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуток А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 175 с.
- Буянов В.М., Нестеров А.В., Слепцов А.А., Желтиков А.Н., Проскурина Г.П. Отдаленные результаты лапароскопической холецистэктомии // Российский медицинский журнал. 1998. № 1. С. 18–23.
- Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2003. 45 с.
- Мерзликин Н.В., Клиновицкий И.Ю., Чиган А.В. и др. Отдаленные результаты лапароскопической холецистэктомии у больных Западно-Сибирского региона. Материалы 5-го съезда научного общества гастроэнтерологов России, 3–6 февраля 2005 года. М., с. 360–362.
- Григорьева И.Н., Романова Т.И. Качество жизни у больных желчнокаменной болезнью в отдаленный период после холецистэктомии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 9. С. 38–43.
- Фролов А.Я., Литвинова Н.В., Волошина Н.Б. Динамика билиарных болей после холецистэктомии // Сибирское мед. обозрение. 2011. Т. 70. № 4. С. 62–66.
- Якушев М.Ф., Мартынов А.В., Прокопьева С.И. Функциональный статус больных желчнокаменной болезнью, перенесших эндоскопическую холецистэктомию // Казанский мед. журнал. 2008. № 1. С. 37–41.
- Ахриева Х.М. Клинико-морфологическая характеристика патологии толстой кишки у больных после холецистэктомии. Автореферат дис. канд. мед. наук. М., 2005. 22 с.
- Butzner J.D. et al. Butyrate enema therapy stimulates mucosal repair in experimental colitis in rat // Gut 1996; 38: 568–573.

14. Kobayashi H. et al. Sodium butyrate inhibits cell growth and stimulates p21WAF1/CIP1 protein in human colonic adenocarcinoma cells independently of p53 status // *Nutr Cancer*. 2003; 46: 202–211.
15. Lim C.C. et al. Dietary fibres as «prebiotics»: implications for colorectal cancer // *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49: 609–619.
16. Lupton J.R. Microbial degradation products influence colon cancer risk: the butyrate controversy // *J Nutr*. 2004; 134: 479–482.
17. Neugut A.I., Murray T.I., Garbowski G.C., Forde K.A., Treat M.R., Waye J.D., Fenoglio-Preiser C. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal adenomatous polyps and carcinoma // *Cancer*. 1991, vol. 68, issue 7, pages 1644–1647.
18. Волков С.В. Клиническое значение функциональных и структурных изменений кишечника при хроническом холецистите. Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов. 2006. 24 с.
19. Воронина О.В. Коррекция дисбиоза у больных после операций на органах желудочно-кишечного тракта. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009. 20 с.
20. Сковорова Т.Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушением двигательной функции и микробиоценоза кишечника. Автореферат дисс. канд. мед. наук. СПб, 2007. 25 с.
21. Грачева Н.М., Партин О.С. Метаболические пробиотики: перспективы применения в клинике // *Фарматека*. 2007. № 2 (137). С. 36–39.
22. Шевяков М.А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы // *Лечащий Врач*. 2007. № 6. Электр. Ресурс.
23. Малов В.А., Гюлазян Н.М. Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта, современное состояние проблемы // *Лечащий Врач*. 2007. № 6. Электр. ресурс.
24. Gibson G.R. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin // *Gastroenterology*. 1995; 108: 975–982.
25. Ruemmele F.M. et al. Butyrate induced Caco-2 cell apoptosis is mediated via the mitochondrial pathway // *Gut*. 2003; 52: 94–100.
26. Sceemann B. Fiber, inulin and oligofructose: Similarities and differences // *Journal of Nutrition*. 1999; 129: 1424 S–1427 S.
27. Scheppach W. et al. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo controlled trial // *Dig Dis Sci*. 1996; 41: 2254–2259.
28. Andoh A. et al. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions // *J Parenter Enteral Nutr*. 1999; 23: S70–S73.
29. Fitch M.D., Fleming S.E. Metabolism of short-chain fatty acids by rat colonic mucosa in vitro // *Am J Physiol*. 1999; 277: G31–G40.
30. Miller S.J. et al. Short-chain fatty acids modulate gene expression for vascular endothelial cell adhesion molecules // *Nutrition*. 2005; 21: 740–748.
31. Mortensen P.B. et al. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease // *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996; 216: 132–148.
32. Orchel A. et al. Quantification of p21 gene expression in Caco-2 cells treated with sodium butyrate using real-time reverse transcription-PCR (RT-PCR) assay // *Acta Pol Pharm*. 2003; 60: 103–105.
33. Aguilar-Nascimento J.E. et al. Enhanced mucosal re-epithelization induced by short chain fatty acids in experimental colitis // *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32: 961–966.
34. Femia A.P. et al. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats // *Carcinogenesis*. 2002; 23: 1953–1960.
35. Kim Y.I. Short-chain fatty acids in ulcerative colitis // *Nutrition Reviews*. 1998; 56: 17–24.
36. Rodriguez-Cabezas M.E. et al. Dietary fiber down-regulates colonic tumor necrosis factor alpha and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitic rats // *J Nutr*. 2002; 132: 3267–327.
37. Di Sabatino A. et al. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 789–794.
38. Patz J. et al. Treatment of refractory distal ulcerative colitis with short chain fatty acid enemas // *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 731–734.
39. Scheppach W. et al. Effects of short-chain fatty acids on the inflamed colonic mucosa // *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32 Suppl 222: 53–57.



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

Российский Национальный Исследовательский Медицинский
Университет имени Н. И. Пирогова



на правах рекламы

Уважаемые коллеги! Мы с радостью приглашаем Вас, принять участие в VIII Международной (XVII Всероссийской) Пироговской Научной Медицинской Конференции Студентов и Молодых ученых. Конференция пройдет **21 марта 2013 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**

Антитромботическая эффективность отечественного растительного препарата в комплексной терапии нестабильной стенокардии

Н. П. Гарганеева*, доктор медицинских наук, профессор

О. Л. Барбараш**, доктор медицинских наук, профессор

С. С. Алтарев**, кандидат медицинских наук

И. В. Воскобойникова***, кандидат фармацевтических наук

В. К. Колхир****, доктор медицинских наук

* ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

** ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово

*** ЗАО «ФПК ФармВИЛАР», Москва, **** ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, Москва

Ключевые слова: антитромботическая терапия, антитромбоцитарная активность, нестабильная стенокардия, клиническое исследование.

Антитромботическая терапия является обязательным компонентом патогенетического лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в основе развития которых ведущее значение принадлежит атеротромбозу. Известно, что эффективная и безопасная антитромботическая терапия во многом определяет благоприятный прогноз ишемической болезни сердца (ИБС) как при стабильных проявлениях атеротромбоза, так и у пациентов с острыми коронарными синдромами [1, 2]. В качестве средств профилактики тромбообразования (атеротромбоза, флеботромбоза) в настоящее время применяются лекарственные препараты, корректирующие не только различные звенья системы гемостаза, но и оказывающие нормализующее, венотонирующее и ангиопротективное влияние на сосудистую стенку. В связи с этим в последние годы повысился интерес к изучению лекарственных растений и получаемых на их основе препаратов, обладающих комплексом антиагрегационных и ангиопротективных свойств.

К таким препаратам относится комплексный фитопрепарат АнгиоНорм®, прошедший этапы экспериментального и клинического изучения [3, 4]. АнгиоНорм®, экстракт которого был получен из смеси официальных видов лекарственного растительного сырья, содержащей семена (плоды) конского каштана обыкновенного, корни солодки, плоды шиповника и боярышника, является единственным зарегистрированным лекарственным средством растительного происхождения отечественного производства, сочетающим в себе антиагрегационные, ангиопротективные и противовоспалительные свойства и обеспечивающим положительное многостороннее влияние на патологические процессы, сопровождающиеся нарушениями в системе гемостаза при хронической сосудистой недостаточности и других заболеваниях системы кровообращения [5, 6].

Цель исследования: оценка антитромбоцитарной активности препарата АнгиоНорм® в комплексной терапии больных нестабильной (прогрессирующей) стенокардией.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер». В исследование были включены 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин), средний возраст $60,5 \pm 7,5$ года, находившихся на стационарном лечении в отделении неотложной кардиологии с верифицированным диагнозом ИБС, подтвержденным во всех случаях данными коронарографии, не требующими чрескожных коронарных вмешательств. На момент госпитализации пациентов ИБС проявлялась клиникой нестабильной стенокардии, на ЭКГ у всех больных регистрировался синусовый ритм. Ранее перенесенный инфаркт миокарда был подтвержден документально у 20 больных (33,3%). Реваскуляризация миокарда в анамнезе (аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство) была проведена у 8 (13,3%) больных. В 100% случаев ИБС ассоциировалась с артериальной гипертензией. Дислипидемия выявлена у 48 (80%) больных, ожирение у 29 (49,3%), сахарный диабет 2-го типа у 15 (25%), варикозная болезнь вен нижних конечностей у 4 (6,7%). Курили 17 (28,3%) больных.

Для достижения цели было спланировано простое слепое рандомизированное исследование, в котором группой активного лечения (основная группа) являлись пациенты, получавшие препарат АнгиоНорм® дополнительно к схеме стандартной терапии, группой сравнения — пациенты, находившиеся на стандартной терапии.

Критерии включения: больные обоего пола в возрасте 40–70 лет с подтвержденным коронарным атеросклерозом и диагнозом нестабильной стенокардии с низким риском по шкале GRACE; подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда; острое нарушение мозгового кровообращения; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (NYHA); периферический атеросклероз; сахарный диабет 1-го типа; тяжелая сопутствующая патология; комбинированная антитромбоцитарная терапия: прием клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты (АСК) в течение 10 дней, прием варфарина и АСК в течение 5 дней, терапия прямыми антикоагулянтами и АСК в течение 24 часов до начала исследования.

В комплексной терапии ИБС как основной группы (АнгиоНорм®), так и группы сравнения применялись базисные препараты в соответствии с клиническими рекомендациями. Больные принимали АСК в дозе 325 мг с последующим переходом на 75–125 мг/сутки, нефракционированный гепарин (который отменялся до назначения препарата АнгиоНорм®), бета-адреноблокаторы (метопролол или бисопролол), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл или периндоприл), статины. Дозы препаратов не отличались в группах и зависели от выраженности клинических проявлений нестабильной стенокардии и показателей гемодинамики.

В соответствии с протоколом исследования больные основной группы дополнительно к базисной схеме медикаментозной терапии принимали препарат АнгиоНорм® в дозе 300 мг в сутки (по 1 табл. 3 раза в день через 40 мин после приема пищи). Продолжительность курса лечения составила 20 дней, из них в условиях стационара в течение 10–12 дней и в амбулаторных условиях после выписки из отделения в течение 8–10 дней.

АнгиоНорм® выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, каждая таблетка содержит 100 мг сухого растительного экстракта. Действие препарата обусловлено входящими в его состав основными биологически активными компонентами: тритерпеновые гликозиды каштана (эсцин) и солодки (глицирризин, глицирризиновая кислота), флавоноиды боярышника (кверцетин, гиперозид) и шиповника (кверцетин, кемпферол). Доказанные фармакологические свойства экстрактов: антиагрегационные, ангиопротективные, веноотонизирующие, противовоспалительные, гиполипидемические, кардиотонические, антиаллергические, спазмолитические, желчегонные, антиоксидантные, общеукрепляющие (витамины С и Р).

Протокол исследования включал три этапа. В день госпитализации всем больным проводилась ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере Philips (Нидерланды). Оценивали исходный уровень лабораторных показателей общего и биохимических анализов крови, коагулограммы, агрегатограммы. После получения результатов проводилась процедура рандомизации больных на группы (основной группы и группы сравнения). Контрольные исследования проводились через 10 дней и через 20 дней лечения. На всех этапах осуществлялся контроль за клиническим статусом пациентов.

Анализ периферической крови включал содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, скорость оседания эритроцитов. На биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Япония) в крови определяли уровни калия, натрия, глюкозы, креатинина, активность аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы.

Показатели коагуляционного гемостаза определяли на коагулометре Sysmex SA-500 (Япония). Оценивали активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровни фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) [2].

Агрегационную способность тромбоцитов изучали с помощью 4-канального агрегометра AggRAM (Helena, Великобритания). Оценивали спонтанную агрегацию тромбоцитов (АТ) и АТ с индукторами — АДФ (2,5 мг/мл), адреналин (5 мг/мл) и коллаген (30 мг/мл).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0 (США). Тест χ^2 использовался при анализе номинальных и порядковых переменных, представленных в виде абсолютных чисел и процентов. Проверка однородности двух несвязанных выборок осуществлялась с использованием критерия Манна–Уитни, анализ связанных выборок с использованием критерия Вилкоксона, критерия Фридмана. Средние выборочные значения представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Исследование завершили 60 больных. Нежелательных эффектов и аллергических реакций, связанных с приемом препарата АнгиоНорм®,

АнгиоНорм® - сосуды в норме!

Новое эффективное
анти тромботическое и противоварикозное
средство растительного происхождения.
Снимает симптомы - устраняет причины.

- плоды боярышника
- корни солодки
- семена конского каштана
- плоды шиповника

АнгиоНорм® это:

- здоровое сердце
- чистые сосуды



Регул. № ЛС-001137.

Показания к применению: заболевания, сопровождающиеся сосудистыми нарушениями:

- повышение агрегации тромбоцитов (тромбозы, тромбоэмболии)
- нарушение проницаемости капилляров и микроциркуляции (тромбозы капилляров)
- нарушение венозного кровообращения (варикозное расширение вен, посттромботический синдром, тромбофлебиты)

По результатам доклинических и клинических исследований АнгиоНорм®:

Проявляет выраженную антиагрегационную активность

Препятствует образованию тромбов

Укрепляет стенки сосудов

Предотвращает варикозное расширение вен

Уменьшает отеки и снимает усталость ног

Улучшает состояние капилляров и микроциркуляцию

Нормализует диуретическую функцию почек

Повышает физическую работоспособность

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»

+7 (495) 712-10-81

www.pharmvilar.ru

ФАРМВИЛАР

Эксклюзивный дистрибьютор препарата «АнгиоНорм»
ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

Имеются противопоказания. Перед применением
проконсультируйтесь со специалистом.
На правах рекламы.

Таблица

Динамика показателей агрегатограммы				
Показатели	Группа АнгиоНорм® , n = 30			p (уровень значимости)
	Дни наблюдения на фоне терапии			
	Исходный уровень	Через 10 дней	Через 20 дней	
АДФ-индуцированная агрегация, %	70,4 ± 10,6	65,3 ± 9,7	62,9 ± 5,9	0,07
Адреналин-индуцированная агрегация, %	57,1 ± 19,3	48,4 ± 23,7	59,6 ± 23,1	0,88
Коллаген-индуцированная агрегация, %	74,8 ± 27,8	56,6 ± 22,9	55,7 ± 22,2	0,03
Спонтанная агрегация, %	12,5 ± 6,6	9,3 ± 4,8	9,1 ± 2,3	0,17
	Группа сравнения, n = 30			
АДФ-индуцированная агрегация, %	73,8 ± 8,6	79,7 ± 2,5	73,6 ± 7,3	0,55
Адреналин-индуцированная агрегация, %	52,3 ± 15,5	60,4 ± 17,6	54,6 ± 17,5	0,20
Коллаген-индуцированная агрегация, %	80,2 ± 18,4	77,8 ± 15,7	78,8 ± 8,6	0,88
Спонтанная агрегация, %	10,9 ± 8,5	13,5 ± 5,9	8,9 ± 7,0	0,09

не было отмечено. На госпитальном этапе 20 больным (66,7%) из группы АнгиоНорм® и 22 (73,3%) из группы сравнения была проведена диагностическая коронарография, лечебных инвазивных процедур не выполнялось. Переносимость препарата отмечена как хорошая, случаев отказа от приема не зафиксировано.

Отрицательных гемодинамических эффектов не наблюдалось. За период трехнедельной терапии отмечена значимая положительная динамика и достижение целевых уровней систолического артериального давления, диастолического артериального давления, снижение частоты сердечных сокращений по сравнению с исходными значениями у больных основной группы АнгиоНорм® и группы сравнения, что свидетельствует о хорошей сочетаемости препарата АнгиоНорм® с антигипертензивными и антиангинальными препаратами.

Анализ динамики ряда клинико-биохимических показателей крови и показателей коагуляционного гемостаза на фоне терапии выявил примерно одинаковые позитивные сдвиги данных параметров до и после лечения в обеих группах. В то же время через 20 дней к завершению исследования в основной группе, принимавшей одновременно АСК и АнгиоНорм®, отмечено значимое, по сравнению с исходными показателями, уменьшение количества лейкоцитов периферической крови ($7,2 \pm 2,1 \times 10^9/\text{л}$ до $5,3 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,03$) и СОЭ ($12,5 \pm 8,1$ мм/час до $8,9 \pm 7,6$ мм/час; $p = 0,04$). Тогда как в группе сравнения, получавшей только Аспирин, количество лейкоцитов осталось без изменений ($7,9 \pm 1,6$ и $7,9 \pm 0,8$; $p = 0,16$). Изучение маркеров коагуляционного гемостаза в динамике позволило также установить значимое снижение уровня фибриногена ($6,7 \pm 2,3$ г/л до $4,6 \pm 1,2$ г/л; $p = 0,02$) и РФМК ($11,3 \pm 10,2$ мг/100 мл до $6,7 \pm 3,4$ мг/100 мл; $p = 0,002$) в основной группе и в группе сравнения. Это указывает на необходимость дальнейших исследований активности АгиоНорма у больных нестабильной стенокардией.

При сравнении показателей агрегатограммы (табл.) группы АнгиоНорм® и группы сравнения на визите при завершении исследования через 20 дней выяснилось, что коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов оказалась значимо ниже в группе активного лечения ($p = 0,04$). Кроме того, у больных, принимающих АнгиоНорм®, имела тенденция к снижению показателей АДФ-индуцированной АТ ($p = 0,05$), в то же время показатели адреналин-индуцированной и спонтанной АТ были сопоставимыми в группах (соответственно $p = 0,63$ и $p = 0,58$).

Выявленный в настоящем исследовании факт более выраженного подавления коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов препаратом АнгиоНорм® в сочетании с АСК на фоне трехнедельного курса терапии больных нестабильной стенокардией, по сравнению с монотерапией Аспирином, свидетельствует о возможно большей антитромботической эффективности комбинации АСК и препарата АнгиоНорм®. Учитывая известные данные о взаимосвязи частоты развития острых сосуди-

стых катастроф с показателями тромбоцитарного гомеостаза, а также результаты исследований, доказавших наличие у препарата АнгиоНорм® не только антитромботического, но ангиопротективного и противовоспалительного эффектов, можно предполагать, что АнгиоНорм® при совместном использовании с традиционными антиагрегантами является препаратом, который будет полезен в широкой клинической практике кардиолога, что особенно важно при лечении больных старшей возрастной группы.

Заключение

Отмечена хорошая переносимость растительного препарата АнгиоНорм® на фоне проведения стандартной терапии у больных нестабильной (прогрессирующей) стенокардией. Отрицательных и нежелательных эффектов не выявлено.

Применение отечественного препарата АнгиоНорм® в комплексной терапии пациентов с ИБС в стационарных и амбулаторных условиях является эффективным в плане достижения дополнительного антиагрегационного эффекта.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости расширения исследований эффективности препарата АнгиоНорм® у больных с различными клиническими проявлениями ИБС. ■

Литература

1. Национальные клинические рекомендации «Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Сборник. Под ред. Р.Г.Оганова. 4-е издание. М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2011. С. 299–328.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд-е 2-е, доп. М.: «Ньюдиамед», 2001. 296 с.
3. Воскобойникова И.В., Колхир В.К., Сокольская Т.А., Быков В.А., Сакович Г.С., Багинская А.И., Лескова Т.Е. Изучение АнгиоНорма® — нового антиагрегационного и ангиопротекторного средства / Материалы IX Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения» ФИТОФАРМ, 2005. СПб, 2005. С. 577–583.
4. Корсун В.Ф., Воскобойникова И.В., Колхир В.К., Корсун Е.В., Чуйко Т.В. Изучение клинической эффективности отечественного фитопрепарата АнгиоНорм® // Практическая фитотерапия. 2008. № 4. С. 26–35.
5. Корсун В.Ф. Применение ангионорма в лечении ишемической болезни сердца, пред- и постинсультных состояний / Материалы конференции «Сердечная недостаточность», М., 2009. С. 53–62.
6. Чуйко Т.В., Корсун В.Ф., Колхир В.К., Воскобойникова И.В., Корсун Е.В. АнгиоНорм после перенесенного инфаркта миокарда / Материалы 2-го Международного съезда фитотерапевтов и травников «Современные проблемы фитотерапии и этнического травничества». М., 2010. С. 323–339.

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	26.03–22.05	1 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	26.02–09.04	1,5 мес
Технологии физиотерапии в педиатрии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры, физиотерапевты	14.03–10.04	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	11.03–06.05	2 мес
Клиническая фармакология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Клинические фармакологи	14.03–24.04	1 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	04.03–29.04	1,5 мес
Ультразвуковая диагностика	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра лучевой диагностики, Москва	Врачи ультразвуковой диагностики	13.02–14.03	1 мес
Избранные вопросы мануальной терапии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра мануальной терапии, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.02–25.03	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	05.03–30.04	2 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	25.02–08.04	1,5 мес
Оториноларингология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи	01.03–26.04	1,5 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Фитотерапия с основами ароматерапии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.02–22.04	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	07.03–03.05	2 мес
Акушерство и гинекология (новые подходы к диагностике и лечению болезней репродуктивной системы)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	26.02–26.03	1 мес
Гинекологическая эндокринология	МГМСУ, кафедра акушерства гинекологии л/ф, Москва	Гинекологи	25.02–08.04	1,5 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	02.03–30.03	1 мес
Основные аспекты диагностики и лечения кожных и венерических болезней	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи общей практики	02.03–30.03	1 мес
Ультразвуковые и тепловизионные методы диагностики в неотложной и плановой неврологии	МГМСУ, кафедра нервных болезней л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.03–29.04	2 мес
Оториноларингология	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологи	08.02–09.03	1 мес
Общая офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФПДО, Москва	Офтальмологи	11.02–12.03	1 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	19.02–03.04	1,5 мес
Современные возможности диагностики, лечения и мониторинга остеопороза	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.02–11.03	0,5 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Оказание экстренной медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи СМП и лечебных специальностей	04.03–18.03	0,5 мес
Функциональная диагностика	МГМСУ, кафедра клинической функциональной диагностики ФПДО, Москва	Врачи функциональной диагностики	01.03–29.03	1 мес
Актуальные вопросы стоматологии	МГМСУ, кафедра стоматологии общей практики ФПДО, кафедра стоматологии общей практики и анестезиологии ФПДО, Москва	Стоматологи общей практики	01.03–29.03	1 мес
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФУВ, Москва	Кардиологи, врачи лечебных специальностей, терапевты	25.02–14.06	4 мес
Терапия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра общей терапии ФУВ, Москва	Терапевты	04.03–26.04	2 мес
Оториноларингология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра оториноларингологии ФУВ, Москва	Оториноларингологи	25.02–05.04	1,5 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины ФУВ, Москва	Педиатры	05.03–16.04	1,5 мес
Офтальмология (детская)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	11.02–26.03	1,5 мес
Лечебная физкультура и спортивная медицина	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра реабилитологии и физиотерапии ФУВ, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.02–14.06	4 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	11.02–12.03	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	19.02–20.03	1 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.03–02.04	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	11.02–12.03	1 мес

А

Аллергология

Анафилаксия: некоторые факторы риска ее развития/ Д. Ш. Мачарадзе. № 4. С. 20.
Влияние противоаллергических лекарственных средств интраназального применения на частоту колебаний ресничек мерцательного эпителия носовой полости человека *in vitro*/ Дж. Альберти, В. Стол. № 2. С. 95.
Иммунопатология и биохимические основы терапии atopических состояний / И. В. Манина, А. Ю. Сергеев, И. Н. Григорьева, Е. В. Кудрявцева. № 4. С. 6.
Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии (часть 1)/ Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев. № 6. С. 59.
Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии (часть 2)/ Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев. № 8. С. 74.
Особенности поллиноза у детей в современных условиях/ В. А. Ревякина. № 4. С. 12.
Повышая доступность качественного и современного лечения аллергических заболеваний/ Н. И. Ильина, К. С. Павлова. № 3. С. 97.
Причины роста побочных реакций на лекарственные средства, способы лечения и профилактики лекарственной аллергии/ Ю. В. Давыдов, Е. В. Файзуллина. № 10. С. 84.
Причины хронической крапивницы/ П. В. Колхир. № 10. С. 80.

Б

Бронхопульмонология

Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс?/ М. В. Вершинина, Г. И. Нечаева, Л. М. Гринберг, Д. А. Скрипкин, Ю. Т. Игнатьев, С. Е. Говорова, О. В. Дрокина. № 9. С. 14.
Пример клинического случая сочетанной терапии бетагистином и пираретамом/ О. А. Мельников. № 9. С. 6.
Симптоматическая терапия как важнейшее звено терапии кашля/ Е. И. Ровкина. № 4. С. 88.
Современные макролиды в лечении внебольничной пневмонии/ А. Л. Верткин, Ж. М. Оралбекова, А. С. Скотников. № 9. С. 10.

Г

Гастроэнтерология. Гепатология

Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая

болезнь печени — общность и различия/ В. М. Махов. № 7. С. 22.
Влияние антагонистов допаминовых рецепторов на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта/ А. С. Трухманов. № 9. С. 80.
Внепеченочные проявления первичного склерозирующего холангита/ Е. А. Александрова, Э. З. Бурневич, Е. А. Арион. № 2. С. 59.
Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к лечению/ Д. С. Бордин, С. В. Колбасников. № 7. С. 34.
Изжога и гастрозофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: актуальность использования альгинатов/ Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова. № 11. С. 17.
Ингибиторы протонной помпы: новые возможности индивидуального подбора терапии у больных гастрозофагеальной рефлюксной болезнью/ Э. П. Яковенко, А. Н. Иванов, А. В. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. С. Прянишникова, Л. П. Краснолобова, О. И. Костюкович, С. В. Беякова. № 6. С. 69.
Инновационные пробиотики — ключ к управлению функциями нормальной кишечной микрофлоры/ Э. П. Яковенко, С. А. Лаврентьева, А. В. Яковенко. № 7. С. 30.
Комплексное лечение дисфункций большого дуоденального сосочка/ А. С. Воротынецев. № 4. С. 67.
Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств/ Е. А. Ушкалова, Э. А. Коровякова. № 2. С. 84.
Лечение больных неэрозивной рефлюксной болезнью/ Э. П. Яковенко, А. Н. Иванов, Н. А. Агафонова, А. В. Яковенко, А. С. Прянишникова. № 7. С. 131.
Нарушение внутрисекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите/ Л. В. Винокурова, И. С. Шулятьев, Г. Г. Варванина, В. Н. Дроздов. № 7. С. 6.
Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы/ О. Н. Минускин. № 2. С. 45.
Опыт применения комбинированного седативного средства у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта/ Н. В. Ткачева, Н. Д. Савенкова. № 9. С. 54.
Подходы к диагностике и терапии гастрита, ассоциированного с рефлюксом желчи/ М. Ф. Осипенко, М. А. Ливзан. № 2. С. 50.
Постинфекционный синдром раздраженной кишки — особая форма функциональной кишечной патологии/ А. А. Самсонов, Е. Ю. Плотнокова, М. В. Борщ. № 7. С. 16.
Принципы лечения холестатических заболеваний печени/ А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон, Н. В. Семенов, Е. Г. Солоницин. № 7. С. 43.
Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии/ Е. Ю. Плотнокова, А. М. Селедцов, М. А. Шамрай, Е. А. Талицкая, М. В. Борщ, О. А. Краснов. № 10. С. 96.
Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной

печеночной энцефалопатии/ Л. А. Тетерина, Е. А. Чихачева, П. В. Селиверстов, С. И. Ситкин, В. Г. Радченко. № 9. С. 73.
Синдром раздраженного кишечника — болезнь со многими неизвестными, некоторые терапевтические аспекты/ А. А. Самсонов, Е. Ю. Плотнокова, Н. Г. Андреев, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова. № 2. С. 34.
Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии/ С. В. Бельмер, А. А. Коваленко, Т. В. Гасилина, А. Н. Акопян, Н. М. Наринская. № 2. С. 68.
Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита/ А. С. Воротынецев. № 2. С. 54.
Функциональная диспепсия и гастрозофагеальная рефлюксная болезнь: патофизиологический и клинический перекрест/ М. А. Ливзан, М. Б. Костенко. № 1. С. 80.
Функциональная и органическая диспепсия: «перекрест» стратегий диагностики и лечения в общей практике/ Е. И. Вовк. № 9. С. 65.
Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите: ферментозаместительная терапия, лечебное питание/ Л. В. Винокурова, Е. А. Дубцова, Т. В. Попова. № 2. С. 39.
Функциональные нарушения билиарного тракта: диагностические и лечебные подходы/ М. А. Ливзан. № 7. С. 39.
Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика/ О. Н. Минускин. № 2. С. 64.
Хронический панкреатит: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полостного пищеварения и заместительная терапия панкреатическими ферментами/ А. В. Калинин. № 4. С. 56.
Эффективность и безопасность пантопразола в лечении кислотозависимых заболеваний/ А. Н. Казюлин, И. Е. Калягин. № 7. С. 10.
Эффективность лечения пациентов с функциональной диспепсией фиксированной комбинацией омепразола и домперидона/ В. Д. Пасечников, Д. В. Пасечников. № 2. С. 112.
Эффективность препарата лактулозы в коррекции запора у беременных на фоне терапии прогестероном/ М. А. Визе-Хрипунова, Н. В. Вознесенская. № 11. С. 28.

Гинекология

Вирусный гепатит С у беременных. Современная проблема акушерства/ В. Н. Кузьмин. № 3. С. 50.
Внутриматочная патология у женщин, прошедших первую попытку экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов/ Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов. № 11. С. 6.
Комбинированная оральная контрацепция/ А. Л. Верткин, М. М. Сонова, А. С. Скотников, А. В. Носова. № 3. С. 54.

Новая технология противорецидивной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста/ В. И. Краснопольский, Н. Д. Гаспарян, Л. С. Логутова, Е. Н. Карева, О. С. Горенкова, Д. А. Тихонова. № 11. С. 12.

О проблеме репродуктивного здоровья женщин с воспалительными заболеваниями кишечника/ Ю. Б. Успенская, Г. А. Григорьева. № 4. С. 61.

Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз/ Е. Б. Рудакова. № 3. С. 38.

Первый опыт томосинтеза для повышения диагностической эффективности заболеваний молочной железы/ В. А. Солодский, Н. И. Рожкова, М. Л. Мазо. № 11. С. 25.

Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии/ В. П. Прилепская, А. В. Ледина. № 11. С. 31.

Прогностическое значение экспрессии генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и HBD1) при невынашивании беременности/ И. В. Бахарева, Л. В. Ганковская, Л. В. Ковальчук, О. А. Свитич, В. В. Романовская, П. А. Кузнецов, А. М. Магомедова, Е. В. Дворецкая. № 9. С. 84.

Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями/ А. А. Хрянин, О. У. Стецюк, И. В. Андреева. № 3. С. 30.

Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения/ Е. Б. Рудакова, О. А. Лобода. № 11. С. 22.

Хронический эндометрит — проблема и решения/ А. З. Хашукова, Н. Д. Водяник, С. А. Хлынова, Е. А. Цомаева. № 3. С. 42.

Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение, роль антифиброзирующей терапии/ А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович. № 11. С. 35.

Эффективность патогенетически обоснованной терапии бесплодия у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и нормальной массой тела/ Е. И. Манухина, М. А. Геворкян, Е. М. Кузнецова. № 3. С. 46.

Д

Дерматовенерология

Болезнь Бурневилля—Прингла/ Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Е. И. Юнусова, Г. И. Мавлютова, Л. А. Хаертдинова, Э. Э. Галиханова, В. Н. Рокицкая. № 10. С. 18.

Влияние сочетанных урогенитальных инфекций на клинко-серологическое течение раннего манифестного сифилиса/ Г. И. Мавлютова, Л. А. Юсупова. № 10. С. 31.

Гиперпигментация — современная проблема дерматокосметологии/ Ю. А. Галлямова, Я. З. Зайдиева, К. М. Фурзикова. № 10. С. 22.

Красный плоский лишай/ А. С. Бишарова. № 5. С. 44.

Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов/ Ю. Г. Халиулин. № 8. С. 83.

Методы эфферентной хирургии крови и перспективы их применения в дерматологии (часть 1)/ Ю. Г. Халиулин, А. Г. Ольшанский, Я. М. Марголин. № 11. С. 82.

Наружная терапия пиодермии у детей/ И. В. Хамаганова. № 5. С. 84.

Некоторые клинко-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль толл-подобных рецепторов/ Е. С. Снарская. № 4. С. 109.

Новые возможности терапии сочетанной генитальной вирусной инфекции/ Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова. № 10. С. 7.

Онихомикозы/ Е. И. Касихина, А. Б. Яковлев. № 5. С. 49.

Общеклиническое значение проблемы заболеваемости микозами стоп и их эффективного лечения (обзор)/ Н. П. Малишевская. № 8. С. 78.

Опыт применения адемитоина в комплексной терапии атопического дерматита/ Е. Ю. Скланова. № 5. С. 86.

Парапсориаз: современное состояние проблемы/ А. Б. Яковлев. № 10. С. 27.

Симптомокомплекс дисбиоза у больных атопическим дерматитом и методы его коррекции/ Л. С. Круглова. № 5. С. 38.

Современные методы лечения розацеа/ И. Я. Пинсон, И. В. Верхогляд. А. В. Семочкин. № 10. С. 10.

Современные подходы к диагностике и терапии чесотки/ И. В. Верхогляд, И. Я. Пинсон. № 5. С. 56.

Стратегия и тактика лечения диффузного поредения волос/ Ю. А. Галлямова. № 10. С. 14.

Терапия рецидивирующей генитальной формы герпесвирусной инфекции у женщин/ А. Н. Васильев, Ж. А. Каграманова, В. В. Малиновская, В. В. Парфенов, Е. Н. Выжлова, Е. В. Серова. № 5. С. 68.

Тербинафин — опыт 20-летнего использования/ Томас Джонс. № 5. С. 93.

Эпидермодермальные микозы кожи в практике дерматолога/ А. Б. Яковлев. № 5. С. 53.

И

Иммунология

Инновационные методы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний/ А. В. Симонова, И. С. Лебедева. № 4. С. 16.

Интерферонотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний у детей — обзор современных исследований/ А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, В. П. Дриневский, Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина, Е. Е. Целипанова. № 6. С. 84.

Оценка иммуномодулирующей активности комбинированных препаратов с содержанием цинка и эхинацеи/ Х. Х. Шарафетдинов, Т. Б. Сенцова. № 2. С. 104.

Эффективность применения наружной формы интерферона при реабилитации часто болеющих детей/ З. С. Макарова, В. А. Доскин, В. В. Малиновская, В. В. Парфенов. № 8. С. 114.

Инфекции и вакцинопрофилактика

Активность интерферона в комбинации с антиоксидантами против ДНК- и РНК-содержащих вирусов человека/ А. А. Штро, А. В. Слита, Л. А. Карпинская, А. В. Галочкина, В. В. Зарубаев. № 10. С. 52.

Вирусный гепатит Е/ Г. К. Аликеева, С. Л. Максимов, Н. Х. Сафиуллина, А. В. Сундуков, Г. М. Кожевникова, Р. Ф. Максимова, Н. Д. Ющук. № 10. С. 48.

Возможности использования комплексных гомеопатических препаратов в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций/ Г. Н. Никифорова, В. М. Свистушкин. № 4. С. 91.

К вопросу о терапии и профилактике вирусных инфекций/ О. В. Рублева. № 11. С. 78.

Методы медикаментозной коррекции состояния глазной поверхности при вирусных заболеваниях глаз/ М. А. Ковалевская, М. И. Сергеева, И. В. Черникова, Е. А. Ныркова. № 10. С. 103.

Наука и искусство облегчения страдания больного в последние дни жизни/ Е. С. Введенская. № 8. С. 96.

Оптимизация диагностических подходов в тактике ведения больных гриппом/ Н. Д. Ющук, Н. О. Бокова, О. О. Знойко, К. Р. Дудина, Г. Н. Кареткина, Е. А. Климова, М. Г. Кулагина, В. И. Каширин, О. А. Филиппова, О. А. Сафонова, В. Е. Маликов. № 10. С. 64.

Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики/ Н. И. Брико. № 10. С. 57.

Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей/ Л. В. Осидак, Е. В. Образцова. № 10. С. 16.

Результаты клинического исследования антимикробного растительного препарата/ С. А. Вичканова. № 3. С. 100.

Современная клинко-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций/ А. А. Баранов, Н. И. Брико, Л. С. Намазова-Баранова. № 4. С. 79.

Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний/ О. В. Зайцева. № 10. С. 44.

Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика/ Е. А. Северина, А. Я. Миндлина. № 10. С. 36.

Терапия воспалительных заболеваний пародонта снижает риск развития ишемической болезни сердца

и осложнений при сахарном диабете/ А. И. Грудянов. № 7. С. 106.

Хронические инфекции: инновационные идеи в области патогенеза, лечения, вакцинации/ А. В. Симонова, Л. Г. Кузьменко, И. С. Лебедева, И. Д. Баранова, В. В. Арзамова. № 10. С. 41.

Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей/ Х. С. Ибишев. № 10. С. 88.

К

Кардиология

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких — проблемы выбора терапии/ В. С. Задонченко, Т. В. Адашева, В. В. Ли, Е. И. Жердева, Ю. В. Малиничева, О. И. Нестеренко, С. В. Павлов. № 7. С. 77.

Бисопролол в реальной кардиологии/ Т. В. Ткаченко, Н. И. Фисун, С. Ф. Гюнтер. № 2. С. 101.

Вариации некоторых показателей функции почек у больных артериальной гипертензией в зависимости от особенностей психосоматического статуса/ О. В. Ницета, Г. А. Усенко, С. В. Машков, А. Г. Усенко, Н. П. Величко, Т. Ю. Козырева, Д. В. Васендин, А. Б. Лопушинский, А. П. Лобков, А. А. Герасенко. № 1. С. 88.

Диагностика и лечение метаболических кардиомиопатий, возникающих при нарушениях обмена жирных кислот у детей/ И. В. Леонтьева, Ю. М. Белозеров. № 9. С. 57.

Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца/ М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Б. А. Лемперт, Е. Д. Евтерева. № 3. С. 77.

Ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения и железодефицитная анемия: принципы диагностики и лечения/ А. М. Шилов, А. О. Осия. № 5. С. 71.

Клинико-лабораторное обоснование применения симвастатина для профилактики кардиоваскулярных повреждений, обусловленных антрациклинсодержащей полихимиотерапией рака молочной железы/ И. М. Радюкова, Г. И. Нечаева, О. Ю. Кореннова, В. Н. Меркулов, И. Г. Качур, Т. О. Латыпова, И. В. Цыганков. № 5. С. 80.

Клинико-фармакологические аспекты выбора витаминно-минерального комплекса у пациентов с артериальной гипертензией, получающих диуретики/ Е. В. Ших, А. А. Махова, Л. Ю. Гребенщикова. № 10. С. 111.

Клиническая фармакология лекарственной формы торасемида пролонгированного высвобождения/ М. В. Леонова. № 10. С. 107.

Клинические проявления артериальной гипертензии: фокус на головокружение/ О. Д. Остроумова. № 2. С. 20.

Комплексная терапия больных ранними формами

артериальной гипертензии/ В. А. Карпин, О. И. Шувалова, А. В. Бурмасова. № 2. С. 116.

Лизиноприл при лечении артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения/ Л. Б. Лазебник, О. М. Михеева, И. А. Комиссаренко. № 7. С. 72.

Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы/ М. Е. Стаценко, С. В. Туркина. № 7. С. 62.

Необходимость коррекции дефицита железа у пациентов, длительное время получающих антиагрегантную терапию/ А. Л. Верткин, А. С. Скотников. № 2. С. 23.

Необходимые условия при назначении бета-адреноблокаторов/ В. И. Маколкин. № 7. С. 58.

Оптимизация комбинированной терапии при трудноконтролируемой артериальной гипертензии/ Л. И. Маркова, А. Э. Радзевич, А. В. Лазарев, С. В. Хамандяк, С. Б. Соломатина, Е. В. Маркова. № 7. С. 89.

Оптимизация медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших острый инфаркт миокарда, на раннем постгоспитальном этапе/ А. В. Шакула, А. М. Щегольков, Л. И. Дергачева. № 7. С. 127.

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. № 2. С. 15.

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. № 2. С. 6.

Показания к применению аминокислотных препаратов при ревматических заболеваниях/ Н. Г. Клыквина. № 7. С. 82.

Применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на бисопролол/ В. И. Маколкин, Ф. Н. Зябров. № 2. С. 12.

Пульсогомоиндикация в восстановительном лечении больных с артериальной гипертензией/ И. А. Бокова, Л. Г. Агасаров. № 9. С. 63.

Розувастин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний/ Д. В. Дупляков, И. В. Попова. № 2. С. 29.

Роль нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии/ В. Н. Минеев, В. И. Трофимов, Е. А. Бручкус, М. К. Знакова, С. В. Щенникова. № 4. С. 98.

Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения/ С. Г. Канорский. № 7. С. 66.

Функциональное состояние показателей вегетативного гомеостаза в остром периоде ишемического инсульта по данным кардиоинтервалографии на фоне терапии цитиколином/ Э. З. Якупов, О. В. Василевская, И. А. Кузьминых. № 5. С. 89.

Л

ЛОР-заболевания

Кашель: взгляд оториноларинголога/ М. А. Рябова. № 9. С. 19.

Лечение симптомов неаллергического ринита: оценка эффективности, безопасности и клинической эквивалентности генерика, содержащего флутиказона пропионат/ Н. Г. Астафьева, Е. И. Удовиченко, И. В. Гамова, И. А. Перфилова. № 9. С. 91.

Острые респираторные заболевания и грипп — методы борьбы/ Р. В. Горенков. № 3. С. 92.

Острый ринофарингит в педиатрической практике/ О. В. Зайцева. № 10. С. 68.

Профилактика развития возрастных нарушений сенсорных систем и голоса у пациентов пожилого и старческого возраста с использованием витаминно-минеральных комплексов/ А. М. Корниенко, Р. А. Корниенко. № 4. С. 72.

Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус?/ В. М. Свистушкин, О. У. Стецюк, И. В. Андреева. № 11. С. 90.

Синдром затруднения носового дыхания у детей/ И. А. Тихомирова. № 4. С. 84.

Сравнительное исследование эффективности терапии острых инфекционных ринитов с использованием солевых растворов/ G. Montanari. № 4. С. 94.

Эффективность топической терапии флурипрофеном боли в горле у подростков/ Ю. Л. Солдатский, С. Н. Попова, Ю. В. Стрыгина. № 11. С. 70.

Н

Нутрициология

Вегетарианство у детей: педиатрические и неврологические аспекты/ В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева, Т. Э. Боровик, Н. Г. Звонкова, В. И. Шелковский. № 6. С. 55.

Диетотерапия гастроинтестинального синдрома у детей с atopическим дерматитом/ С. Н. Денисова, М. Ю. Белицкая. № 4. С. 54.

Клинические эффекты использования пробиотических продуктов питания/ С. В. Николаева. № 2. С. 90.

Применение антиоксидантов в комплексной медицинской реабилитации больных инфарктом миокарда/ А. М. Щегольков, А. В. Шакула, В. В. Климов, Л. И. Дергачева. № 2. С. 108.

Соки в питании детей раннего возраста/ Т. В. Абрамова, И. Я. Конь. № 9. С. 50.

Эффективность диетотерапии с использованием современных адаптированных формул на основе козьего молока при atopическом дерматите у детей грудного возраста/ Т. Г. Маланичева, А. М. Закирова, С. Н. Денисова. № 6. С. 82.

П

Педиатрия

Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения/ Г.А. Новик. № 6. С. 27.

Возможности современных макролидов в лечении тонзиллита в детском возрасте/ Ю.Л. Солдатский. № 8. С. 32.

Вопросы безопасности использования кларитромицина у детей/ Н.А. Гелпе, И.А. Дронов. № 6. С. 17.

Выбор оптимального жаропонижающего средства в педиатрической практике/ Е.А. Ушколова. № 8. С. 66.

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей/ Г.А. Новик, М.А. Ткаченко. № 1. С. 16.

Геморрагическая форма ветряной оспы у детей и ее исходы по материалам собственных наблюдений, возможности профилактики/ Е.И. Краснова, О.В. Гайнец, Н.И. Гаврилова, И.В. Куимова, А.В. Васюнин. № 3. С. 65.

Дети с рекуррентными инфекциями респираторного тракта: модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций/ Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова, А.А. Чебуркин, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, Е.Н. Выжлова. № 6. С. 20.

Диагностика и лечение легочного сердца у детей/ Л.И. Агапитов. № 8. С. 47.

Инсулинотерапия у подростков с сахарным диабетом: проблемы и пути решения/ Е.Б. Башнина, А.О. Корналевская, Т.Ю. Трясова. № 6. С. 40.

Кашель в практике педиатра/ М.В. Лебедева. № 8. С. 117.

Комплексное лечение детей с лямблиозом и сопутствующим дисбактериозом кишечника/ Е.Е. Хасанова. № 6. С. 78.

Кишечные и внекишечные проявления при рецидивирующем течении иерсиниоза у детей/ Ф.Н. Рябчук, З.И. Пирогова. № 1. С. 40.

Коррекция дефицита железа у детей/ Н.Г. Колосова. № 8. С. 28.

Козинимное ацетилирование и уровень свободных жирных кислот крови у детей с ацетонемией и билиарной недостаточностью/ Ф.Н. Рябчук, З.И. Пирогова. № 8. С. 42.

Лечение анафилаксии/ Д.Ш. Мачарадзе. № 6. С. 46.

Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния/ А.Г. Калачева, О.А. Громова, Н.В. Керимкулова, А.Н. Галустьян, Т.Р. Гришина. № 3. С. 59.

Некоторые аспекты терапии острых респираторных заболеваний у детей с аллергией/ Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева, С.В. Зайцева, О.В. Громадина, И.В. Шкляева, О.А. Муртазаева. № 3. С. 70.

Новые направления клинического использования азитромицина в педиатрической практике/ И.В. Андреева, О.У. Стецюк. № 8. С. 101.

Новый взгляд на профилактику железодефицитных состояний у детей старше года/ В.Ю. Ярцева,

Ю.С. Абросимова. № 8. С. 37.

Особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей с ожирением и метаболическим синдромом/ Т.А. Бокова. № 11. С. 66.

Особенности течения склероатрофического лишая вульвы у детей/ Т.В. Чупрова, Л.Н. Анциферова, Т.Г. Санникова, Е.Ю. Емельянчик, Е.П. Кириллова, Н.В. Красовская, Е.А. Аникина. № 1. С. 13.

Острый гломерулонефрит у детей — причины возникновения, течение и возможности профилактики/ С.А. Лоскутова, Е.И. Краснова, Н.А. Пекарева. № 6. С. 24.

Оценка факторов риска и профилактика развития артериальной гипертензии у подростков/ М.Я. Ледаев, Ю.В. Черненко, Н.С. Черкасов, О.В. Степанова, Л.В. Светлова, В.Б. Жукова, Е.Н. Малинина. № 6. С. 6.

Оценка эффективности гипоаллергенной молочной смеси в диетопрофилактике пищевой аллергии у детей грудного возраста/ Н.А. Григорьева, Н.В. Саввина. № 8. С. 70.

Паллиативная помощь детям: определение, содержание, перспективы/ Е.С. Введенская. № 6. С. 51.

Патогенетические механизмы головной боли напряжения у детей. Терапевтическая стратегия и принципы профилактики/ А.В. Горюнова. № 1. С. 6.

Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему/ А.С. Боткина. № 6. С. 35.

Противовирусная терапия острых респираторных инфекций у детей/ В.А. Булгакова. № 8. С. 61.

Роль непрерывного мониторинга глюкозы в оценке адекватности инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа/ Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина, Л.В. Скучаева. № 6. С. 13.

Состояние внешнесекреторной и внутрисекреторной функций поджелудочной железы у детей с метаболическим синдромом/ Т.А. Бокова, Г.В. Римарчук. № 8. С. 24.

Стрептококковая инфекция группы В у новорожденных и грудных детей/ И.В. Николаева. № 1. С. 36.

Теоретические и клинические аспекты тромбоцитопении новорожденных/ Н.М. Судакова, Н.И. Гревцева, О.М. Зубов, О.В. Лазарева. № 2. С. 73.

Трофологический статус и панкреатические ферменты/ С.В. Бельмер, Е.В. Митина, Н.А. Анастасевич, Л.М. Карпина, Н.С. Сметанина. № 1. С. 26.

Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение/ В.В. Смирнов, Н.В. Маказан. № 1. С. 30.

Функциональное состояние и особенности микробиоценоза кишечника у детей с метаболическим синдромом/ Т.А. Бокова, Е.В. Лукина. № 10. С. 72.

Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике/ С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина. № 8. С. 56.

Цинк в нейрорепедиатрии и нейродетологии/ В.М. Студеникин, С.Ш. Турсунхужаева, В.И. Шелковский. № 1. С. 44.

Психоневрология

Актуальные вопросы терапии миофасциального синдрома/ А.А. Годзенко. № 5. С. 12.

Диагностика и лечение фибромиалгии/ А.Б. Данилов. № 5. С. 30.

К вопросу о ботулинотерапии постинсультного спастического пареза: механизмы действия ботулотоксина, алгоритм восстановительного лечения/ А.А. Королев. № 2. С. 78.

Комплексный подход к лечению табакокурения и никотиновой зависимости/ И.В. Андрищенко, Е.В. Малинина. № 1. С. 84.

Лечение постинсультных депрессий/ Г.Е. Иванова, М.А. Савина, Е.А. Петрова. № 5. С. 22.

Место лицевых болей в структуре неврологических заболеваний: изыскание новых терапевтических возможностей/ М.Н. Шаров, О.Н. Фищенко, М.Ю. Максимова, Е.А. Шестель. № 10. С. 75.

Нарушения сна при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне коморбидных состояний/ А.Л. Верткин, О.В. Любшина, А.С. Скотников. № 9. С. 34.

Неврологические проблемы терапевтического больного/ А.Л. Верткин, А.С. Скотников, Е.А. Алгиян, Е.М. Михайловская. № 5. С. 16.

Нестероидные противовоспалительные препараты при мигрени/ А.В. Амалин. № 5. С. 25.

Особенности комплексной терапии периферических кохлеовестибулярных расстройств/ С.В. Морозова. № 7. С. 122.

Паркинсонизм в детском возрасте и роль нейродетологии/ В.М. Студеникин, В.И. Шелковский, С.Ш. Турсунхужаева, Н.Г. Звонкова. № 5. С. 60.

Педиатрический рассеянный склероз: что нового?/ В.М. Студеникин, Л.А. Пак, В.И. Шелковский, Л.М. Кузенкова, С.Ш. Турсунхужаева, С.Р. Гутнов, Н.Н. Шатилова. № 9. С. 30.

Применение анальгетиков и высоких доз витаминов группы В для лечения болей в спине/ М.В. Пчелинцев. № 9. С. 44.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии. № 7. С. 105.

Сложности диагностики и лечения порфириной полинейропатии (разбор клинического случая)/ А.К. Григорян. № 9. С. 26.

Современные подходы к реабилитации пациентов с вестибулоатактическими нарушениями/ М.В. Романова, С.В. Котов, Е.В. Исакова. № 6. С. 74.

Терапия нарушений сна у больных с цереброваскулярными заболеваниями/ О.А. Шавловская. № 5. С. 8.

Терапия посткоммоционного синдрома/ О.С. Левин, Ю.Б. Слизкова. № 6. С. 87.

Эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в сочетании с витаминами группы В при миофасциальном

болевым синдроме лица у больных с сопутствующей соматической патологией/ М. Н. Шаров, М. Ю. Максимова, О. Н. Фищенко, В. А. Куприянова, Е. А. Шестель. № 9. С. 40.

Р

Ревматология

Ацеклофенак в терапии остеоартроза/ Е. П. Шаропова, Е. А. Таскина, Т. А. Раскина, И. Б. Виноградова, О. Н. Иванова, Л. В. Меньшикова, Л. И. Алексеева. № 8. С. 90.

Кальций и витамин D₃: от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний/ А. В. Наумов. № 4. С. 36.

Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат/ В. В. Бадокин. № 10. С. 92.

Комплексная терапия гонартроза с включением экстрактов босвеллиевой кислоты/ Н. Г. Бадалов, Л. И. Дергачева, М. Т. Эфендиева, О. А. Роган, Н. Б. Луферова. № 4. С. 105.

Комплексный модернизированный подход в лечении больных с дегенеративно-дистрофическим поражением суставов/ А. В. Чебыкин. № 7. С. 124.

Лечение ревматоидного артрита базисными противовоспалительными препаратами/ Н. В. Чичасова. № 7. С. 52.

Локальная терапия гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы: влияние на качество жизни пациентов/ А. С. Михайлова, О. В. Теплякова, Л. А. Соколова. № 4. С. 43.

Миалгии в терапевтической практике — подходы к дифференциальной диагностике, лечение/ Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, И. В. Новиков, Е. С. Трофимов. № 4. С. 28.

Опыт использования этанерцепта в лечении активного ювенильного идиопатического артрита/ О. Ю. Конопелько, Е. С. Жолобова, О. С. Розвадовская, В. Я. Ельяшевич, М. Н. Николаева. № 4. С. 101.

Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов — диагностика и лечение/ Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А. А. Клименко. № 1. С. 76.

Пути сокращения расходов на лечение остеопороза/ Е. Г. Зоткин, И. И. Зубкова, Ю. А. Сафонова, О. Г. Хурцилава. № 11. С. 86.

Симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза/ Д. Ю. Ивкин, А. С. Ивкина. № 7. С. 100.

Сложный случай артериовенозной мальформации спинного мозга под маской ювенильного анкилозирующего спондилоартрита/ А. В. Бунин, Е. С. Жолобова, О. С. Розвадовская, Е. М. Перепелова. № 4. С. 32.

Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности/ О. М. Лесняк, А. Г. Закроева. № 7. С. 94.

Современная стратегия и безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях/ Р. М. Балабанова. № 5. С. 76.

Стратегии лечения пациентов с ревматоидным артритом, не достигших низкой активности заболевания или ремиссии на фоне монотерапии первым синтетическим болезнью-модифицирующим препаратом/ И. З. Гайдукова, А. П. Ребров. № 4. С. 48.

Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом/ А. П. Ребров, М. А. Тяпкина, Е. В. Волошинова. № 4. С. 40.

У

Уронефрология

Актуальные аспекты терапии хронического простатита/ Е. В. Кульчавеня. № 8. С. 110.

Быстропрогрессирующая почечная недостаточность: всегда ли гломерулонефрит?/ Н. Л. Козловская, И. Б. Колина, Л. А. Боброва, А. М. Кучиева, Е. Ю. Хафизова. № 6. С. 63.

Возрастной андрогенный дефицит в практике врача-уролога/ И. А. Корнеев. № 1. С. 50.

Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению/ И. Б. Колина. № 1. С. 63.

Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек — обзор современных исследований/ Е. В. Шутов. № 8. С. 12.

Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте/ В. М. Ермоленко, Н. Н. Филатова, А. В. Малкоч. № 8. С. 8.

Лейкоцитурия в структуре инфекции мочевыводящих путей/ А. М. Ривкин. № 1. С. 60.

Место растительных препаратов в лечении эректильной дисфункции/ В. В. Борисов. № 7. С. 114.

Нефропатии при целиакии/ А. В. Малкоч, С. В. Бельмер. № 8. С. 19.

Новая Левитра — новая эра в лечении эректильной дисфункции/ А. Л. Верткин, Л. Ю. Моргунов. № 8. С. 106.

Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома/ Т. Е. Руденко, И. М. Кутырина, М. Ю. Швецов, Е. М. Шилов, М. С. Новикова. № 1. С. 71.

Цинакалцет в лечении вторичного (почечного) гиперпаратиреоза (результаты одноцентрового исследования)/ О. Н. Ветчинникова, А. В. Ватазин, Е. Ю. Полякова. № 1. С. 54.

Э

Эндокринология

Аменорея у девушек-подростков: причина, диагностика/ В. В. Смирнов, А. Г. Зубовская. № 11. С. 61.

Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе/ С. Ю. Калинин, С. С. Апетов, Е. А. Греков, Ю. А. Тишова. № 3. С. 20.

Влияние эндогенных и экзогенных андрогенов на кардиоваскулярный риск у женщин/ С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов, С. С. Апетов. № 3. С. 6.

Дигидрокверцетин в комплексном лечении ожирения у детей/ Т. В. Строкова, Е. В. Павловская, А. Г. Сурков, Е. Н. Кутырева, А. В. Будаковская, Г. Ю. Мальцев. № 6. С. 92.

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 в рутинной клинической практике — оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии/ М. Г. Павлова, А. В. Зиллов. № 3. С. 87.

Комбинированная сахароснижающая терапия. Применение новой фиксированной комбинации гликлазида и метформина у больных сахарным диабетом 2-го типа/ Н. В. Ворохобина, А. В. Кузнецова, Е. В. Арефьева, Н. Л. Егорова. № 3. С. 83.

Лабораторная диагностика основных эндокринных заболеваний у женщин с обычным облысением/ Е. Е. Харитоновна, Л. И. Великанова, Т. Н. Королькова. № 3. С. 24.

Опыт применения индол-3-карбинола в лечении доброкачественных дисплазий молочных желез/ Е. А. Сухарева, Л. А. Пономарева, С. В. Козлов. № 7. С. 109.

Особенности лечения гипотериоза у лиц пожилого возраста/ Э. Г. Гаспарян, Г. А. Осташко, А. А. Гаспарян, С. Е. Дымнова. № 11. С. 42.

Перспективы использования пролонгированной формы метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа/ Е. А. Волкова, В. А. Колосков, А. В. Федорова, С. Н. Фогт. № 4. С. 76.

Пиоглитазон в клинической практике — оценка эффективности и безопасности/ О. С. Огарева, А. В. Зиллов. № 11. С. 51.

Повышение качества лечения больных с нейрососудистыми проявлениями как сочетанной патологии остеохондроза позвоночника и сахарного диабета/ А. В. Чебыкин. № 11. С. 46.

Преимущества метформина пролонгированного действия/ Н. А. Петунина, И. А. Кузина. № 3. С. 16.

Связь воспалительных заболеваний пародонта с сахарным диабетом/ С. Б. Улитовский. № 11. С. 74.

Синдром выскорослости: дифференциальная диагностика/ В. В. Смирнов, О. Ф. Выхристюк, А. Е. Гаврилова, Д. Е. Березина. № 3. С. 10.

Статины и сахарный диабет: незнание — не аргумент/ Ан. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, С. С. Кухаренко, О. А. Шацкая, И. И. Чукаева. № 7. С. 116.

Тиазолидиндионы: «герои нашего времени»/ Ан. А. Александров, С. С. Кухаренко, Н. Н. Ядрихинская, О. А. Шацкая, Е. Н. Дроздова. № 11. С. 55.

Фертильность у мужчин: диагностика и лечение при метаболическом синдроме/ Б. Ю. Слонимский, В. А. Ковалев, Р. В. Комов, В. В. Винокуров. № 5. С. 65.

ВЫХОД ИЗ ЛАБИРИНТА СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА

 **Резолор**
прукалоприд

- Единственный селективный* энтерокинетик [агонист 5-HT₄ рецепторов], нормализующий моторику кишечника^{1,2}
- Эффективно устраняет **весь симптомокомплекс** запора^{1,4} (включая сопутствующие абдоминальную боль и вздутие)
- Безопасность и переносимость сопоставимы с плацебо^{3,5}
- Стойкий эффект при длительном применении⁴

* Средство пружалоприда с селективным рецептором 4 типа (5-HT₄) как минимум в 100 раз выше, чем классом либо другим.⁷
** За исключением периода до терапии



**1 Таблетка
РАЗ В ДЕНЬ**

Регистрационное удостоверение: ЛП-001413 от 11.01.2012

1. Tack J, Miller-Lissner S. On Gastrointestinal Health. 2009;195:633-41
2. NICE. STA. Prucalopride (Rezolor®) for the treatment of women with chronic constipation. In whom standard laxative regimens have failed to provide adequate relief. 29th March 2010
3. Camilleri M et al. Poster presented at COW May 11-13, 2008, San Diego, California
4. Kivimäki R, Venderhousen C, Dulake D, et al. Oct 2010. 2010;115:1560
5. Tack J et al. Poster presented at COW May 11-13, 2008, San Diego, California
6. Camilleri M et al. Alimentary Pharmacology Ther. 2010;32(5):1113-23
7. Инструкция к лекарственному препарату Резолор

За полной информацией по препарату обратиться:
ООО «Джэнсен & Ланзетт»,
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 19/2,
Тел.: (495) 755-82-57, факс: (495) 755-82-58
Бесплатный номер по России: 8-800-703-88-10 www.janssen-cilag.ru

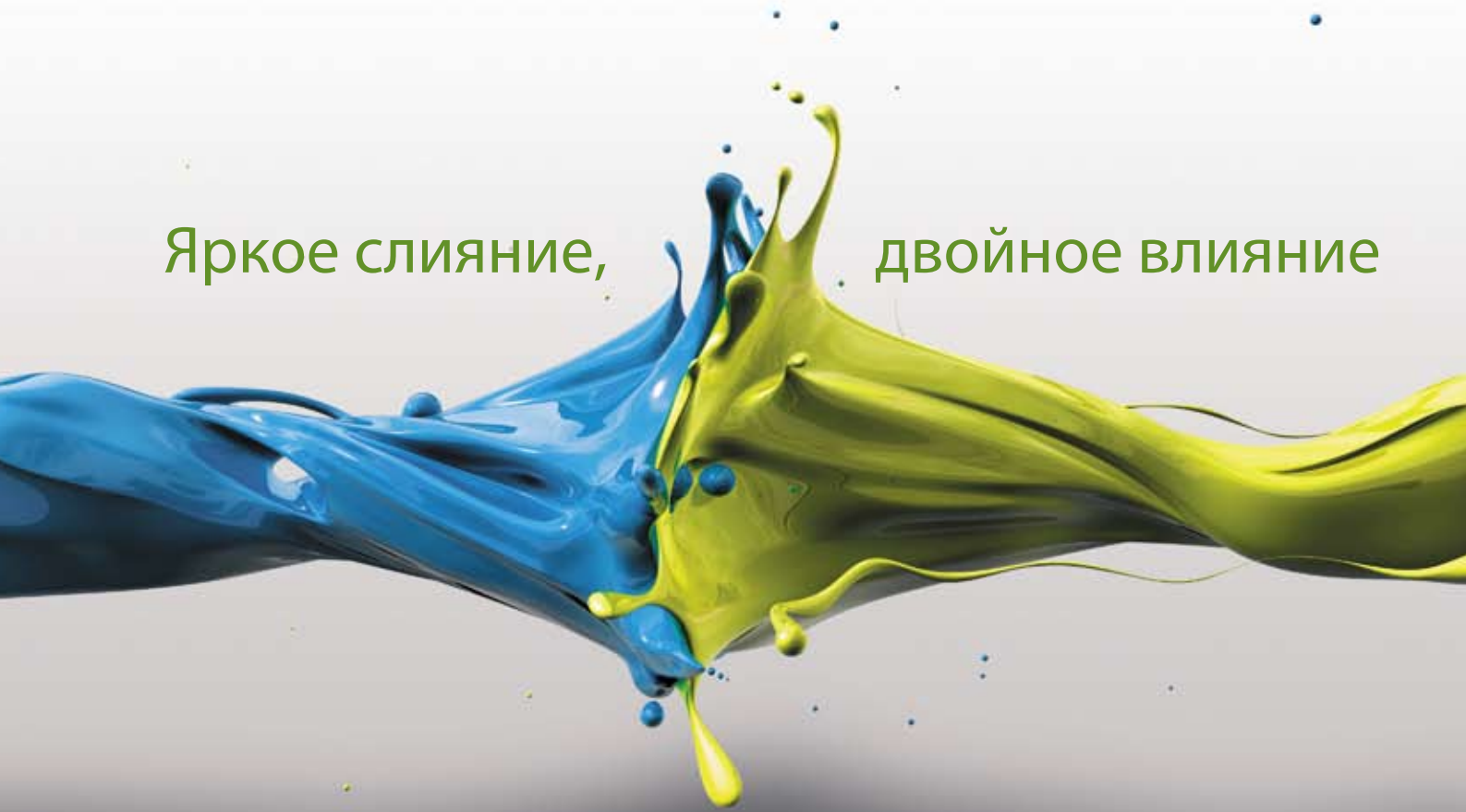
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата.

janssen
PHARMACEUTICALS
BY JANSSEN-CILAG

ДУПЛЕКОР

амлодипин + аторвастатин

Яркое слияние, двойное влияние



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