

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 7 2013

Симпозиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Ингибиторы протонной помпы
- Терапия запоров
- Хронический панкреатит
- Воспалительные заболевания кишечника
- Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих НПВП
- Неэрозивная форма ГЭРБ

Коллоквиум



КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ

- Связь пародонтита и атеросклероза сосудов
- Диуретики длительного действия
- Резистентность к ацетилсалициловой кислоте
- Коррекция ишемических синдромов
- Перемежающаяся хромота
- Применение статинов

Страничка педиатра

- Влияние жирового компонента смесей на развитие ребенка
- Помповая инсулинотерапия • Постнатальная профилактика аллергии к белкам коровьего молока

Актуальная тема

- Лечение тоннельных невропатий • Тизанидин в терапии анкилозирующего спондилоартрита

Из практики

- Случаи эхинококкоза (альвеококкоза) в Красноярском крае
- Хроническая обструктивная болезнь легких

Клинические исследования

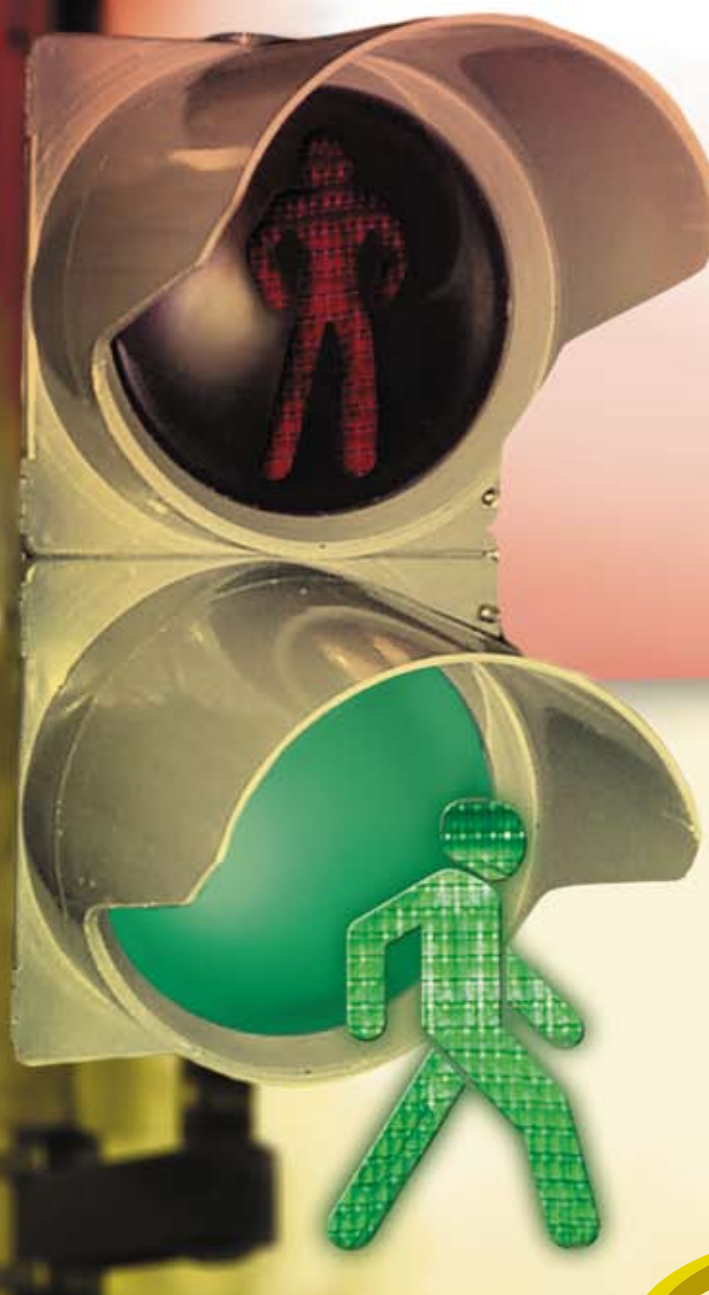
- Комплексная терапия больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением • Хондропротекторная терапия посттравматического остеоартроза коленных суставов • Состояние сосудистого русла у женщин с эстрогенодефицитом и артериальной гипертензией в позднем фертильном периоде

ISSN 1560-5175



9 771560 517000

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



**Когда стенокардия
ограничивает
ваших пациентов**

**Двигайтесь
вперед**



Новый антиангинальный препарат

- **снижает частоту приступов стенокардии^{1,2}**
- **увеличивает толерантность к физической нагрузке¹**
- **не влияет на гемодинамику³**

Краткая инструкция по применению препарата Ранекса® (ранолазин)

Ранолазин - антиангинальное средство, ингибитор позднего тока ионов натрия. Показания к применению: стабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, ketoконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона; соталолом; дети до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза при необходимости может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Побочное действие: наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор и тошнота, в большинстве случаев характеризующиеся легкой или средней степенью выраженности.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»

123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,

БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Отпускается по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 23.01.2013)

1. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16.

2. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75.

3. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Лечащий Врач

№7/26.08.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2013 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 942

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.

ОТКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ
Open Systems Publications
Открыты для вас. 20 лет

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Многочисленные исследования по применению статинов в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в основе которых лежат атеросклеротические изменения, во всем мире дали однозначный ответ: применение препаратов этой группы отдалает фатальные последствия. Первые исследования, проведенные более тридцати лет тому назад, показали, что есть прямая корреляция между уровнем холестерина и уровнем смертности от ишемической болезни сердца. Статины не только замедляют процесс атеросклероза, но и способствуют его регрессу. Широкое применение статинов в развитых странах, контроль за артериальным давлением и борьба с вредными отягощающими факторами, такими как курение, избыточная масса тела и гиподинамия, способствовали увеличению продолжительности жизни. Разумеется, назначение статинов не может быть бесконтрольным. Главный принцип терапии «poli posere» подразумевает контроль безопасности лечения, мониторинг уровня трансаминаз печени. Более подробно о назначении статинов читайте в статье к.м.н. М.В. Лебедевой и соавт. «Применение статинов в практике терапевта». В рубрике «Гастроэнтерология» хотела бы обратить ваше внимание на проблему, с которой сталкиваются все терапевты, — запоры у лиц пожилого и старческого возраста. О европейских рекомендациях по лечению хронического запора, о препаратах, которые доступны на российском рынке, читайте в статье к.м.н. А.Ю. Тыняновой и соавт. «Проблемы диагностики и терапии запоров у пациентов пожилого и старческого возраста в многопрофильном стационаре».

Желаю вам познавательного чтения.

С уважением,

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

Medical Journal

Нам 15 лет

Август 2013, № 7

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

Новости Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Из практики

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Безопасность использования ингибиторов протонной помпы/ П. Л. Щербаков	6
Проблемы диагностики и терапии запоров у пациентов пожилого и старческого возраста в многопрофильном стационаре/ А. Ю. Тынянова, М. С. Шаповалов, Ю. А. Кравчук	10
Ферментозаместительная терапия при хроническом панкреатите, возможные механизмы ее эффективности/ Л. В. Винокурова, И. Е. Трубицына, Е. А. Дубцова, М. А. Агафонов, И. С. Шулятьев	16
Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан/ Е. С. Бодрягина, Д. И. Абдулганиева, А. Х. Одинцова	21
Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения/ М. А. Ливзан, М. Ф. Осипенко, Е. А. Лялюкова	27
Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему/ С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый	32
Под стекло	42
Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества/ П. Н. Папапану	44
«Спешите медленно». Диуретики длительного действия для продолжительной терапии амбулаторных больных/ Я. А. Орлова	49
Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: значение лекарственной формы/ Н. М. Воробьева	53
Возможности препаратов с метаболической направленностью при коррекции ишемических синдромов/ А. М. Шилов, Л. В. Князева	59
Перебегающая хромота: лечебная тактика практикующего врача/ Р. Е. Калинин, Н. Д. Мжаванадзе, Р. В. Деев	65
Применение статинов в практике терапевта/ М. В. Лебедева, О. В. Сусалева, Н. В. Мальцева, И. Л. Степанова	71
Влияние жирового компонента смесей на развитие ребенка/ О. Н. Комарова	76
Результаты динамического наблюдения за пациентами с сахарным диабетом 1-го типа, находящимися на помповой инсулинотерапии/ Н. В. Болотова, О. В. Компаниец, Н. Ю. Филина, Н. В. Николаева, В. К. Поляков	80
Постнатальная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста/ С. Н. Денисова, М. Ю. Белицкая, Т. Б. Сенцова, С. В. Богданова	84
Комплексное лечение тоннельных невропатий тазового пояса при патологии поясничного отдела позвоночника/ А. Н. Барин	87
Патогенетическое и клиническое значение тизанидина в терапии анкилозирующего спондилоартрита/ В. В. Бадюкин	94
Случаи эхинококкоза (альвеококкоза) в Красноярском крае/ Н. А. Масленникова, Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина, С. Н. Масленников, Д. Л. Ложкин	99
Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Е. И. Саморукова, В. В. Ли, В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, Ю. В. Малиничева, М. В. Синкин	103
Анализ эффективности комплексной терапии больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением/ М. М. Романова, А. П. Бабкин	108
Хондропротекторная терапия (инъекционная форма хондроитина сульфата) посттравматического остеоартроза коленных суставов/ Н. В. Капустина, Т. Д. Кобракова	112
Влияние комбинированного препарата (лизиноприл и гидрохлортиазид) на состояние сосудистого русла у женщин с эстрогенодефицитом и артериальной гипертензией в позднем фертильном периоде/ М. М. Хабибулина	115
Последипломное образование	120

Врач года: Валерий Матвеевич Луфт стал победителем номинации «Лучший терапевт»

16 июня 2013 года в День медицинского работника в Москве прошла ежегодная церемония вручения Национальной премии лучшим врачам России «Призвание». Лауреатом в номинации «Лучший терапевт» был назван Валерий Матвеевич Луфт — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинического питания Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, президент Региональной Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания. Стаж научно-педагогической работы Валерия Матвеевича по специальности составляет более 30 лет, он автор и соавтор более 320 научных работ, из них 2 учебника, 5 руководств, 9 монографий, 16 учебных пособий и рекомендаций. Один из разработчиков методических рекомендаций по использованию энтерального питания в лечении хирургических и терапевтических больных (утверждены в 2006 г.).

Конкурс проходил в три этапа. На первом — кандидатуры выдвигались структурными подразделениями медицинских организаций. Затем для проведения второго этапа были сформированы конкурсные комиссии, в состав которых вошли представители региональных органов исполнительной власти, а также медицинских научных и общественных организаций. Окончательное решение на третьем, завершающем этапе принимала Центральная конкурсная комиссия. В ее состав в этом году вошли Лео Бокерия, Леонид Рошаль, Елена Малышева, Николай Дайхес, представители Государственной Думы и Совета Федерации, «Медицинской газеты», ряда медицинских общественных организаций.

«Нутритивная поддержка, или клиническое питание, как часть терапии является обязательным компонентом лечения и восстановления любой категории тяжелобольных и пострадавших пациентов, особенно перенесших объемные хирургические операции. Следует признать, что в России клиническое питание пока еще недостаточно внедрено в повседневную клиническую практику многих лечебных учреждений. Именно поэтому факт признания работы лаборатории клинического питания на государственном уровне очень важен для всего медицинского сообщества. Привлекая внимание к нашим проблемам, возможно, мы поспособствуем более активному внедрению клинического питания в российское здравоохранение», — отметил проф. В.М. Луфт.

Клиническое питание в сфере интересов ВОЗ

Проблемы питания, обуславливающие в значительной степени развитие сердечно-сосудистых, эндокринных и онкологических заболеваний, представляют серьезную проблему для всех стран мира. В связи с негативной динамикой роста заболеваемости Европейское региональное бюро ВОЗ провело первую Европейскую министерскую конференцию ВОЗ по вопросам питания и неинфекционных заболеваний.

Министры здравоохранения из 25 государств-членов Европейского региона ВОЗ собрались на конференции в Вене, посвященной проблемам питания и неинфекционных заболеваний. Наряду с вопросами по улучшению качества питания, маркетинга пищевых продуктов, питания в раннем возрасте, отдельно была выделена проблема доступности клинического питания соответствующим категориям пациентов.

В рамках дискуссии о необходимости снижения уровня нутритивной недостаточности пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, экспертам была представлена программа Школы по клиническому питанию и метаболизму Европейского общества клинического питания и метаболизма ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism). Программа профессиональной подготовки специалистов по клиническому питанию была разработана в рамках проекта «Учеба длиною в жизнь» (Life Long Learning) и имеет аккредитацию Европейского союза медицинских специалистов.

Назначение адекватного клинического питания и проведение соответствующих процедур требует постоянного совершенствования навыков специалистов. «К сожалению, не все врачи в полной мере информированы о эффективности современных технологий клинического питания. Российская национальная ассоциация парентерального и энтерального питания активно занимается образовательной работой в данном направлении. Уже несколько лет мы успешно проводим Российскую школу ESPEN по клиническому питанию для отечественных специалистов», — отметил профессор А.Е. Шестопалов, руководитель клинического отдела Российской национальной ассоциации парентерального и энтерального питания.

Мигрень: хороша для творчества, но не для жизни

Произведения изобразительного искусства конца XIX — начала XX в. нередко вводят на мысль, что их авторы страдали мигренью. Например, картины Эдварда Мунка, Винсента Ван Гона, Василия Кандинского, Пабло Пикассо, Джорджо де Кирико ярко

и точно передают зрительные эффекты, сопровождающие ее приступы. Однако то, что послужило импульсом к творчеству, серьезно мешает обычной жизни.

Мигрень — распространенная форма головной боли, которая сопровождается тошнотой, рвотой, светобоязнью, зрительными галлюцинациями. Она не является признаком другой болезни и может начаться у любого. По распространенности в мире мигрень занимает 3-е место среди всех заболеваний. Чаще всего подвержены мигрени люди 18–55 лет, то есть самого работоспособного возраста. Она преследует как женщин, так и мужчин (в соотношении 3:1). Спровоцировать приступ могут погодные факторы, алкоголь, пища, сильные запахи, пассивное курение, интенсивная работа, недосыпание. Более чем у 55% женщин мигрени связаны с менструациями.

Помимо боли, проблема мигрени заключается в том, что она сбивает человека с обычного ритма жизни. Ее приступ может длиться от 4 до 72 часов. Таким образом, два приступа в месяц — это 72 дня в год, вычеркнутых из жизни.

По статистике, до 70% пациентов не удовлетворены эффективностью обычно применяемых для лечения головной боли простых и комбинированных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Часто, пытаясь бороться с болью, они увеличивают дозу, что приводит к хронической мигрени и зависимости от лекарств.

Новой эрой в лечении приступов мигрени стало использование противомигренозных препаратов. Сегодня, по мнению ведущих специалистов Европы и России, это препараты первого выбора для купирования головной боли при мигрени. Представителем последнего поколения таких средств является элетриптан. Он действует быстро и предсказуемо, снимает боль и сопутствующие мигрени симптомы, помогает восстановить работоспособность уже в течение первого часа после приема. К тому же элетриптан предотвращает повторные приступы мигрени, и при его приеме отсутствуют побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы.

Проведенные в последние годы во Франции и США большие рандомизированные и плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали, что элетриптан обладает благоприятным фармакокинетическим профилем. Этот препарат показал эффективность даже в случаях с трудными в лечении пациентами, которые не были удовлетворены результатом применения НПВС и других средств.

Итак, оставив мигрень великим художникам, готовым жертвовать здоровьем ради новых творческих идей, всем остальным современная медицина может предложить быструю помощь в виде нового препарата, который надолго справляется с болью и восстанавливает нормальное течение жизни.



ПРЕДИЗИН®

триметазидин



*Восстанавливая
самое дорогое!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

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

Безопасность использования ингибиторов протонной помпы

П. Л. Щербаков, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ ЦНИИГ ДЗМ, Москва

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, гиперсекреция соляной кислоты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, ингибиторы протонной помпы, гипергастринемия.

Так называемые кислотозависимые заболевания включают в себя целый комплекс патологических процессов, протекающих на фоне, под воздействием или при нарушении кислотообразования в желудке. К сожалению, распространенность данных заболеваний в последнее время только увеличивается.

Кислотозависимые заболевания могут проявляться в самом разном возрасте. Такие тяжелые состояния, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), рефлюкс-эзофагит с эрозиями слизистой оболочки пищевода, встречаются отнюдь не только у взрослых и пожилых больных, но даже и у детей первого года жизни. Ошибочное мнение о том, что у детей младшего возраста соляной кислоты в желудке вырабатывается крайне мало, опроверг еще в середине 1980-х гг. А.В.Мазурин, показав, что даже у новорожденного ребенка вырабатывается достаточное количество концентрированной кислоты. Безусловно, объем и концентрацию кислоты в различных возрастах необходимо оценивать относительно объема желудка и качества пищи, съедаемой человеком, в разные периоды жизни (табл.) [1].

Избыточное количество соляной кислоты и агрессивных желудочных ферментов является мощным повреждающим фактором слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, что подтверждает постулат, выдвинутый К. Шварцем еще в 1910 г.: «Нет кислоты — нет язвы». К другим факторам агрессии можно отнести различные лекарственные препараты, *Helicobacter pylori*, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время под кислотозависимыми заболеваниями подразумевают хронические многофакторные пато-

логические процессы, требующие длительной терапии и повышающие вероятность назначения сопутствующего лечения [2]. Для нейтрализации избыточно образующейся кислоты и лечения собственно самих кислотозависимых заболеваний используют средства, препятствующие образованию кислоты в желудке или способствующие нейтрализации уже образовавшейся кислоты в просвете желудка.

В настоящее время существует три основных группы препаратов, используемых для лечения кислотозависимых состояний.

К первой из них относятся антациды. Однако использование антацидных препаратов не может радикально решить проблему. Антацидные препараты достаточно быстро нейтрализуют кислоту, находящуюся в просвете желудка. Однако препараты этой группы имеют несколько недостатков. В первую очередь — незначительная продолжительность действия. Даже самые длительно действующие препараты «работают» не более 1,5 часов. По этой причине для достижения необходимого эффекта лечение антацидами требует частого назначения больших доз препаратов. Длительное использование антацидов может привести к развитию побочных и нежелательных эффектов. Побочные эффекты применения антацидов могут проявляться банальным нарушением стула с появлением запоров или, наоборот, диареи, в зависимости от того, какие по составу антацидные препараты принимал больной — алюминий- или магнийсодержащие. Кроме того, длительное использование антацидов может привести к нарушению минерального баланса в организме с развитием алкалоза. Терапия антацидами не контролирует выработку соляной кислоты и не может использоваться как основной метод лечения кислотозависимых состояний.

К другой группе средств, используемых для лечения кислотозависимых заболеваний, относятся блокаторы

Контактная информация: pol_ochka@rambler.ru

Таблица

Кислотообразование и кислотопродукция у детей и взрослых

Возраст	Объем желудочного сока, мл/(ч × кг)	Продукция HCl	
		Мэкв/л	Мэкв/(ч × кг)
Новорожденный	3,3	8,1	0,01
3–8 дней	3,7	14,4	0,02
10–17 дней	4,0	34,4	0,12
25–32 дня	6,4	26,4	0,02
60–90 дней	13,4	34,8	0,01
Взрослый	143,2	91,2	0,19

H₂-рецепторов гистамина. Ингибирование H₂-рецепторов гистамина на поверхности париетальной клетки снижает секрецию кислоты. Однако и у этой группы лекарственных средств имеются свои недостатки. Терапевтическая эффективность обеспечивается высоким уровнем препарата в крови, что иногда требует его многократного приема [3]. При использовании блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов париетальных клеток слизистой оболочки желудка подавление желудочной секреции достигается воздействием на один тип рецепторов, при этом гиперсекреция соляной кислоты может быть обусловлена стимуляцией других рецепторов, также имеющих на поверхности клетки, — гастриновых или ацетилхолиновых [4]. Наконец, при использовании этих препаратов может развиваться толерантность к ним и появиться синдром «рикошета». Толерантность может развиваться уже через два дня после начала лечения [5], поэтому в настоящее время блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов практически не используют для лечения.

Третья группа препаратов представляет собой ингибиторы протонной помпы (ИПП). ИПП наиболее эффективны для лечения кислотозависимых заболеваний. Они значительно превосходят блокаторы H₂-рецепторов гистамина, прокинетики, цитопротекторы и плацебо по своей клинической эффективности и возможности контролировать процессы кислотоподавления. Все современные ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Это слабые основания, накапливающиеся в секреторных канальцах париетальных клеток, где при низких значениях pH они трансформируются в химически активную форму (тетрациклический сульфенамид) и необратимо связываются с H⁺/K⁺-АТФазой (протонной помпой), блокируя активный перенос ионов водорода из межклеточного пространства в выводящие канальцы желез. Ее восстановление происходит после встраивания в мембрану секреторных канальцев новых протонных помп, свободных от связи с активным метаболитом ИПП, поэтому продолжительность антисекреторного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп, то есть скоростью обновления эпителиальных клеток желудка.

ИПП, действуя на париетальную клетку, контролирует дневную, стимулированную пищей и ночную секрецию, ингибирует продукцию соляной кислоты независимо от стимула, воздействующего на рецепторы париетальных клеток, не вызывает развития синдрома «рикошета» и толерантности, быстро подавляет секрецию кислоты. Именно поэтому ИПП позволяют осуществлять 24-часовой контроль за желудочной секрецией и является основным средством для лечения кислотозависимых заболеваний.

Высокая фармакологическая безопасность ИПП обеспечивается избирательностью их накопления в организме и специфичностью взаимодействия с H⁺/K⁺-зависимой АТФазой — протонным насосом париетальной клетки желез желудка. Чем выше избирательность действия лекарственного средства, тем лучше оно переносится пациентом и тем меньшее число нежелательных реакций вызывает. После приема ИПП и их всасывания в тонкой кишке их активная часть — производное бензимидазола — путем диффузии избирательно накапливается в кислой среде

секреторных канальцев париетальной клетки. Там происходит протонирование атома азота пиридинового кольца молекулы ИПП и переход в активную форму — сульфенамид, благодаря чему становится возможным связывание с тиоловыми группами цистеина в составе протонной помпы и блокирование этого фермента. Заряженные (протонированные) формы замещенных бензимидазолов концентрируются там, где pH ниже pK, и происходит их протонирование. В живой клетке есть компартменты с кислой средой — лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы, где уровень pH составляет 4,5–5,0. При полной стимуляции париетальной клетки pH секреторного канальца достигает 0,8. Таким образом, для избирательного накопления именно в секреторном канальце pK ИПП должен быть ниже 4,5. Концентрация этих препаратов в секреторных канальцах париетальной клетки в 1000 раз превосходит их концентрацию в крови [6].

При повышении уровня внутрижелудочного pH на фоне приема (особенно длительного и в больших дозах) ИПП развивается гипергастринемия, обусловленная реакцией G-клеток. Кислотная продукция регулируется по механизму отрицательной обратной связи: при сдвиге pH в щелочную сторону происходит активизация гастрин-продуцирующих клеток и секреция гастрина, который воздействует и на париетальные клетки непосредственно, и на энтерохромаффиноподобные (ECL) клетки. Гастрин и гистамин, продуцируемый ECL-клетками, служат активизирующими стимулами для париетальных клеток — возобновляется кислотная продукция. При назначении ИПП интрагастральный pH находится под лекарственным контролем, а ответная гипергастринемия является ожидаемым эффектом [7].

Опасна ли длительная гипергастринемия на фоне применения ИПП, особенно в плане развития онкологических процессов? На этот вопрос дали ответ результаты экспериментов, проводимых на крысах при долговременном введении ИПП. Так, было показано существенное увеличение уровня гастрина и возможность возникновения карциноидных опухолей, исходящих из ECL-клеток, причем гиперплазия ECL-клеток зависит от дозы ИПП и от пола животного [8, 9]. В дальнейшем были выделены существенные различия между вероятностью развития опухолей из ECL-клеток в эксперименте на крысах и при применении ИПП у человека: различная подверженность повреждению слизистой оболочки желудка гипергастринемии (в эксперименте гипергастринемия развивается лишь при пожизненном приеме ИПП) и видовая генетическая предрасположенность ECL-клеток крыс к гиперплазии [10].

В целом, учитывая многолетний опыт использования ИПП в клинической практике, на основании многих метаанализов не было зафиксировано ни одного случая возникновения не только карциноида, но даже предстadium карциноида. Терапия лансопразолом длительностью до 4 лет, омепразолом — до 7 лет не была связана с каким-либо неопластическим или диспластическим процессом в эндокринных или неэндокринных клетках желудка.

Метаболизм практически всех существующих ингибиторов протонной помпы совершается преимущественно в печени цитохромом P450. В результате конкурентного взаимодействия ИПП и других лекарственных веществ, метаболизм которых проходит также с участием этого цитохрома, прием ИПП может влиять на печеночный метабо-

лизм некоторых лекарственных средств, изменяя их активность. ИПП могут потенциально изменять растворимость других веществ или нарушать их высвобождение из лекарственных форм с pH-зависимой растворимостью. Чем больше препаратов принимает больной, тем выше вероятность взаимодействия между ними [11]. В клинической практике лекарственное взаимодействие с участием замещенных бензимидазолов редко имеет существенное значение, однако рекомендуется тщательно наблюдать за пациентами, одновременно принимающими омепразол и фенитоин или варфарин. Возможно, что лансопризол влияет на метаболизм теофиллина через CYP1A2 [12].

Данные эпидемиологических исследований и, в частности, исследование МЭГРЕ, проведенное в России, инициированное Центральным научно-исследовательским институтом, свидетельствует, что распространенность ГЭРБ увеличивается с возрастом населения. Если у респондентов до 44 лет количественные признаки ГЭРБ выявляются в 10,8%, то после 60 лет — в 18,8%, при этом у пожилых женщин распространенность ГЭРБ достигает 24%. У больных пожилого возраста, как правило, наблюдается несколько хронических заболеваний. Так, по данным А.А. Машаровой (2008), у 59,3% пожилых больных ГЭРБ выявляется артериальная гипертензия, у 41,1% — ишемическая болезнь сердца (ИБС). А проведенное в Великобритании многоцентровое исследование показало, что из 5453 пациентов с ГЭРБ, наблюдавшихся в 360 лечебных учреждениях, у 20,1% имелась сопутствующая артериальная гипертензия, 16,8% больных страдали артритом, у 13,6% имелась ИБС, у 10% определялись хронические обструктивные заболевания легких, у 8,8% — психические расстройства [13].

Различными исследователями было проведено немало одно- и мультицентровых исследований, показавших, что люди старше 65 лет, как правило, страдают целым рядом хронических заболеваний и вынуждены принимать ежедневно от 3 до 8 различных лекарственных препаратов [14]. Недавно было обнаружено и исследуется лекарственное взаимодействие ИПП и антиагреганта клопидогреля, широко применяемого при лечении больных ИБС. По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, ее комбинация с клопидогрелем значительно снижает частоту возникновения рецидивов острого инфаркта миокарда (ОИМ). Для уменьшения риска гастроинтестинальных осложнений больным, получающим такую терапию, назначают ИПП. Поскольку клопидогрель является пролекарством, биоактивация которого опосредована изоферментами цитохрома P450, в основном CYP2C19, прием ИПП, метаболизируемых этим цитохромом, может снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогреля. В мае 2009 г. на 32-й Ежегодной конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SCAI) были представлены данные, свидетельствующие, что одновременное использование клопидогреля и ИПП значительно повышает риск возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть. Такой вывод был сделан по результатам широкомасштабного исследования, проведенного в США при анализе базы данных Medco, оценившего риск осложнений при одновременном приеме ИПП

и клопидогреля у больных, перенесших стентирование. Оказалось, что риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных, принимавших ИПП совместно с клопидогрелем (число пациентов (n) = 9862), составил 25%, в то время как у не принимавших ИПП (n = 6828) риск был ниже — 17,9% [15]. В связи с вышесказанным SCAI выпустило официальное заявление, в котором говорится о необходимости дополнительного изучения данной проблемы. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) опубликовало сообщение о возможном уменьшении эффекта клопидогреля при приеме ИПП (омепразола) и о нежелательности использования такой комбинации. В то же время в марте 2009 г. опубликовано популяционное когортное исследование типа «случай—контроль» среди жителей г. Онтарио в возрасте 66 лет и старше, которые начали прием клопидогреля после выписки из больницы после лечения ОИМ (n = 13636). Основную группу составили 734 больных, умерших или повторно госпитализированных с ОИМ в течение 90 дней после выписки из стационара. В группу контроля вошли 2057 больных, которые были соотнесены с основной по возрасту и предсказанной вероятности ранней смерти (в пределах 0,05), определяемой с помощью модели предсказания кардиального риска. Учитывался прием ИПП во время терапии клопидогрелем. В ходе первичного анализа обнаружена существенная связь повторной госпитализации по поводу ОИМ с текущим приемом ИПП (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,57). Стратифицированный анализ не выявил связи приема пантопразола с повторным ОИМ у больных, получающих клопидогрель (ОШ 1,02, 95% ДИ 0,70–1,47). Напротив, другие ИПП были ассоциированы с повышением риска повторного ОИМ в течение 90 дней после выписки на 40% (ОШ 1,40, 95% ДИ 1,10–1,77). Таким образом, у больных, принимающих клопидогрель после острого инфаркта миокарда, сопутствующий прием ИПП, ингибирующих цитохром P450 2C19 (омепразол, лансопризол или рабепразол), связан с повышенным риском повторного ОИМ. Этот эффект, не наблюдаемый при терапии пантопразолом, по-видимому, отражает нарушение метаболической биоактивации клопидогреля. До появления дальнейших данных о клиническом значении лекарственных взаимодействий с клопидогрелем сопутствующую терапию клопидогрелем и ИПП, кроме пантопразола, следует по возможности ограничить. Из всех ИПП пантопразол обладает минимальной аффинностью к ферментам CYP2C19 и CYP3A4 [16]. II фаза биотрансформации заключается в конъюгации с сульфатом и протекает в цитозоле. Потенциал участия пантопразола в лекарственных взаимодействиях ограничен по сравнению с другими ИПП [17]. В опубликованном в июле 2009 г. обзоре литературы о взаимодействии ИПП и клопидогреля (PubMed 1980 г. — январь 2009 г., материалы съезда Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) 2008 г. и научной сессии SCAI 2009 г.) отмечено, что есть достаточно данных, свидетельствующих, что омепразол имеет значимое лекарственное взаимодействие с клопидогрелем. Относительно взаимодействия с ним других ИПП требуются дальнейшие исследования. При необходимости использования ИПП у больных, принимающих клопидогрель, рекомендовано отдавать предпочтение пантопра-

золу. В проведенных в ЦНИИГ исследованиях у больных, страдающих ИБС, было отмечено, что среди больных, страдающих ГЭРБ, на фоне приема клопидогреля или варфарина в течение 1 года наблюдений повторные инфаркты отмечались только у тех, которые находились на лечении различными производными омепразола, и ни у одного при фоновой терапии ГЭРБ пантопразолом. Следует, однако, отметить, что эти данные пока еще находятся в процессе обработки и говорить о них с полной уверенностью можно будет только после полного анализа полученных данных.

Таким образом, ИПП являются проверенным, безопасным и достаточно мощным инструментом, стоящим на пути кислотозависимых заболеваний. Пожилым больным с ГЭРБ, нуждающимся в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов на фоне приема ИПП с учетом профиля лекарственного взаимодействия, предпочтение следует отдавать пантопразолу, к примеру, препарату Контролок. ■

Литература

1. Мазурин А. В. Болезни органов пищеварения у детей. М.: Медицина, 1984. 685 с.
2. Humphries T. J., Merritt G. J. Drug interactions with agents used to treat acid-related diseases // Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13 Suppl. 3: 18–26.
3. Onasanwo S. A., Singh N., Olaleye S. B., Palit G. Anti-ulcerogenic and proton pump (H⁺, K⁺ ATPase) inhibitory activity of Kolaviron from *Garcinia kola* Heckel in rodents // Indian J Exp Biol. 2011, Jun; 49 (6): 461–468.
4. Wilder-Smith C. H., Halter F., Hackiv W., Merki H. S. pH-feedback controlled infusions of ranitidine are no more effective than fixed-dose infusions in reducing gastric acidity and variability in antisecretory responses // Br. J. clin. Pharmacol. 1992, 33, 487–493.
5. Hogan W. J., Dodds W. J. Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). Gastrointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, management, 4th ed (Sleisenger M. N., Fordtran J. S. eds) W. B. Saunders, Philadelphia, 1989, pp. 594–619.
6. Modlin I. M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. Schenetztor-Verlag GmbH, Konstanz. 1998. P. 126–42.
7. Ланина Т. Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009, № 4, с. 22–28.
8. Ekman L., Hansson E., Havu N. et al. Toxicological studies on omeprazole // Scand. J. Gastroenterol. 1985. Vol. 20 (Suppl. 108). P. 53–69.
9. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion // Digestion. 1986. Vol. 35 (Suppl. 1). P. 42–55.
10. Freston J. W., Borch K., Brand S. J. et al. Effects of hypochlorhydria and hypergastrinemia on structure and function of gastrointestinal cells: a review and analysis // Dig. Dis. Sci. 1995. Vol. 40 (Suppl). 50 S–62 S.
11. Johnson A. G., Seidemann P., Day R. O. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance: an update // Int J Clin Pharmacol Ther. 1994; 32: 509–532.
12. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. М.: ОАО Изд-во «Бионика». 2002. С. 254–258.
13. Grass U. Drug interactions with proton pump inhibitors // Der Kassenarzt. 2000, 43, p. 32–39.
14. Johnson et al. // Int J Clin Pharmacol Ther 1994; 32: 509–32. Steward, Cooper. Drugs & Aging 1994; 4: 449–461.
15. Ho P. M., Maddox T. M., Wang L. et al. // JAMA. 2009. Vol. 301, № 9. P. 937–44.
16. Simon W. A. Pantoprazole: which cytochrome P450 isoenzymes are involved in its biotransformation? [abstract] // Gut. 1995; 37: A1177.
17. Radhofer-Welte S. Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprazole in man // Drugs Today. 1999; 35: 765–772.



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; эрадикация *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. Противоречивое 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. На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. Дата выпуска рекламной кампании 2013.

000 «Такэда Фармасьютикалс»
119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25,
www.takeda.com

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

Проблемы диагностики и терапии запоров у пациентов пожилого и старческого возраста в многопрофильном стационаре

А. Ю. Тынянова*, кандидат медицинских наук

М. С. Шаповалов*,¹, кандидат медицинских наук

Ю. А. Кравчук**, кандидат медицинских наук

* ФБГУЗ Клиническая больница КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Гериатрический центр передовых медицинских технологий,

** ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова МО РФ, Москва

Ключевые слова: запор, пожилые пациенты, стационар, лактулоза, прукалоприд, прокинетики, псиллиум, слабительные.

Согласно Римским критериям III, запор рассматривается как комплекс симптомов, которые появились не менее 6 месяцев назад и наблюдаются в течение последних 3 месяцев. Отмечают следующие ключевые моменты:

1. Выявляются не менее двух жалоб из нижеперечисленных:
 - натуживание по меньшей мере 25% времени дефекаций;
 - комковатый или твердый кал по меньшей мере в 25% дефекаций;
 - чувство неполной эвакуации кала по меньшей мере в 25% дефекаций;
 - ощущение аноректального препятствия/блокады по меньшей мере в 25% дефекаций;
 - необходимость помощи руками по меньшей мере в 25% дефекаций (эвакуация кала пальцами, поддержка тазового дна);
 - менее трех дефекаций в неделю.
2. Самостоятельный стул редко возможен без использования слабительных.
3. Недостаточно критериев для диагностики синдрома раздраженного кишечника [1].

Распространенность запоров среди лиц старше 60 лет составляет от 30% до 60%, достигая 80% среди пациентов с ограничением физической активности [2]. Среди лиц пожилого возраста,

зависимых от ухода, до 74% нуждаются в ежедневном приеме слабительных [3]. В нашей практике жалобы на запор редко являются основными и ведущими, чаще они сопутствуют симптомам заболевания, послужившего поводом для госпитализации. В этой связи вопросы, связанные с нарушением опорожнения кишечника, часто поднимаются при консультировании гериатром хирургических и неврологических пациентов.

Причинами запоров у пожилых зачастую являются сокращение объема потребляемой пищи и уменьшение подвижности пациента, сопутствующие заболевания, аноректальная дисфункция, побочные эффекты лекарственной терапии. Возрастные изменения толстой кишки характеризуются дегенерацией эфферентных парасимпатических нейронов наряду с сохранением функции их симпатических антагонистов, что приводит к снижению моторной активности кишечника [4]. Затруднять и усложнять диагностику нарушений опорожнения кишечника у пожилых больных в стационаре могут следующие особенности:

1. Неполное соответствие жалоб больного Римским критериям. Пациенты могут характеризовать запор как необходимость напряжения при дефекации, наличие «овечьего» кала, невозможность дефекации, когда в этом возникает потребность, либо редкую дефекацию, не соответствующую критериям по срокам и частоте. Эти и дру-

гие симптомы хотя и не являются критериями запора, однако близки к ним по концепции и, вероятно, найдут свою интерпретацию в последующих пересмотрах критериев диагностики.

2. Сложность сбора анамнеза у лиц пожилого возраста. Когнитивный дефицит у больных данной группы часто не позволяет оценить частоту и характер дефекации, а также диету в период, предшествующий госпитализации. Данный факт тем не менее требует подробного и внимательного анализа симптомов, в том числе с использованием ближайшего социального окружения пациента.

3. Диагностические сложности при разграничении первичного и вторичного запора. Инструментальные исследования для дифференциальной диагностики запоров (фиброколоноскопия, пассаж рентгеноконтрастного вещества по толстой кишке) зачастую трудно выполнимы для лиц пожилого и старческого возраста и противопоказаны при декомпенсации хронических заболеваний. Тем не менее анемия, снижение массы тела, анальное кровотечение и/или положительный анализ кала на скрытую кровь, внезапное изменение характера дефекации и выхода кала, в том числе внезапно появившийся запор у пожилого больного требуют обязательного дообследования.

4. Ограниченные материально-технические возможности стационаров. Дообследование важно в отношении пожилых больных с неустановленной

¹ Контактная информация:
m-shapovalov@rambler.ru

причиной нарушения опорожнения кишечника или неэффективностью симптоматической терапии. Однако рекомендуемые экспертами Всемирной организации гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation, WGO/OMGE) методы для диагностики запора диссинергического генеза, такие как аноректальная манометрия, радионуклидные исследования толстокишечного транзита, не внедрены повсеместно в работе стационаров России.

Подходы к лечению запоров у пожилых больных

Лечебные мероприятия в отношении обстипационного синдрома у лиц старшей возрастной группы включают диету, соблюдение водного режима, поддержание физической активности и терапию слабительными. Оценку их эффективности целесообразно проводить, также используя критерии Римского консенсуса.

Диета

Согласно мнению экспертов, пожилые пациенты нуждаются в приеме пищи с высоким содержанием пищевых волокон. Результатов в лечении удается достичь у больных, получающих не менее 30 грамм клетчатки в сутки [5]. Ограниченная способность к передвижению, финансовые проблемы и анорексия у лиц пожилого возраста приводят к снижению калорийности и объема потребляемой пищи, провоцируя развитие запоров [6]. Нарушение пережевывания пищи требует назначения механически и химически щадящего стола, что снижает двигательную активность толстой кишки. Следует добавлять в рацион пациентов продукты, богатые пищевыми волокнами, например, пищевые отруби, морскую капусту, кукурузу, овсяную, перловую, гречневую каши, сырые овощи, фрукты и сухофрукты; особенно полезны чернослив, курага, бананы, яблоки [7]. Насыщать рацион дополнительной клетчаткой необходимо постепенно, чтобы не провоцировать избыточное газообразование. Безопасной скоростью повышения содержания пищевых волокон в диете пожилого больного является 5 г в неделю [8]. Для тяжелых и ослабленных больных, по нашим наблюдениям, наиболее важен контроль за количеством съеденной пищи. Снижение способности к самостоятельному питанию требует привлечения дополнительного персонала или родственников, такая мера

может решить проблемы нарушения опорожнения кишечника до назначения лекарственных средств.

Адекватная гидратация и физические упражнения

Достаточный объем потребляемой жидкости имеет важное значение для регуляции стулообразования. При этом в ряде исследований не выявлено значимых отличий между частотой стула и объемом дополнительно принимаемой жидкости [9]. Подсчет количества выпитой и выделенной жидкости может быть затруднен снижением слуха и зрения, когнитивными нарушениями у пациента. Проблемой является ограничение объема потребляемой жидкости у больных сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Представляется оптимальным получение пожилым больным не менее 1500 мл жидкости за сутки, включая как выпитую, так и введенную внутривенно [10]. Равномерное распределение этого количества в течение дня (например, прием стакана воды после пробуждения и каждого приема пищи) делает эту задачу выполнимой.

Физическая нагрузка также препятствует констипации — у лежачих пожилых больных запор встречается в 3 раза чаще [11]. Большое значение имеет и степень мышечной активности — частота пропульсивных волн кишки прямо зависит от интенсивности нагрузки [12]. Оптимальным для пациентов без двигательных нарушений является посещение туалета 2 раза в день через 30 минут после приема пищи. Сложностью в этом способе поддержания гастрокишечного рефлекса является необходимость тужиться в пределах 5 минут, что противопоказано пожилым пациентам, перенесшим оперативные вмешательства, нарушение мозгового кровообращения, имеющим сердечно-сосудистую патологию. Хороший эффект в отношении констипации демонстрирует физическая нагрузка с привлечением специалистов лечебной физкультуры, способных адекватно рассчитать функциональные возможности больного.

Прием слабительных

К сожалению, лечение нарушений опорожнения кишечника у пожилых пациентов во многом является эмпирическим. Несмотря на необходимость использования немедикаментозных средств в лечении запоров нередко ведущим методом становится назначе-

ние слабительных. Выбор слабительного у лиц старшего возраста опирается на анамнез заболевания, наличие сопутствующей патологии, учет побочных эффектов, потенциальное лекарственное взаимодействие и стоимость лечения с учетом его вероятно пожизненного характера.

Проблемными точками такой терапии являются следующие факторы:

1. Приверженность пожилых людей «проверенным» средствам. Массовое увлечение пациентов старшего возраста препаратами сенны связано с их низкой стоимостью и эффектом «здесь и сейчас», а также ошибочным убеждением в безвредности фитопрепаратов.
2. Краткосрочность пребывания в стационаре, отсутствие связи с больным после выписки, преемственности с амбулаторно-поликлиническим звеном.
3. Низкая приверженность больных старшей возрастной группы к терапии нормализующими стул лекарственными средствами с отдаленным эффектом. К таким средствам можно отнести пре- и пробиотики или требующие длительной коррекции дозировки препараты, а также слабительные, чей эффект опирается на значительный объем выпиваемой жидкости.
4. Возможное негативное действие слабительных на течение основного заболевания.
5. Трудность отмены или замены лекарственного средства, потенциально являющегося причиной запора.
6. Способность слабительных, действующих в просвете кишки, ускорять транзит и нарушать абсорбцию лекарственных средств.

Характеристика групп средств для лечения запоров

Препараты, увеличивающие объем каловых масс

Часто применяемые препараты этой группы — лекарственные средства на основе псиллиума, задерживающие воду в просвете кишки. Псиллиум эффективен у 37% пожилых больных, характеризуется хорошей переносимостью и подходит для длительного применения [13]. Однако зависимость эффекта от объема жидкости, часто возникающее вздутие живота и диспептические явления, неудовлетворенность эффектом слабительного ограничивают применение таких средств.



Осмотические слабительные

Представителями этой группы являются лактулоза и реже используемое в России синтетическое вещество полиэтиленгликоль. Лактулоза находит широкое применение при оказании стационарной помощи пожилым пациентам. Обладает удобным с точки зрения подбора дозозависимым эффектом и безопасностью при длительном приеме, делая препарат перспективным для продолжения лечения на амбулаторном этапе. Из недостатков можно выделить часто возникающие в начале лечения тошноту, вздутие живота и метеоризм. Терапия лактулозой, по данным литературных источников, эффективна в отношении увеличения частоты стула в 47,8% случаев [14].

Смягчающие средства, клизмы

Облегчая проникновение воды в каловые массы, свечи с глицерином и клизмы с докюзатом натрия относятся к относительно слабым стимуляторам дефекации. Их использование перспективно для лежачих больных и пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Очистительные клизмы — важная «стартовая» процедура лечения нарушений опорожнения, не рекомендуемая для использования постоянно или чаще 1 раза в 3 суток. В качестве основы клизм используется вода, хорошим эффектом обладают клизмы с растительными маслами, лактулозой. Использование фосфата натрия, гипертонических

клизм у пожилых пациентов ограничено из-за возможных электролитных нарушений, местного раздражающего действия на слизистую оболочку.

Стимулирующие слабительные

Свечи с бисакодилом, пикосульфат натрия (производные дифенилметана) и препараты сенны (антрахиноны) широко используются среди лиц старшей возрастной группы. Стимуляторы дефекации — препараты выбора при необходимости безотлагательного восстановления опорожнения толстой кишки. В этой группе хотелось бы выделить пикосульфат натрия из-за возможности титрования дозировки его капельной формы. Удобство применения, ценовая доступность, хороший ответ на лечение антрахинонами нивелируются побочными эффектами в виде дегенерации сплетений мышечного слоя и присоединением синдрома «ленивой кишки». В группах пациентов, принимавших как препараты сенны, так и производных дифенилметана, статистически чаще наблюдалось развитие онкопатологии мочевыводящих путей [15]. Антрахиноны небезопасны для лиц старшего возраста из-за гиперпластического и канцерогенного действия на слизистую оболочку толстой кишки, риск заболевания нарастает пропорционально длительности приема [16]. Необходимо отметить, что в состав биологически активных добавок растительного происхожде-

ния со слабительным действием, рассматриваемых пожилыми больными как безопасная альтернатива синтетическим лекарственным средствам, обычно включены антрахиноны.

Агонисты рецепторов серотонина 4 типа

Механизм действия агонистов 5-HT₄-рецепторов серотонина основан на селективном воздействии на подтип серотониновых рецепторов толстой кишки, активация которых обеспечивает естественную перистальтику. На российском и мировом рынках группу представляет пруклоприд (Резолор), выпускаемый в дозировке 1 и 2 мг. Достоинствами препарата являются возможность достижения быстрого эффекта в день назначения, удобство приема, отсутствие привыкания. Эффект энтéricoкинетики менее зависит от объема выпитой жидкости и приема клетчатки, что крайне важно для пациентов старшей возрастной группы. Побочные эффекты в виде головной боли, диареи, боли в животе, как правило, не выражены и нивелируются в течение первых дней приема, следовательно, подобрать дозу и отследить нежелательные эффекты препарата возможно в ходе даже краткосрочной госпитализации. Лечение пруклопридом способно не только увеличивать частоту стула у пациентов, но и устранять широкий круг симптомов запора. В связи с вышесказанным препарат рекомендован при неудовлетворенности эффектом ранее применяемых слабительных (рис.).

Клинические примеры

В качестве примеров хотелось бы представить несколько случаев из практики.

Клинический пример 1. Пациентка П., 65 лет, предъявляет жалобы на боли, ограничение движений в правом коленном суставе, затрудненное опорожнение кишечника с частотой 1 раз в 3–4 дня на фоне приема слабительных (тип 1–2 по Бристольской шкале), отхождение которого всегда требует сильного напряжения, вздутие живота начиная со второго дня после дефекации, проходящее только при отхождении стула.

Больная страдает деформирующим остеоартрозом правого коленного сустава, поступила для планового эндопротезирования. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, степень артериальной гипертензии 2, риск 2 (умеренный). Ожирение I степени. Постоянно полу-

чают индапамид и периндоприл. Запоры беспокоят более 20 лет, последний год использует препараты сенны, лактулозы, свечи с бисакодилем. Отмечает ухудшение опорожнения кишечника за последний год, что связывает с ограничением подвижности на фоне прогрессирования заболевания коленного сустава.

Результаты обследования: объективно — ожирение I степени (индекс массы тела (ИМТ) 32,4 кг/м²). Общий анализ крови, мочи — без особенностей, электрокардиограмма (ЭКГ) — признаки гипертрофии левого желудочка, ритм синусовый. Биохимический анализ крови — повышение уровня холестерина. Гормоны щитовидной железы, тиреотропный гормон — в рамках референтных значений. В копрограмме — слизи нет, проба на скрытую кровь отрицательная. Физическая активность — передвигается с тростью, способность к уходу за собой сохранена.

По результатам обследования сложилось впечатление о наличии у больной первичного запора, отягощенного снижением физической активности. С учетом предстоящей на следующей день операции коррекции терапии запора не проводилось, рекомендована диета (стол 3), продолжение обычного для больной лечения (бисакодил + сенна), прием клетчатки дополнительно, поддержание водного режима. При повторной консультации через неделю после эндопротезирования — вздутие живота, наличие однократного стула только после клизмы с сохранением чувства неполной эвакуации. Назначен прукалоприд в дозе 1 мг по 1 таблетке 1 раз в день, начиная с 1-го дня приема установилась ежедневная дефекация (1–2 раза в сутки), регрессировали чувство неполной эвакуации и необхо-

димость напряжения при дефекации. При контрольном визите через 14 дней согласно дневнику — стул 3–5 типа по Бристольской шкале, ежедневный, продолжен прием прукалоприда в дозе 1 мг в сутки, к приему дополнительных слабительных и других приемов по опорожнению кишечника больная не прибегает.

Клинический пример 2. Больная Т., 84 года, поступила в клинику с жалобами на снижение памяти, нарушение сна, слабость, эмоциональную лабильность, шаткость походки, снижение массы тела, отсутствие стула до 7 суток, купируемое приемом препаратов сенны; вздутие живота, боли разлитого ноющего характера при длительном отсутствии дефекации, ощущение неполного опорожнения кишечника, учащенные ночные мочеиспускания, боли в спине, связанные с переменной положения тела; неприятные давящие ощущения в глубине голеней, беспокоящие больную в ночное время. Постоянной лекарственной терапии не получает. Из анамнеза: ухудшение состояния больная связывает с переездом из деревни на постоянное проживание в город. На протяжении последних 15 лет отмечает урежение дефекаций до 1 раза в 5 дней, всегда сопровождаемое отхождением твердого (тип 1–2 по Бристольской шкале) кала.

В ходе обследования начата терапия лактулозой с прогрессирующим увеличением дозировки на фоне строгого соблюдения водного режима (потребление не менее 1,5 литров в сутки), диетой (стол 3). Результаты обследования: объективно — дефицит массы тела (ИМТ 18 кг/м²). Физическая активность значительно снижена, способность к уходу за собой сохранена. Общий анализ крови — повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)

до 40 мм/ч, гипохромная анемия (гемоглобин 109 г/л). Биохимический анализ крови — незначительное снижение уровня белка, альбумина. Копрограмма, уровень тиреоидных гормонов, онкомаркеры — без существенных отклонений от нормы. Фиброгастроскопия: без патологии. Фиброколоноскопия — дивертикулы (3) сигмовидной, слепой кишки. Спиральная компьютерная томография (СКТ) брюшной полости, малого таза — опухоль матки размером 4 × 6 см без признаков прорастания в окружающие ткани. Дивертикул мочевого пузыря размером 1,5 × 1,5 см. Общий анализ мочи — бактериурия, лейкоцитурия. Возможными причинами развития запоров у данной пациентки являлись следующие факторы:

- диссинергизм мышц тазового дна на фоне кахексии, опухоли матки и рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей;
- сенильное нарушение моторики толстой кишки;
- психоорганический синдром, малая подвижность больной.

Проводимое лечение: анксиолитики, витамины группы В, уросептики, антагонисты NMDA-рецепторов. Несмотря на прием осмотических слабительных и диету, повышение физической активности больной, запор сохранялся. Отменена лактулоза, назначен прукалоприд в дозе 1 мг 1 раз в день. С первых суток приема отмечен положительный эффект в виде ежедневной дефекации (кал 3–5 типа по Бристольской шкале). Данный ритм дефекаций удерживался и через 1 месяц после выписки. В отношении онкозаболевания гинекологами избрана консервативная тактика лечения, больная взята под наблюдение.

Клинический пример 3. Пациентка З., 78 лет. Жалобы на невозможность отхож-

ОФОРМИ ПОДПИСКУ НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» ВО ВСЕХ ПОЧТОВЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ РОССИИ



ИНДЕКС
38300
Объединённый
каталог
«ПРЕССА РОССИИ»



ИНДЕКС
59870
Каталог агентства
«Роспечать»
«Издания органов
НТИ»



ИНДЕКС
99479
Каталог МАП
«ПОЧТА РОССИИ»

Реклама 16+

дения стула без приема лекарственных средств и механической очистки прямой кишки, слабость, недомогание, нарушение сна. Кал твердый (1–2 тип по Бристольской шкале), отхождение болезненно. Страдает нарушением дефекации более 7 лет. Регулярно прибегает к механической очистке прямой кишки рукой. Из лекарственных средств — неэффективными признает препараты лактулозы, сенны, освобождения кишечника достигает приемом натрия пикосульфата (10 капель), прием которого сопровождается развитием диареи в течение последующих суток. Водный режим поддерживает, диетические методы коррекции запоров были неэффективны. Сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизематозный тип, стадия II, среднетяжелое течение, вне обострения, дыхательная недостаточность II степени. Ишемическая болезнь сердца, безболевого ишемия миокарда. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. Хроническая сердечная недостаточность I степени, недостаточность кровообращения I степени. Мочекаменная болезнь. Конкремент левой почки, бессимптомное течение. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность II степени. Первичный (сенильный) остеопороз. Год назад перенесла перелом шейки правого бедра без смещения отломков. Постоянно получает будесонид и тиотропия бромид ингаляционно, бисопролол, периндоприл, антикоагулянт, колекальциферол и препараты кальция. Объективно: пациентка без когнитивных нарушений, со снижением способности ухода за собой (передвижение по квартире с помощью сиделки и ходунков). Результаты лабораторных и инструментальных исследований: общий анализ крови, мочи, кала, тиреотропный гормон, онкомаркеры — без значимых отклонений от нормы. Эхокардиография: без признаков декомпенсации сердечной недостаточности. Фиброколоноскопия: долихосигма, хронический геморрой, вне обострения.

Предполагаемые причины нарушения стулообразования:

- долихосигма, хронический геморрой, возрастные нарушения моторики толстой кишки;
- вынужденная полипрагмазия;
- снижение двигательной активности.

Начата терапия прукалопридом в дозе 1 мг в сутки в течение 5 дней —

отсутствие как эффекта, так и побочных явлений. Пациентка переведена на прием препарата в дозе 2 мг в сутки. С первого дня приема — установился ежедневный стул (4–6 тип по Бристольской шкале), сохранявшийся в течение месяца. В связи с продолжающимися эпизодами удаления большой кала из прямой кишки рукой и нарушением сна консультирована психотерапевтом, на фоне немедикаментозной терапии данные симптомы регрессировали.

Заключение

Таким образом, запор — это полиэтиологичное нарушение, широко распространенное среди пожилых пациентов многопрофильного стационара. Как верификация диагноза «запор», так и оценка эффективности его лечения проводится на основании Римских критериев III. Одним из ключевых моментов является дифференциальная диагностика между первичным и вторичным запором, однако в силу объективных обстоятельств установление причин констипации у лиц старшего возраста в пределах госпитализации может быть затруднено.

В качестве оптимального «стартового» препарата выбора для пациентов, сохраняющих способность ухода за собой, может быть псиллиум или лактулоза. Применение средств, размягчающих стул (глицериновые свечи, клизмы с раствором натрия), оптимально подходит для начальной терапии лежачего пациента, перенесшего острую сердечно-сосудистую катастрофу, оперативное вмешательство. Ситуации, требующие экстренной нормализации опорожнения кишки, — повод для использования клизм, свечей с бисакодилем с последующим подбором слабительных для длительного приема с обязательной консультацией хирурга. Сохранение связанных с запором жалоб несмотря на применение одного или нескольких слабительных является показанием для назначения прукалоприда (Резолора). Отсутствие эффекта на этом этапе является показанием для дообследования, уточнения причин нарушений опорожнения кишки и пересмотра диагноза. ■

Литература

1. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. 2006, Apr; 130 (5): 1377–1390.
2. Gallagher P., O'Mahony D. Constipation in old

age // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23 (6): 875–887.

3. Kinnunen O. Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home // *Aging (Milano)* 1991; 3: 161–170.
4. Camilleri M., Cowen T., Koch T.R. Enteric neurodegeneration in ageing // *Neurogastroenterol Motil*. 2008; 20: 418–429.
5. Voderholzer W.A., Schatke W., Muhlendorfer B.E. et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation // *Am J Gastroenterol*. 1997; 92 (1): 95–98.
6. Towers A.L., Burgio K.L., Locher J.L. et al. Constipation in the elderly: Influence of dietary, psychological, and physiological factors // *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42 (7): 701–706.
7. Маев И. В. Хронический запор // *Лечащий Врач*. 2001, № 7, с. 53–59.
8. Wasserman M., Francisconi C., Olden K. et al. The Latin-American consensus on chronic constipation // *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 31: 59–74.
9. Chung B.D., Parekh U., Sellin J.H. Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volunteers // *J Clin Gastroenterol*. 1999; 28: 29–32.
10. Chernoff R. Effects of age on nutrient requirements // *Clinics in Geriatric Medicine*. 1995; 11 (4): 641–651.
11. Whitehead W.E., Drinkwater D., Cheskin L.J. et al. Constipation in the Elderly Living at Home: Definition, Prevalence, and Relationship to Life Style and Health Status // *J Am Geriatr Soc*. 1989; 37: 423–429.
12. Rao S.S.C., Beatty J., Chamberlain M. et al. Effects of Acute Graded Exercise on Human Colonic Motility // *Am J Physiol*. 1999; 276: 1221–1226.
13. Voderholzer W.A., Schatke W., Muhlendorfer B.E. et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation // *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 95–98.
14. Institute of Advanced Endoscopy, Mumbai. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic constipation: result of a systematic // *J Indian Med Assoc*. 2010, Nov; 108 (11): 789–792.
15. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives // *Med Sci Monit*. 2000. Vol. 6, № 3: 618–628.
16. Toxicology study of senna (CAS No. 8013–11–4) in C57BL/6N-TAC Mice and toxicology and carcinogenesis study of senna in genetically modified C3B6.129F1/Tac-Trp53tm1Brd haploinsufficient mice (Feed Studies) // *Natl Toxicol Program Genet Modif Model Rep*. 2012, Apr; (15): 1–114.
17. Tack J., Muller-Lissner S. et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective // *Neurogastroenterol Motil*. 2011, 23, 697–710.

При информационной поддержке Янссен — фармацевтического подразделения ООО «Джонсон & Джонсон»

ВЕРШИНА ЭВОЛЮЦИИ ТЕРАПИИ ЗАПОРА



- Обеспечивает естественную перистальтику кишечника¹
- Устраняет весь комплекс симптомов запора²
- Максимальное удобство приема и дозирования³
- В рекомендациях ведущих гастроэнтерологов мира^{4, 5, 6}



**СТОЙКИЙ ЭФФЕКТ
ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ**

**Качество стула.
Качество жизни.**

1. NICE TA211 Constipation [women] — prucalopride: guidance <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13284/52078/50078.pdf> [Дата обращения: 11.03.2011]
2. Kersters R. Vanderplasse L. Dubois D. et al. Gut 2010;59 (Suppl III):A360
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Резолор
4. World Gastroenterology Organisation. Constipation: a global perspective. November 2010
5. Tack J et al. Neurogastroenterol Motil. 2011;23(8):697-710
6. Liu LW. Can J Gastroenterol. 2011;25 Suppl B:22B-28B

Ферментозаместительная терапия при хроническом панкреатите, возможные механизмы ее эффективности

Л. В. Винокурова, доктор медицинских наук

И. Е. Трубицына, доктор медицинских наук

Е. А. Дубцова, доктор медицинских наук

М. А. Агафонов

И. С. Шулятьев¹, кандидат медицинских наук

ГБУЗ ЦНИИГ ДЗМ, Москва

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, торможение панкреатической секреции, ферментные препараты.

В гастродуоденопанкреатическом комплексе существуют внутренние взаимосвязи, позволяющие существовать системе саморегуляции, синхронности, последовательности, интеграции и самоконтроля деятельности входящих в нее органов пищеварения. Определена довольно жесткая иерархия механизмов управления, благодаря которой при срыве местной системы саморегуляции автоматически включаются более высокие уровни управления и контроля, мобилизующие нейроэндокринные механизмы коррекции [1, 2].

Дуоденопанкреатический контур регуляции и саморегуляции секреции электролитов и ферментов достаточно сложен и многокомпонентен по своим механизмам, мультипараметричен по рецептируемым составляющим дуоденального химуса и продуктам ацинарной и дуктулярной секреции, особенно в управлении секрецией ферментов поджелудочной железы (ПЖ) [2]. Стимулирующие влияния на секрецию ПЖ осуществляются через блуждающий нерв путем высвобождения

ацетилхолина, дуоденального холецистокинина и секретина, нейротензина, норадреналина, оксида азота, гистамина, инсулина, которые могут также выступать в роли вазодилаторов и усиливать кровоток в железе, что играет роль в интенсивной панкреатической секреции. Ингибиторы панкреатической секреции, такие как глюкагон, соматостатин, энкефалин, кальцитонин, кальцитонин-рилизинг-пептид, желудочный ингибирующий пептид, панкреатический полипептид, пептиды У и УУ, норадреналин могут оказывать прямое и не прямое воздействие на ациноцит. Прямой эффект реализуется через специфические мембранные рецепторы, а не прямой — посредством угнетения высвобождения стимуляторов секреции и уменьшением кровотока в железе. Торможение секреции панкреатических ферментов по принципу обратной связи происходит при повышении их содержания и активности в крови и полости двенадцатиперстной кишки (ДПК). Кроме того, секреция ПЖ зависит от давления секрета в ее протоковой системе [3, 4].

Расположенные на базальной мембране рецепторы к секретину, холецистокину (ХЦК), ацетилхолину, гастрину и другим биологически

активным веществам очень специфичны и, как показали исследования, могут располагаться как во всей ПЖ, так и на определенных клетках [5–8].

Хронический панкреатит — воспалительное заболевание, при котором со временем развивается функциональная недостаточность ПЖ, обусловленная необратимыми морфологическими изменениями ее тканей [9]. На ранних этапах ХП могут формироваться выраженные морфологические изменения в ткани ПЖ при осложненном течении, что может привести к быстрому возникновению панкреатической недостаточности. Особенностью развития ХП является одновременное присутствие острого и хронического воспаления с фиброзирующими изменениями, гиперферментемия при экскреторной ферментной недостаточности (рис. 1) [10]. Значительные морфологические изменения приводят к быстрому возникновению панкреатической недостаточности, если отсутствует адекватная ферментная терапия этой группы больных.

В норме в кишечном секрете насчитывается 22 фермента, участвующих в обработке пищевых веществ. В основном это завершающая стадия переваривания пищевых веществ, начатого в желудке. В полости ДПК

¹ Контактная информация:
shuliatev@yandex.ru

происходит активация трипсиногена панкреатического сока, осуществляется переход его в трипсин. В секрете присутствуют липаза, амилаза и т. д. Весь этот комплекс кишечных ферментов необходим для участия их в адаптации пищеварительной системы в условиях меняющейся среды. Снижение выработки ферментов приводит к тому, что пищевой субстрат не расщепляется до простых соединений и не переводится в водорастворимое состояние, соответственно, не переходит во внутреннюю среду организма. Не происходит поступление их в кровь, а затем в ткани и клетки. Нарушается кругооборот веществ между кровью и пищеварительным трактом. Меняется аминокислотный состав кишечного содержимого. Пищеварительный тракт пытается обеспечить присутствие в своем содержимом недостающих компонентов. Естественно, что эти процессы возможны лишь до тех пор, пока в организме имеются запасы незаменимых материалов. Факторы, приводящие к изменению состава аминокислот в содержимом кишечника, мало изучены, но, несомненно, основную роль играет недостаток ферментов, снижение их гидролитической активности, отсюда меняется скорость гидролиза белков. Торможение конвейера обработки пищевого субстрата может приводить к парадоксальному действию — разрушению пищеварительных ферментов, усугубляя ферментную недостаточность в кишечном содержимом.

Для нормального состояния слизистой оболочки тонкой кишки и ее функций: синтетической, мембранного пищеварения, всасывания, осуществления регенерационных процессов необходимо поступление в полость кишки питательных веществ и пищеварительных соков, в составе которых должны быть активные гидролазы, которые доводят питательные вещества до уровня, когда они могут быть доставлены и утилизированы в различных жизненно важных тканях. Это предполагает постоянную «работу» пищеварительного конвейера, но он не может быть постоянным. В деятельности пищеварительного тракта хорошо выражена периодичность деятельности пищеварительного аппарата, которая находится под контролем нервных и гуморальных стимуляторов. ПС имеет активную фазу секреторной периодичности ПЖ и «фазу покоя».

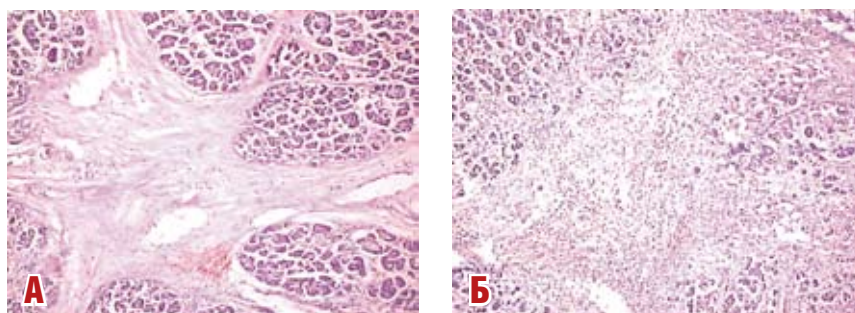


Рис. 1. Поджелудочная железа: одновременное присутствие острого и хронического воспаления в ткани (А — зрелая соединительная ткань; Б — инфильтрация лимфоцитами и нейтрофилами)

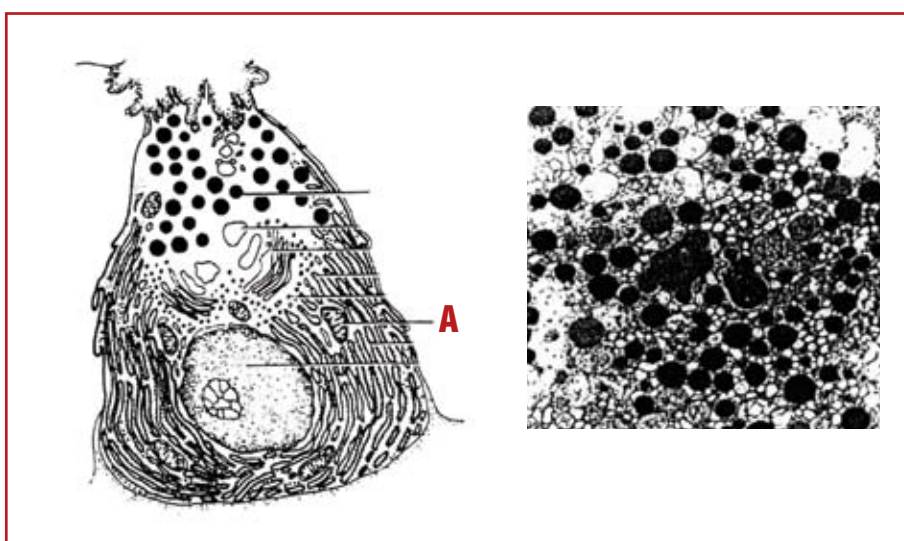


Рис. 2. Повышенное содержание зимогенных гранул в апикальной части ацинарной клетки (А — изменение свойств зимогенных гранул: слипание, повреждение мембран)

Помимо этого, секреция ферментов ПЖ регулируется по принципу отрицательной обратной связи, что способствует созданию в полости ДПК ферментативной активности в широком диапазоне.

Подавляющее большинство работ по исследованию возвратного торможения панкреатической секреции (ПС) и роли в нем ферментов секрета ПЖ выполнено с акцентом на роль в этом торможении панкреатических протеиназ и их зимогенов — трипсиногена и химотрипсиногена (рис. 2). Этот механизм необходим, чтобы предупредить внутриацинарную активацию трипсиногена [11].

Установлено, что торможение секреции обеспечивается активатором рилизинга ХЦК I-клетками дуоденальной слизистой. Это нашло подтверждение в том, что ингибитор трипсина снимает дуоденальные тормозные эффекты трипсина. Вместе

с тем трипсиноген и трипсин тормозят ПС при кислой реакции дуоденального содержимого, когда нет условий для триптического протеолиза. Торможение ПС вызывают не только трипсин, химотрипсин и их зимогены, но и α -амилаза и панкреатическая липаза. Однако сенсорный порог их эффектов с дуоденальной слизистой существенно выше, чем для трипсина. Механизм возвратного торможения ПС гидролазами — сложный процесс и не может быть объяснен только блокадой протеолиза из полости ДПК, высвобождением стимуляторов рилизинга ХЦК.

Возвратное торможение ПС можно представить так:

1. Секреция ПЖ ферментов осуществляется рефлекторно пара- и эндокринно в зависимости от pH и ферментативной активности дуоденального содержимого по принципу отрицательной обратной связи.

2. Торможение секреции ферментов производят свободные от связи с субстратами ферменты, которые должны поступить извне в достаточном количестве, т. к. «лишние» ферменты могут превратиться в субстрат. В данном случае основную роль играет лечащий врач, который может регулировать количество вводимых ферментов, оценивая действие их по положительным эффектам у больного.
3. Минимальная концентрация фермента в дуоденальном содержимом тормозит секрецию именно этого фермента — селективное торможение.
4. С увеличением концентрации фермента тормозится секреция и различных ферментов, а также гидрокарбонатов — генерализованное торможение ПС.
5. В реализации возвратного торможения ПС ведущее значение имеют вагусный, холецистокининовый и секретинный механизмы с триптической инактивацией нескольких стимуляторов релизинга ХЦК как основного стимулятора секреции панкреатических зимогенных и активных гидролаз.
6. ДПК с ее мультихемосенсорной способностью, которая резко убывает в дистальных отделах тонкой кишки. Причем рецепция разных ферментативных активностей в неодинаковой мере представлена по длине ДПК — слизистая начальной ее части наиболее реактивна к протеиназам, дистальной части — к амилазе, низкая реактивность слизистой к липазе более равномерно распределена по длине ДПК. В естественных условиях ХЦК выступает в роли паракринного стимулятора вагусных эффектов.

Ферменты и их зимогенные предшественники покидают синтезируемые их glanduloциты через апикальную часть ациноцита (рис. 2). Транспорт ферментов, относительное постоянство их содержания и активности при патологических состояниях (гипо- и гиперферментемии), значительно меняется, сохраняя необходимое количество ферментов, но необходимое их количество зависит от адаптационных возможностей в каждом конкретном случае. Зависит от состояния клеток-продуцентов соответствующих гидролаз (их ферментативный потенциал) и условий оттока из желез их секретов. От морфофунк-

ционального состояния ферментпродуцирующего и секретотранспортирующего компонентов. Спектр панкреатических ферментов меняется при их транспорте через ациноциты желез.

Кроме всего прочего, ферменты выполняют многоплановую метаболическую роль в организме. Желудочные и панкреатические гидролазы выполняют регулируемую роль в функциональной активности секреции ПЖ и желудочных желез.

На секрецию ПЖ ферментов оказывает влияние система саморегуляции, которая переплетается с механизмами дуоденопанкреатической саморегуляции. Функциональное назначение механизмов дуоденопанкреатической саморегуляции в том, что она играет информационную роль в регуляторном обеспечении соответствующего ферментного спектра панкреатического секрета составу и свойствам дуоденального химуса, срочной адаптации ПС к виду и количеству нутриентов в химусе для оптимизации тонкокишечного пищеварения. В последние годы проблема регуляторной роли сериновых протеиназ и специальных рецепторов их на мембранах клеток многих органов (протеиназоактивируемые рецепторы (ПАР)) привлекает все большее внимание. ПАР в реализации эффектов используют классический механизм G-белков и последующих вторичных мессенджеров.

Таким образом, ферментам ПЖ отводится роль гидролаз нутриентов пищи, электролиты секретов обеспечивают оптимизацию среды (рН, «текучесть»), в которой происходит гидролиз нутриентов, а в комплексе они осуществляют регуляцию пищеварительных функций как стимуляторы или ингибиторы секреторной деятельности ПЖ.

С целью исследования роли ацетилхолина, серотонина и цитокинов в прогрессировании и формировании осложнений ХП обследовано 50 больных ХП, алкогольной этиологии (48 мужчин, 2 женщины) в возрасте от 30 до 60 лет. Контрольная группа включала 15 клинически здоровых лиц. Установлено, что у больных ХП повышен уровень серотонина (5-гидрокситриптамина (5-НТ)) как натощак, так и после стандартного завтрака. У здоровых лиц после завтрака имеет место тенденция к увеличению 5-НТ в крови и достоверное повышение

уровня ацетилхолина (Ах) ($p < 0,05$). У больных после завтрака наблюдается тенденция к снижению Ах ($p > 0,05$) в сравнении с высоким исходным уровнем $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л (контроль — $0,8 \pm 0,06$ ммоль/л) и достоверное повышение 5-НТ ($p < 0,05$). У больных ХП в нашем исследовании содержание 5-НТ возросло вдвое ($0,36-0,43$ мкг/мл; контроль — $0,19 \pm 0,03$ мкг/мл), несмотря на то, что исходный уровень 5-НТ у больных уже высокий. Отчасти высокий уровень 5-НТ указывает на повышение роли 5-НТ как стимулятора секреторной активности, но, кроме того, поскольку 5-НТ является и медиатором воспаления, его высокое содержание свидетельствует о наличии воспалительной реакции, которая усиливается после пищевой стимуляции. О наличии постоянной воспалительной реакции указывает повышенный уровень провоспалительных цитокинов в период ремиссии, который не снижается до контрольных значений (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β): ремиссия — $320,5 \pm 58,0$, контроль — $37,1 \pm 7,6$; интерферон- γ (ИФ- γ): ремиссия — $214,7 \pm 35,4$, контроль — $39,0 \pm 7,2$ пг/мл).

Уменьшение экзосекреторного потенциала ПЖ ведет к напряженной секреции оставшейся функционирующей массы glanduloцитов и может быть одной из причин, усугубляющих патологию ПЖ. Из-за низкого содержания ферментов в двенадцатиперстной кишке отсутствует сигнальная, регуляторная роль гидролаз, реализующаяся по принципу отрицательной обратной связи. Полиферментные дуоденальные инстиляции дают суммированный генерализованный ингибирующий панкреатическую секрецию эффект. Восстановить регуляторные нарушения пищеварительного конвейера можно только с помощью заместительной ферментной терапии. На фоне малого количества ацинарных клеток зимогенных гранул в клетке много. При этих условиях может возникнуть внутриклеточная активация профермента и аутофагия ацинарных клеток. Возникают зоны острого воспаления, происходит «ускользание» фермента в кровь, отсюда гиперферментемия на фоне ферментной недостаточности. Адаптивная ферментемия — скорая помощь организма самому себе при хронических часто рецидивиру-

Пангрол® 10 000 панкреатин

Пангрол® 25 000 панкреатин



НОВИНКА

НОВАЯ современная капсулированная форма для лечения ферментной недостаточности

- Мини-таблетки произведены по инновационной технологии «Eurand Minitabs® Technology», благодаря которой они имеют одинаковый размер. Это обеспечивает равномерность перемешивания с пищей и оптимальную активацию ферментов.¹
- Такая форма выпуска обеспечивает одновременный пассаж мини-таблеток с химусом из желудка в 12-ти перстную кишку.²
- Липаза из мини-таблеток быстро и полно высвобождается в кишечнике (> 95% в течение 30 минут).^{3*}
- Отсутствует разница между мини-таблетками и минимикросферами в отношении гастроинтестинального транзита.⁴
- Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость.

ших заболеваниях с очагами острого воспаления [12].

Таким образом, в результате сниженного содержания ферментов в ДПК отсутствует механизм торможения секреторной активности ацинарных клеток по принципу обратной связи. Для восстановления «конвейера» пищеварительного процесса, физиологических регуляторов как секреции, так и ингибирования секреторной активности ПЖ необходим прием ферментных препаратов, что поможет восстановить физиологические секреторно-ингибирующие взаимоотношения, остановит повышенный синтез собственных ферментов, предупреждая острое воспаление ПЖ. Нельзя забывать, что в результате повышенного содержания 5-НТ и провоспалительных цитокинов создается фон, на котором возможно развитие иммунного и/или нейrogenного воспаления, непосредственных участников возникновения и поддержания болевого синдрома. Ферментативный препарат для заместительной терапии при сниженной экскреторной секреции ПЖ должен отвечать нескольким обязательным требованиям: быстрое высвобождение ферментов в тонкой кишке, без потери ферментативной активности (рН = 6,0). Отсутствие отрицательного действия на прохождение с пищей: необходимо быстро миновать привратник и «поступить» в полость ДПК. Стойкая однородность ферментов, нетоксичность и отсутствие аллергических и других побочных реакций. Препараты должны иметь разные варианты ферментативной активности, что позволит подобрать наиболее эффективную дозу препарата.

В настоящее время обсуждается эффективность капсулированных минитаблетированных препаратов панкреатина в коррекции экзокринной недостаточности ПЖ и их влияние на болевой синдром при ХП. Применение ферментов в данной лекарственной форме позволяет избежать инактивации липазы под действием кислоты и обеспечивает одновременный переход ферментов и питательных веществ из желудка в кишечника.

Врач должен подобрать оптимальную дозу конкретному больному, что позволит рассчитать продолжительность курса в зависимости от имеющегося отклонения от физиологиче-

ского пищеварительного процесса. При тяжелой степени панкреатической недостаточности у больных ХП ферментные препараты принимаются постоянно, с содержанием не менее 40 000–50 000 МЕ липазы во время обеда и ужина, половинная доза — во время завтрака и полдника. Ряд авторов предлагает назначение ферментных препаратов для поддержания адекватного нутритивного статуса со стеатореей легкой степени даже при отсутствии клинических проявлений панкреатической недостаточности [13, 14].

Проводится также коррекция недостаточности экзокринной функции ПЖ, связанной с заболеваниями (муковисцидоз, рак поджелудочной железы, состояния после резекционных операций на ПЖ), приводящими к первичному уменьшению секреторной функции ПЖ. В этих случаях пациенты, как правило, получают ферментные препараты постоянно, так как у них имеется тяжелая степень панкреатической недостаточности.

На фармакологическом рынке в России появился новый капсулированный минитаблетированный препарат — Пангрол® в двух дозировках: 10 000 ЕД липазы и 25 000 ЕД липазы. Кишечнорастворимые капсулы Пангрولا содержат минитаблетки, произведенные по инновационной технологии Eurand Minitabs® Technology, благодаря которой они имеют одинаковый размер ~2 × 2 мм. Одинаковый размер минитаблеток способствует равномерности перемешивания с пищей и оптимальной активации ферментов, обеспечивает одновременный пассаж минитаблеток с химусом из желудка в ДПК [15]. Липаза из минитаблеток быстро и полно высвобождается в кишечнике (> 95% в течение 30 минут), что имеет большое значение, так как активность препарата главным образом определяется ферментативной активностью липазы. Таким образом, препарат Пангрол® соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным ферментным лекарственным средствам. ■

Литература

1. Коротко Г. Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез. Краснодар, 2011, 143 с.

2. Коротко Г. Ф., Восканян С. Э. Механизмы формирования свойств панкреатического секрета // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003, приложение № 20. С. 16–25.
3. Коротко Г. Ф. Регуляция секреции поджелудочной железы // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 1999. Т. 9. № 4. С. 6–15.
4. Коротко Г. Ф., Восканян С. Э. Механизмы формирования свойств панкреатического секрета // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003, приложение № 20. С. 16–25.
5. Tang C., Biemond I. Lamers Cholecystokinin receptors in human pancreas and gall bladder muscle: a comparative study // Gastroenterology. 1996, 111: p. 1621–1626.
6. Saillan-Barreau C., Dufresne M., Clerc P., Sanchez D. et al. Evidence for a functional role of the cholecystokinin B gastrin receptor in the human fetal adult pancreas // Diabetes. 1999, 34: p. 390–394.
7. Tarsova N. I., Copeland T. D., Farnsworth D. W. et al. Anti-peptide antibodies specific for the gastrin-cholecystokinin-B receptor // Lett. Pept. Sci. 1995, 1: p. 221–228; 1995 — у Morrisset, 2003.
8. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2008. 512 с.
9. Martinez J., Abad-Gonzalez A., Aparicio J. R. et. al. The Spanish Pancreatic Club recommendation for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 1 (diagnosis) // Pancreatology. 2013, vol. 13, Issue 1, p. 8–17.
10. Винокурова Л. В., Трубицына И. Е., Ткаченко Е. В. Стадии развития хронического панкреатита // Терапевтический архив. 2011, № 2. С. 57–61.
11. Коротко Г. Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар, 2009, 607 с.
12. Коротко Г. Ф. Механизмы эффективности моно- и полиферментных препаратов в гастроэнтерологии // Вестник клуба панкреатологов, 2013, № 2, с. 7–9.
13. Enrique Dominguez-Munoz J. Хронический панкреатит и стойкая стеаторея: какую дозу ферментов считать оптимальной? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2011, т. 4, № 4; с. 231–237.
14. Martinez J., Abad-Gonzalez A., Aparicio J. R. et. al. The Spanish Pancreatic Club recommendation for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment) // Pancreatology. 2013, vol. 13, Issue 1, p. 18–28.
15. Kolodziejczyk M. K., Zgoda M. M. Eurand Minitabs® — the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol® 10000–25000) // Polimery w Medycynie. 2010, т. 40, № 2, p. 21–28.

Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан

Е. С. Бодрягина*, 1

Д. И. Абдулганиева*, доктор медицинских наук

А. Х. Одинцова**, кандидат медицинских наук

*ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, **ГАОУЗ РКБ МЗ РТ, Казань

Ключевые слова: заболеваемость, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, терапия.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой серьезную и актуальную проблему современной гастроэнтерологии. Заболеваемость язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) возрастает из года в год, при этом большую часть пациентов составляют люди молодого трудоспособного возраста [1]. Оптимизм внушает тот факт, что сегодня в лечении этих заболеваний достигнут значительный прогресс. Принципы первой линии терапии при ВЗК сводятся к применению лекарственных препаратов, основными из которых являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), стероиды, иммуносупрессанты, биологические агенты [2, 3]. В последнее время целями лечения является не только улучшение самочувствия больного, но и достижение и сохранение стойкой клинической и эндоскопической ремиссии.

Данные о частоте ВЗК в разных странах варьируют в широких пределах. В последние годы во всем мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости ВЗК, особенно в индустриально развитых странах [4]. В среднем ежегодно выявляют от 7 до 15 новых случаев ЯК и от 4 до 7 случаев БК на 100 000 населения [5].

Целью настоящей работы было оценить клинические и социодемографические особенности ВЗК по данным регионального регистра.

Материалы и методы исследования

В Республике Татарстан с 2006 г. формируется база пациентов с ВЗК, проживающих в городах и районах республики. Сбор данных осуществляется на основании опросника, разработанного Российской группой по изучению ВЗК. Исследование носит проспективный характер. Включение пациентов происходит как по обращаемости, так и активно, по направлению из двух городских и одного регионального гастроэнтерологических отделений.

Всем пациентам проводилось полное клиническое и эндоскопическое обследование, что позволило оценить несколько важных клинических параметров заболеваний. Тяжесть ЯК определялась нами согласно классификации Truelove & Witts [6], БК — при помощи индекса активности Best [7].

В зависимости от локализации ЯК разделялся на дистальный (в виде проктита и проктосигмоидита), левосторонний (поражение ободочной кишки до селезеночного угла), тотальный (поражение всей ободочной кишки) [1]. БК по локализации разделялась на поражения отделов толстой кишки (толстокишечное), терминального отдела подвздошной кишки (терминальный илеит), сочетания илеита и поражения толстой кишки (илеocolит), одного или нескольких поражений выше терминального отдела подвздошной кишки (тонкокишечное), вовлечение аноректальной зоны [8].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc., 2007). Данные приведены в виде средних арифметических зна-

чений с учетом стандартной ошибки среднего. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В исследование было включено 502 пациента с ВЗК, при этом 278 (55,3%) больных ЯК, 224 (44,7%) — БК, соотношение ЯК/БК составило 1,2:1. Большинство пациентов проживало в городах — 322 (64,1%), число сельских жителей — 180 (35,9%), соотношение город/село — 1,8:1. Таким образом, выявлено преобладание среди пациентов жителей индустриально развитых населенных пунктов, что является характерным для ВЗК.

По полу пациенты распределились следующим образом: мужчины — 268 (53,4%), женщины — 234 (46,6%) (табл. 1).

Средний возраст для пациентов с ЯК составил $33,7 \pm 13,8$ года, с БК — $34,1 \pm 14,1$ года. При распределении пациентов по возрасту начала заболевания ВЗК был выявлен, что чаще всего возраст больных составил от 20 до 39 лет (рис. 1). При этом встречаемость ЯК и БК в различных возрастных группах была близкой.

Нами оценивалось среднее время продолжительности ВЗК до постановки диагноза. Оно составило в среднем при ВЗК $1,7 \pm 0,2$ года. При разделении пациентов в зависимости от нозологии было выявлено, что диагноз в случае БК устанавливался дольше (от нескольких дней до 29 лет, в среднем за $2,5 \pm 0,3$ года), чем при ЯК — за $1,3 \pm 0,2$ года (от нескольких дней до 24 лет).

Клинические симптомы ЯК и БК представлены на рис. 2. Наиболее

¹ Контактная информация: snezenka@rambler.ru

Таблица 1

Распределение пациентов с ВЗК по полу и возрасту						
Возраст, годы	Количество пациентов с ВЗК	% случаев ВЗК	Количество пациентов с ЯК	% случаев ЯК	Количество пациентов с БК	% случаев БК
Мужчины:						
< 20	47	17,5	17	11,6	30	24,8
20–29	68	25,4	37	25,2	31	25,6
30–39	58	21,6	33	22,4	25	20,7
40–49	45	16,8	31	21,1	14	11,6
50–59	27	10,1	15	10,2	12	9,8
60–69	18	6,7	11	7,5	7	5,8
70–79	5	1,9	3	2,0	2	1,7
Всего мужчин	268	100	147	100	121	100
Женщины:						
< 20	24	10,3	9	6,9	15	14,6
20–29	74	31,6	45	34,3	29	28,2
30–39	70	29,8	42	32,1	28	27,2
40–49	37	15,8	21	16,0	16	15,4
50–59	17	7,3	8	6,1	9	8,7
60–69	10	4,3	5	3,8	5	4,9
70–79	2	0,9	1	0,8	1	1,0
Всего женщин	234	100	131	100	103	100
Всего:						
< 20	71	13,9	26	9,3	45	20,1
20–29	142	28,4	82	29,5	60	26,8
30–39	128	25,5	75	27,0	53	23,7
40–49	82	16,3	52	18,7	30	13,3
50–59	44	8,9	23	8,3	21	9,4
60–69	28	5,6	16	5,8	12	5,4
70–79	7	1,4	4	1,4	3	1,3
Всего	502	100	278	100	224	100

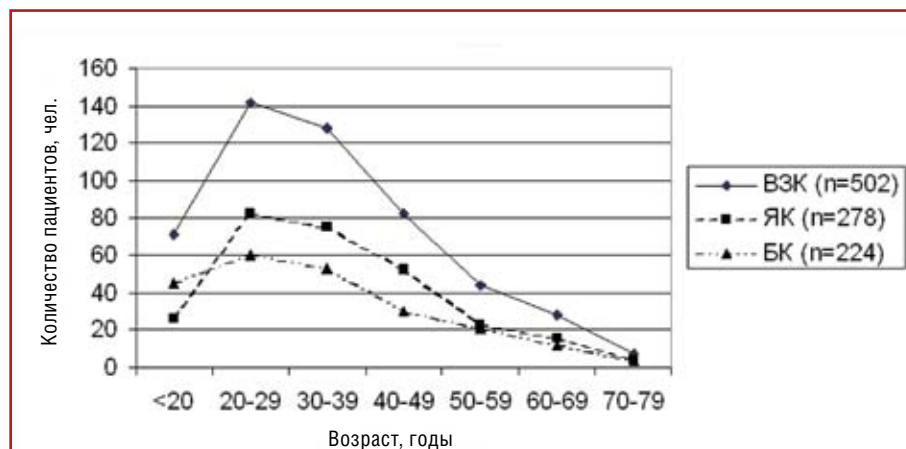


Рис. 1. Возрастное распределение пациентов с ВЗК (n — число пациентов)

частыми проявлениями были диарея (70%), боль в животе (68%), выделение крови из прямой кишки (47%), лихорадка (47%). Причем диарея и прямокишечное кровотечение чаще встречались у пациентов с ЯК (82% и 61% соответственно), а боли в животе — у пациентов с БК (79%). Кроме того, отличительной особенностью БК являлось наличие у части пациентов (4%) запорного синдрома.

Выделение такого параметра, как локализация, важно для правильной

клинической интерпретации и, соответственно, разработки индивидуальной программы ведения конкретного пациента. В случае БК локализация поражения играет более существенную роль, поскольку поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта обеспечивает особенности клинической картины заболевания.

При оценке локализации процесса почти половину всех случаев ЯК составил левосторонний колит, при БК самыми распространенными являлись

терминальный илеит и поражение толстой кишки (табл. 2).

При оценке тяжести ВЗК было выявлено, что пациенты со средним и тяжелым течением заболевания составляют большинство при обеих нозологиях ($p = 0,2$) (табл. 3).

В клинической картине ВЗК большое место занимают различные внекишечные проявления. В ряде случаев эти симптомы могут предшествовать кишечной симптоматике. Системные проявления ВЗК могут быть связаны не только с активностью заболевания, но и с длительностью анамнеза и развитием синдрома мальабсорбции.

В изучаемой нами группе пациентов внекишечные проявления ВЗК наблюдались в 231 (46%) случае (рис. 3). У части пациентов имелось сочетание двух и более системных проявлений заболевания. Наиболее часто встречались остеопороз/остеопения (26%), артрозы/артропатии (21%), а также их сочетания с другими внекишечными проявлениями.

Из 502 пациентов у 90 (17,9%) наблюдались различные осложнения ВЗК. Самыми распространенными были кишечное кровотечение — 20 (22,6%) случаев, свищи — 13 (14,4%), стеноз — 12 (13,3%), кишечная непроходи-

мость — 10 (9%). В некоторых случаях наблюдалось сочетание нескольких осложнений (рис. 4).

Клинические особенности ВЗК обуславливают довольно высокий процент инвалидизации пациентов — 140 (27,9%) человек, из них ЯК — 81 (57,8%), БК — 59 (42,2%). Пациенты с ЯК имели I группу инвалидности в 2 (2,5%) случаях, II группу — в 38 (46,9%), III — в 41 (50,6%) случаях. Инвалидность среди пациентов с БК распределялась следующим образом: I группа — 1 (1,7%), II группа — 25 (42,4%), III группа — 33 (55,9%) пациента.

Терапевтический подход к ведению ВЗК определялся характером течения ВЗК. В зависимости от этого основными применяемыми препаратами были 5-АСК, стероиды (преднизолон, гидрокортизон, будесонид), иммунодепрессанты (азатиоприн, метотрексат), биологическая терапия (инфликсимаб, цертолизумаб), а также сочетания этих препаратов. У части пациентов было проведено хирургическое лечение (табл. 4).

Основными двумя разновидностями 5-АСК являются препараты, непосредственно высвобождающие 5-АСК (месалазин), и препараты, в которых 5-АСК образуется в процессе расщепления действующего вещества уже в кишечнике (сульфасалазин). Как показали исследования, терапевтический эффект 5-АСК обусловлен исключительно месалазином [9], а наличие в составе сульфасалазина вещества сульфопиридина как переносчика месалазина является причиной появления побочных эффектов [10], частота которых значительно ниже при использовании препаратов месалазина.

Другим важным аспектом при выборе 5-АСК является характеристика фармакокинетических свойств различных препаратов. Выбор той или иной формы препарата обусловлен нозологией и локализацией воспалительного процесса в соответствии с профилем высвобождения действующего вещества в различных отделах кишечника (рис. 5) [2, 3, 11, 12].

В случаях тонкокишечной формы БК оправдано использование препаратов 5-АСК с началом высвобождения в проксимальных отделах тонкого кишечника. При поражении дистального отдела тонкой кишки и толстого кишечника оптимальным является применение пероральных форм препарата месалазина — препарата Салофальк, действующее вещество

Таблица 2

Локализация процесса при ЯК и БК

Локализация процесса	Количество пациентов, чел. (% случаев)
Язвенный колит:	
Дистальный	69 (24,8)
Левосторонний	128 (46,0)
Тотальный	81 (29,2)
Болезнь Крона:	
Толстокишечная	61 (27,2)
Тонкокишечная	7 (3,1)
Терминальный илеит	89 (39,7)
Аноректальная зона	16 (7,2)
Илеоколит	40 (17,9)
Сочетанное поражение	11 (4,9)

Таблица 3

Распределение пациентов с ВЗК в зависимости от тяжести течения заболевания

Нозология	Кол-во больных, чел. (%)		
	Легкое течение заболевания	Средняя тяжесть течения заболевания	Тяжелое течение заболевания
ЯК	53 (19,1)	167 (60,1)	58 (20,8)
БК	58 (25,9)	111 (49,6)	55 (24,5)
Всего	111 (22,1)	278 (55,4)	113 (22,5)

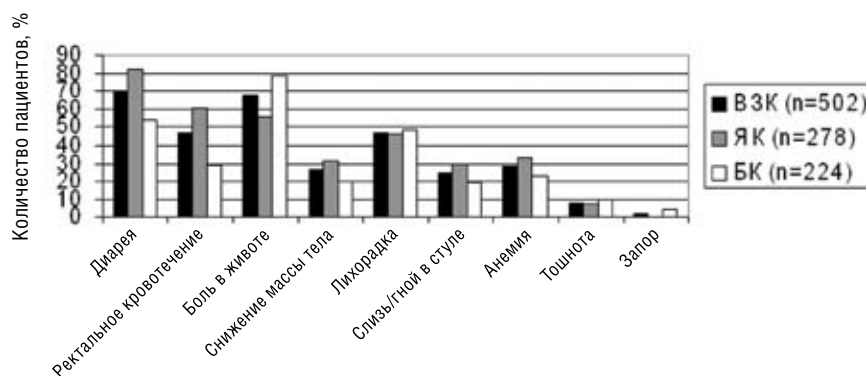


Рис. 2. Симптомы обострений ВЗК (n — число пациентов)

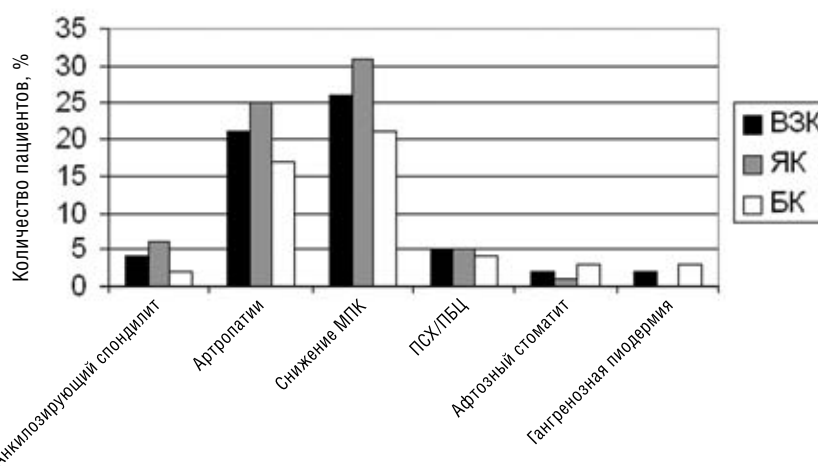


Рис. 3. Частота внекишечных проявлений ВЗК

Терапия пациентов с ВЗК

Проведенное лечение	Кол-во пациентов, чел. (%)		
	ВЗК (n = 502)	ЯК (n = 272)	БК (n = 224)
5-АСК	132 (26,3%)	58 (21,2%)	68 (30,6%)
Стероиды	101 (20,2%)	70 (25,7%)	42 (18,8%)
Сочетание 5-АСК и стероидов	170 (33,9%)	130 (47,8%)	40 (17,9%)
Иммунодепрессанты (в том числе в сочетании с другими препаратами)	160 (31,9%)	60 (21,6%)	100 (44,6%)
Биологическая терапия (в том числе в сочетании с другими препаратами)	24 (4,8%)	15 (5,5%)	9 (4,0%)
Хирургическое лечение	52 (10,3%)	16 (5,9%)	36 (16,1%)

Примечание: n — число пациентов.

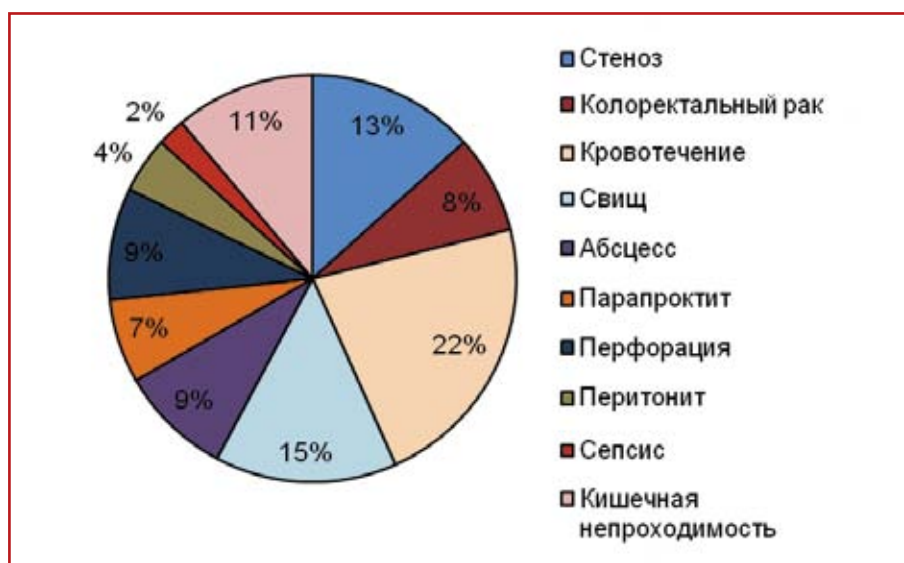


Рис. 4. Осложнения ВЗК, % случаев

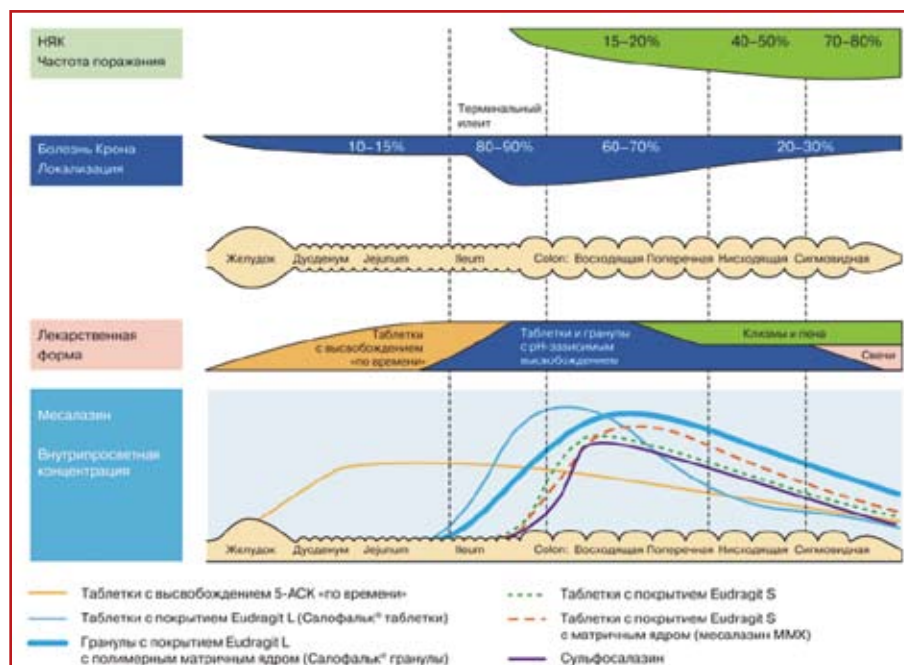


Рис. 5. Высвобождение и эффективность разных форм 5-АСК в кишечнике

которого начинает высвобождаться лишь непосредственно в терминальном отделе подвздошной кишки, сохраняя при этом эффективность и в толстом кишечнике, что позволяет использовать Салофальк при лечении тотального язвенного колита, терминального илеита и илеоколита при БК. Также важным преимуществом является наличие ректальной формы препарата Салофальк — свечей, клизм и пены. Это позволяет доставить действующее вещество непосредственно в очаг поражения при дистальном ЯК и БК прямой кишки, где эффективность пероральных препаратов 5-АСК значительно снижена либо вообще отсутствует [13].

При ведении пациентов с ВЗК препарат Салофальк применялся нами довольно широко. Из 302 пациентов ВЗК, принимавших 5-АСК, на терапии Салофальком находились 225 (74,5%) больных: ЯК — 136 (72,3%), БК — 89 (82,4%). При обострении ЯК и БК препарат назначался в дозе 3–4 г/сутки.

В нашем распоряжении имелись различные формы Салофалька — таблетки, гранулы, свечи и клизмы (рис. 6).

В случаях дистального поражения толстого кишечника — язвенный проктит/проктосигмоидит, БК прямой кишки — использовались свечи (1 г/сутки) либо клизмы (2 г/сутки) Салофальк. В некоторых случаях проктосигмоидита применялась комбинация из местных и пероральных форм препарата; учитывая более высокую эффективность гранул по сравнению с таблетками в терапии дистальных форм колита [14], предпочтение отдавалось гранулам. Терапия левостороннего ЯК состояла в основном из комбинации клизмы (2 г/сутки) и таблеток либо гранул Салофалька (в дозе 2–3 г/сутки). При тотальном ЯК,

Месалазин
Салофальк®

Индивидуальный подбор
терапии при НЯК и болезни Крона



Эффективность и безопасность, проверенная временем



Гранулы
500 мг и 1000 мг



Таблетки
250 мг и 500 мг



Свечи
250 мг и 500 мг



Клизмы
2 г/30 мл и 4 г/60 мл



Ректальная
пена 1 г

- Первая линия терапии при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона
- Высокая эффективность в индукции и поддержании ремиссии
- Профилактика колоректального рака
- Лекарственные формы для любой локализации заболевания



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>

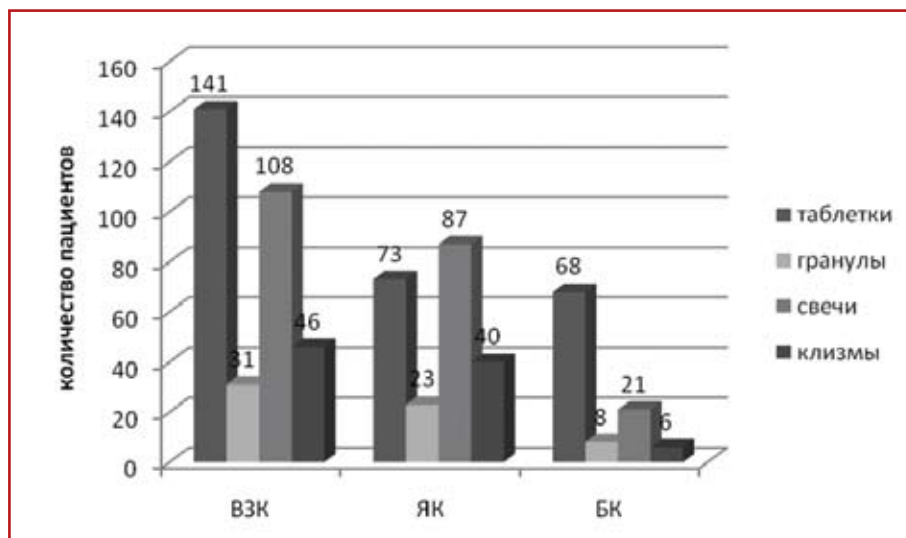


Рис. 6. Лекарственные формы Салофалька, применяемые в терапии ВЗК

терминальном илеите и илеоколите при БК также применялись таблетки и гранулы Салофалька (3–4 г/сутки). Для ускорения наступления ремиссии в ряде случаев к пероральному препарату добавлялось местное лечение клизмами либо свечами. Следует добавить, что пациенты, имевшие опыт применения как таблеток, так и гранул Салофалька, отмечали большее удобство однократного приема суточной дозы препарата при использовании гранул, что несомненно повышало приверженность пациентов к лечению.

После достижения ремиссии для профилактики обострений пациенты продолжали длительный прием препарата в дозе преимущественно 1,5 г/сутки. Продолжительность ремиссии при этом составила в среднем $1,1 \pm 0,3$ года. При ЯК необходимость длительного приема Салофалька объяснялась также профилактикой колоректального рака.

Обсуждение

На основании проанализированных нами данных о социодемографических и клинических особенностях ВЗК можно выделить несколько ключевых моментов. По данным нашего центра частота заболеваемости БК практически приближается к ЯК, что соответствует мировой тенденции. В последние десятилетия соотношение частоты ЯК и БК изменилось в сторону увеличения количества пациентов с БК [5, 15, 16]. Преобладают пациенты с ВЗК, проживающие в индустриально развитых районах (городские жители), что является характерным для данной нозологии. Отличительной осо-

бенностью является один пик заболеваемости как при ЯК, так и при БК — 20–40 лет. Время продолжительности заболевания до постановки диагноза составило более года для ЯК и более двух лет для БК. По данным мировых центров время постановки диагноза колеблется от нескольких месяцев [17] до нескольких лет [18, 19]; при этом отмечается более продолжительное время до постановки диагноза у пациентов с БК по сравнению с ЯК. Имеется высокая частота внекишечных проявлений ВЗК, что в определенной степени может быть объяснено длительным временем до установления диагноза и начала лечения. В терапии ВЗК активно используются иммунодепрессанты; основным препаратом 5-АСК является месалазин (Салофальк); возросло количество пациентов, находящихся на биологической терапии. ■

Литература

- Ивашкин В. Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с. (Серия «Национальные руководства»).
- Dignass A. et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012. 99 p.
- Gert Van Assche et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Elsevier B.V., 2010. 96 p.
- Kumar P. Clinical Medicine/edited by P. Kumar, M. Clark. Sixth edition. Elsevier Ltd., 2005. 1508 p.
- Никулина И. В. и др. Оценка клинико-

эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997. № 2. С. 67–71.

- Truelove S. C., Witts L. J. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial // *British Medical Journal*. 1955. P. 1041–1048.
- Best W. R., Beckett J. M., Singleton J. W. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study // *Gastroenterol*. 1976. P. 439–444.
- Белоусова Е. А. и др. Болезнь Крона: клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2009. 18 с.
- Khan A., Piris J., Truelove S. C. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine // *Lancet*. 1977. № 2. P. 892–895.
- Singleton J. W. et al. National cooperative Chron's disease study: adverse reactions to study drugs // *Gastroenterology*. 1979. P. 870–882.
- Ford A. C. et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol*. 2011. № 4. P. 617–29.
- Ford A. C. et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol*. 2012. № 2. P. 167–76.
- Marshall J. K. et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis (review) // *The Cochrane library*. 2010. Issue 1.
- Gibson P. et al. A combined delayed and extended release formulation of mesalamine demonstrates better clinical outcome in distal, active ulcerative colitis than a solely delayed release formulation // *Gut*. 2009. № 58 (Suppl. 2). A325-P1092.
- Ghosh S., Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patients survey // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2007. № 1. P. 10–20.
- Jelsness-Jorgensen L.-P. et al. Chronic fatigue is associated with impaired health-related quality of life in inflammatory bowel disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2011. № 33. P. 106–114.
- Воробьев Г. И., Халиф И. Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. 422 с.
- Burgmann T. et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis — how much is irritable bowel syndrome? // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006. № 5. P. 614.
- Pimentel M. et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis // *Am J Gastroenterol*. 2000. № 12. P. 3458.

Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения

М. А. Ливзан*, доктор медицинских наук, профессор

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

Е. А. Лялюкова*, ¹, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

** ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, побочные эффекты, поражение желудочно-кишечного тракта, факторы риска, тактика ведения пациентов, ингибиторы протонной помпы.

Благодаря широкому спектру показаний нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) стали популярным классом лекарственных средств и на сегодняшний день являются лидерами по продажам в аптечной сети.

По данным проведенного в Европе опроса НПВП назначают 82% врачей общей практики и 84% ревматологов. В России в 2007 г. было продано 105,8 млн упаковок НПВП [1]. Самостоятельное потребление НПВП пациентами в 7 раз превышает объем врачебных назначений [1]. С учетом масштаба применения НПВП, вопросы их эффективного использования и безопасности данной терапии чрезвычайно актуальны.

Сравнительная характеристика нестероидных противовоспалительных препаратов

Класс НПВП представлен примерно 20 различными по химической структуре препаратами: производными салициловой, индоловой, гетероарилуксусной, эноликовой и других кислот, имеющими общие фармакологические эффекты. Основным механизмом фармакологического действия всех НПВП заключается в блокаде фермента циклооксигеназы (ЦОГ), регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простациклин (ПГ_{I2}) и тромбоксан A₂ (TxA₂). Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности данного класса препаратов (рис.).

Применение НПВП в клинической практике

В клинической практике НПВП применяются в ряде ситуаций [1–3].

1. Ургентное обезбоживание и купирование лихорадки при:
 - головных болях;
 - почечной и билиарной коликах;
 - дисменорее;



Рис. Циклооксигеназы и механизм действия НПВП

- лихорадочных состояниях, связанных с инфекционными и онкологическими заболеваниями.
- 2. Комплексное анестезиологическое пособие.
- 3. Купирование боли при заболеваниях опорно-двигательной системы.

Перспективно использование НПВП в практике онкологов. Эффективность НПВП в профилактике развития и рецидивов злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) хорошо обоснована теоретически и подтверждена данными эпидемиологических и когортных наблюдательных исследований. Длительное применение НПВП (сулиндак, целекоксиб) позволяет снизить темпы прогрессирования заболевания при семейном аденоматозном полипозе и уменьшить риск рецидивов спорадических аденоматозных полипов толстой кишки. НПВП являются эффективным средством для купирования хронической боли у онкологических больных. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности НПВП в качестве дополнительного компонента традиционной химиотерапии.

Таблица 1

Классификация НПВП по селективности в отношении ЦОГ

Селективность	Препараты
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Диклофенак, вольтарен, пироксикам, напроксен, ацеклофенак и др.
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Аспирин

Побочные эффекты применения НПВП

Терапевтические эффекты, обусловленные ингибированием различного типа ЦОГ (табл. 1), сопряжены с развитием ряда побочных эффектов.

Подавление активности ЦОГ-1 ассоциируется с высокой частотой поражения ЖКТ. Подавление ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ I₂-клетками сосудистого эндотелия при отсутствии влияния на контролируемый ЦОГ-1 синтез ТхА₂-тромбоцитами на фоне применения селективных НПВП обуславливает высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. Помимо этого регистрируются и другие класс-специфические побочные эффекты (табл. 2).

Патология органов пищеварения, ассоциированная с приемом НПВП

Прием НПВП, в первую очередь неселективных в отношении ЦОГ-1, ассоциируется с широким спектром поражения органов пищеварения, от функциональных нарушений до тяжелой органической патологии, способной привести

к летальному исходу. Прием селективных НПВП, напротив, сопряжен с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Возможно поражение любого отдела ЖКТ — от полости рта до прямой кишки. Различные желудочно-кишечные симптомы (изжога, тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии, гастралгии) испытывают от 10% до 40% больных, при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) гастропатии (эрозии, язвы) регистрируется у 15–30% обследованных, тяжелые осложнения в виде прободений, перфораций, кровотечений — у 0,5–3%, поражение тонкой, толстой кишки, печени отмечается у 1–5% пациентов, принимающих НПВП.

Особенностью НПВП-ассоциированных язв являются следующие характеристики:

- острое повреждение слизистой;
- множественность изъязвлений;
- нетипичная локализация (локализация в желудке);
- «стертость» клинической картины;
- частые осложнения (кровотечения).

Риск желудочно-кишечных кровотечений становится максимальным при приеме большинства НПВП к 84-му дню лечения, а для индометацина — в течение первых 7 дней (Т. Lee, 2007).

Негативное влияние на ЖКТ не ограничивается только верхними отделами. В последние годы все большее внимание уделяется проблеме лекарственного поражения тонкой кишки, прежде всего т. н. НПВП-энтеропатии. Эта патология характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом

Таблица 2

Частота развития побочных эффектов при применении НПВП (Каратеев А. Е. с соавт., 2009)

Побочный эффект	Частота развития, %	Комментарии
Желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии, гастралгии	10–40	Наиболее частая причина прерывания лечения в первые месяцы терапии. Примерно у 50% больных с желудочно-кишечными кровотечениями субъективные жалобы отсутствуют
Поражение слизистой оболочки ЖКТ: геморрагии, эрозии, язвы	15–30	
Осложнения: прободение, перфорация, кровотечение	0,5–3	
Поражение тонкой и толстой кишки	1–5	Возможная причина анемии
Поражение печени: бессимптомное повышение печеночных ферментов	1–5	Описано для всех НПВП, однако чаще возникает на фоне сулиндака, диклофенака, ибупрофена
клинически выраженная патология	0,01	
Поражение пищевода	1–3	
Почечные: бессимптомное снижение клубочковой фильтрации	1–5	Характерно для всех НПВП, включая селективные
сосочковый некроз	< 1	
интерстициальный нефрит	< 1	
Сердечно-сосудистые: риск тромбозов, декомпенсация сердечной недостаточности, повышение АД	1–5	Характерно для всех НПВП
Неврологические: головные боли	1–5	Наиболее часто возникают при приеме индометацина
асептический менингит	< 1	Характерно для ибупрофена, кетопрофена, напроксена
Кожные: зуд, кожная сыпь	< 1	
Гематологические: агранулоцитоз	< 1	Наиболее часто возникает при приеме метамизола и фенилбутазона, очень редко — индометацина
Гиперчувствительность	< 1	Бронхиальная астма, крапивница, пневмонит (наиболее часто развиваются при использовании ацетилсалициловой кислоты)
Другие: ототоксичность	< 1	Наиболее часто при приеме ацетилсалициловой кислоты
бесплодие у женщин	< 1	Наиболее часто при приеме фенилбутазона
стоматит	< 1	
сиалоденит	< 1	
кардит	< 1	
васкулит	< 1	
панкреатит	< 1	
сульфонамидная аллергия	< 1	При приеме целекоксиба и, возможно, нимесулида
бронхоспазм	< 1	При приеме селективных — реже
острая задержка мочи	?	2-кратное увеличение риска у мужчин

эритроцитов, приводящей к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии, а также повреждению слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений — кровотечения и перфорации, появлением циркулярных стриктур и нарушением проходимости ЖКТ.

Бессимптомное повышение трансаминаз отмечается у 1–5% больных, регулярно принимающих НПВП, серьезные гепатотоксические реакции отмечаются в 1 случае на 10000 больных, регулярно принимающих НПВП (U.Boelsterli и соавт., 2002; A.Walker, 1997). Патогенез этой патологии неизвестен. Определенную роль могут играть: поражение митохондрий гепатоцитов, как результат блокады ферментных систем цикла Кребса и разобщения окислительного фосфорилирования, блокада фосфодиэстеразы, нарушение экскреции желчи вследствие образования комплексов с желчными кислотами и энтерогепатической рециркуляции НПВП, иммуногенетические нарушения и др. Поражение печени — редкая, но потенциально угрожающая жизни патология, связанная с приемом НПВП, имеющая характер метаболической или иммунологической идиосинкразии.

Методы лабораторной и инструментальной диагностики патологии ЖКТ

Основными методами диагностики поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта является ЭГДС, которую в группах риска необходимо провести в первый месяц от начала лечения. Вспомогательное значение может иметь исследование кала на скрытую кровь чувствительным методом.

Проведение диагностических мероприятий для выявления патологии тонкой кишки показано больным, регулярно принимающим НПВП, в случае наличия у них клинических симптомов (диарея, метеоризм, абдоминальная боль), признаков кишечного кровотечения или железодефицитной анемии, гипоальбуминемии. Для диагностики поражения слизистой тонкой кишки используют эндоскопические методы, позволяющие визуализировать тощую и подвздошную кишку — энтероскопию, для диагностики стриктур — энтерографию с контрастным веществом, для диагностики воспаления — кал на кальпротектин. Обязательным является исследование кала на скрытую кровь высокочувствительными методами (иммунохимический метод или тест на трансферрин и гемоглобин в кале).

С целью диагностики гетатотоксических реакций необходимо мониторинг биохимических показателей печени (табл. 3).

Тактика ведения пациентов, получающих НПВП

- При ведении пациентов, получающих НПВП, необходимо:
- оценить факторы риска со стороны органов пищеварения и риск кардиоваскулярных осложнений у пациента до терапии (табл. 3);
 - оценить наличие хронических заболеваний;
 - кожные реакции на НПВП в анамнезе;
 - при наличии у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний назначение НПВП следует согласовать с врачами соответствующих специальностей;
 - до лечения необходимы исследования: ЭГДС, общий анализ крови, определение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, креатинина крови;
 - лечение следует начинать с наименее токсичных препаратов;
 - использование минимально необходимой дозы;
 - желателно избегать полипрагмазии;
 - необходимо динамическое наблюдение за пациентами, получающими НПВП.

Таблица 3

Факторы риска гастропатий и кардиоваскулярных осложнений на фоне приема НПВП (Каратеев А. Е. с соавт., 2009)

Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные катастрофы
Умеренный	Возраст старше 65 лет при отсутствии иных факторов риска Язвенный анамнез Прием глюкокортикостероидов Курение и прием алкоголя Инфицированность <i>H. pylori</i>	Компенсированная лечением артериальной гипертензии (АГ) Наличие традиционных факторов риска при отсутствии клинических или инструментальных признаков ишемической болезни сердца (ИБС)
Высокий	Язвенный анамнез Прием ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов и других препаратов, влияющих на свертываемость крови	Некомпенсированная АГ и признаки сердечной недостаточности, стабильная и неосложненная ИБС Нестабильная стенокардия
Максимальный	Желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язвы, часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) Комбинация двух факторов риска и более	ИБС + перенесенный инфаркт миокарда или операции (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт

При наличии факторов риска необходимо проведение соответствующей профилактики. При риске ЖКТ-осложнений назначаются ингибиторы протонной помпы, при кардиоваскулярном риске — низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Динамическое наблюдение за пациентами с различной степенью риска гастропатий [1]

1. Степень риска гастропатий отсутствует.

Если факторов риска нет, но длительность приема НПВП составляет более 4 недель, следует назначить селективные НПВП + ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Контроль за нежелательными эффектами. Необходимые исследования: общий анализ крови (ОАК), определение уровней АЛТ, АСТ, креатинина; контроль артериального давления (АД) — перед лечением, через 3 недели от начала лечения, затем 1 раз в 3 месяца при непрерывном приеме в средних и высоких дозах; оценка субъективных жалоб (со стороны ЖКТ, отеки и т.д.) при каждом визите. При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести эндоскопическое исследование (ЭГДС, колоноскопия, капсульная эндоскопия), кал на скрытую кровь чувствительным методом, кал на кальпротектин.

Лечебная тактика. Возможно назначение неселективных НПВП: ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен (2-я линия: индометацин, пироксикам, напроксен) или могут быть назначены селективные НПВП.

В группах риска применение ИПП должно продолжаться на протяжении всего курса лечения НПВП или низкими дозами Аспирина.

2. Риск умеренный.

Имеется 1 фактор риска (пожилой возраст без дополнительных факторов риска (нет тяжелой сопутствующей патологии), или прием кортикостероидов, или курение и прием алкоголя, или инфицированность *H. pylori*, или диспепсия в анамнезе).

Контроль за нежелательными эффектами. Необходимые исследования: ОАК, определение уровней АЛТ, АСТ, креатинина; контроль АД — перед лечением, через 3 недели от начала лечения, затем 1 раз в 3 месяца при непрерывном приеме в средних и высоких дозах; оценка субъективных жалоб (со стороны ЖКТ, отеки и т.д.) при каждом визите, при появлении признаков патологии ЖКТ необходимо эндоскопическое исследование (ЭГДС, колоноскопия, капсульная эндоскопия), кал на скрытую кровь чувствительным методом, кал на кальпротектин; дополнительно ЭГДС через 1 месяц после начала приема НПВП, при появлении признаков НПВП-гастропатий определить наличие *H. pylori* любым методом в соответствии со стандартами, общий анализ крови 1 раз в месяц.

Лечебная тактика. Может назначаться любой селективный НПВП или неселективный НПВП + ИПП (следует стремиться к назначению НПВП в малых дозах, коротким курсом).

3. Риск высокий.

Имеется 1 фактор риска (язвенный анамнез, или прием Аспирина, или тяжелая сопутствующая патология).

Контроль за нежелательными эффектами. Необходимые исследования: ОАК, определение уровней АЛТ, АСТ, креатинина; контроль АД — перед лечением, через 3 недели от начала лечения, затем 1 раз в 3 месяца при непрерывном приеме в средних и высоких дозах, оценка субъективных жалоб (со стороны ЖКТ, отеки и т.д.) при каждом визите, при появлении признаков патологии ЖКТ — эндоскопическое исследование (ЭГДС, колоноскопия, капсульная эндоскопия), кал на скрытую кровь чувствительным методом, кал на кальпротектин; дополнительно: ЭГДС через 1 месяц после начала приема НПВП, при появлении признаков НПВП-гастропатий определить наличие *H. pylori* любым методом в соответствии со стандартами, общий анализ крови 1 раз в месяц.

Лечебная тактика. Назначить по выбору: селективный НПВП + ИПП (стремиться к назначению в малых дозах, коротким курсом).

4. Риск очень высокий.

У пациента есть язвы, осложненные кровотечением или перфорацией в анамнезе, или часто рецидивирующие язвы, или комбинация двух факторов риска и более.

Контроль за нежелательными эффектами. Необходимые исследования: ОАК, определение уровней АЛТ, АСТ, креатинина; контроль АД — перед лечением, через 3 недели от начала лечения, затем 1 раз в 3 месяца при непрерывном приеме в средних и высоких дозах, оценка субъективных жалоб (со стороны ЖКТ, отеки и т.д.) при каждом визите. При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо эндоскопическое исследование (ЭГДС, колоноскопия, капсульная эндоскопия), кал на скрытую кровь, кал на кальпротектин; дополнительно: ЭГДС через 1 месяц после начала приема НПВП, при появлении признаков НПВП-гастропатий определить наличие *H. pylori* любым методом в соответствии со стандартами, общий анализ крови 1 раз в месяц.

Лечебная тактика: назначить селективный НПВП + ИПП. У лиц с язвенным анамнезом и лиц, получающих препараты, влияющие на свертываемость крови, использование селективных НПВП без ИПП не является эффективным методом профилактики гастропатий и осложнений. В группах риска применение ИПП должно продолжаться на протяжении всего курса лечения НПВП или низкими дозами Аспирина.

При сочетании ЖКТ-факторов риска и кардиоваскулярных осложнений следует назначить селективный НПВП + ацетилсалициловую кислоту + ИПП.

Тактика ведения пациентов с различным сердечно-сосудистым риском в настоящей статье не рассматривается.

При приеме нимесулида контроль показателей, отражающих состояние печени (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), необходимо осуществлять 1 раз в месяц.

Лечение язв, ассоциированных с приемом НПВП [1, 4]

Прекращение приема НПВП само по себе не приводит к рубцеванию язв, но может повышать эффективность противоязвенной терапии.

Ингибиторы протонной помпы (40 мг в сутки омепразола (Омез®), или рабепразола, или 60 мг лансопразола) являются основным средством лечения гастродуоденальных язв и эрозий, превосходящими по лечебному действию H_2 -гистаминоблокаторы и мизопростол (уровень доказательности рекомендаций А). Длительность курсовой терапии при локализации небольших язв в двенадцатиперстной кишке должна быть не менее 4–6 недель, а при больших размерах и локализации язв в желудке — 8–12 недель. Эффективность противоязвенной терапии может быть повышена комбинацией ИПП с препаратами висмута (уровень доказательности рекомендаций С).

С профилактической целью в группах риска используют ИПП (20 мг в сутки омепразола (Омез®) или рабепразола или 30 мг лансопразола) на протяжении всего приема любых НПВП, включая низкие дозы Аспирина.

Лечение НПВП-энтеропатий

Подходы к медикаментозному лечению НПВП-энтеропатии не разработаны. Применение ИПП не уменьшает риск развития НПВП-энтеропатии. Использование селективных НПВП снижает риск развития или рецидива патологии тонкой кишки. По сравнению с неселективными НПВП селективные НПВП существенно безопаснее в плане развития НПВП-энтеропатии. По некоторым данным, прием сульфасалазина и коллоидного субцитрата висмута способствовал уменьшению кровопотери при приеме НПВП. Одновременное назначение НПВП и сульфасалазина в дозе 2 г/сутки редуцировало увеличенную проницаемость кишечного эпителия, индуцированную приемом индометацина (J. Hayllar, 1994). Дополнительное назначение метронидазола в дозе 400 мг 2 раза в сутки 7 дней способствовало редукции изменений кишечной проницаемости, вызванной приемом индометацина (G. Davies, 1993).

Особенности применения нимесулида

Один из наиболее популярных в России селективных НПВП — нимесулид (Найз®). Эффективность нимесулида подтверждена длительным периодом (более 20 лет) клинического использования. Немаловажно, что генерики нимесулида в нашей стране по цене доступнее других представителей группы селективных НПВП.

Продemonстрировано преимущество нимесулида перед другими НПВП по скорости действия и выраженности анальгетического эффекта. Благодаря своим биохимическим особенностям, нимесулид легко попадает в область воспаления (в частности, в пораженные суставы при артрите), накапливаясь в большей концентрации, чем в плазме крови. Через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает ~50% от пиковой и отмечается отчетливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата и, соответственно, развивается максимальное анальгетическое и противовоспалительное действие.

Молекула нимесулида в отличие от многих других представителей лекарственной группы НПВП имеет свойства

основания. Это затрудняет ее проникновение в слизистую верхних отделов ЖКТ, тем самым уменьшая возможность контактного раздражения слизистой желудка и развития диспепсии. Нимесулид в целом лучше переносится, чем неселективные НПВП. На сегодняшний день отсутствуют данные метаанализа о безопасности нимесулида, как и ряда других селективных НПВП, в отношении серьезных осложнений со стороны ЖКТ [5].

Все НПВП, включая селективные, способны вызывать эндоскопическое поражение ЖКТ, развитие тяжелых ЖКТ-осложнений.

При наличии факторов риска, к которым относится пожилой возраст, наличие соматической патологии и др. использование только селективных НПВП недостаточно профилактики гастропатий и ЖКТ-осложнений. Назначение ингибиторов протонной помпы требуется на весь период лечения НПВП.

В каждом случае выбор нимесулида, как препарата для длительного применения, должен сопровождаться тщательным анализом факторов риска и последующим активным контролем нежелательных эффектов.

Противопоказанием для назначения являются: наличие эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, активное кровотечение, воспалительные заболевания кишечника, нарушения свертывания крови, печеночная почечная недостаточность, активное заболевание печени или сопутствующее применение любых потенциально гепатотоксичных средств.

У лиц с язвенным анамнезом и лиц, получающих препараты, влияющие на свертываемость крови, использование нимесулида необходимо на фоне сопутствующего приема ИПП. Применение нимесулида у больных с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, как и других НПВП, возможно только на фоне их эффективной медикаментозной коррекции. В силу обсуждаемой проблемы гепатотоксических осложнений, нимесулид, как и все НПВП, не следует назначать больным с хроническими заболеваниями печени, сопровождающимися нарушением функции, или лицам, имеющим в анамнезе лекарственные гепатотоксические реакции.

Таким образом, во всех клинических ситуациях, даже если планируется кратковременное применение препаратов в низких дозах, выбор НПВП должен осуществляться индивидуально, исходя из фармакологических особенностей препарата, клинической ситуации и наличия факторов риска появления нежелательных эффектов. Врач должен осуществлять контроль за нежелательными эффектами. Пациенту также должна быть предоставлена необходимая информация о возможных нежелательных эффектах и методах самоконтроля в процессе лечения. ■

Литература

1. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-Пресс, 2009, 167 с.
2. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // Consilium medicum. 2000, 2 (12), 16–21.
3. Borenstein D. The role of the rheumatologist in managing pain therapy // Nat. Rev. Rheumatol. 2010, 6, 227–231.
4. Ливзан М. А., Костенко М. Б. Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии // Лечащий Врач. 2010, № 7. С. 20–24.
5. Каратеев А. Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки / А. Е. Каратеев // Ревматология. Травматология. Ортопедия, 2011. № 1.





Найз®

**Нестероидный
противовоспалительный
препарат нового поколения**
(селективный ингибитор ЦОГ-2)



упаковок препарата

Доверие, основанное на опыте



★ **Продажи бренда Найз за период
I квартал 2002 – IV квартал 2012.**
Количество указано в упаковках.
Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг
розничных продаж ЛС в России.

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru

Реклама. Информация для медицинских и фармацевтических работников

Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему

С. В. Морозов*, кандидат медицинских наук

Ю. А. Кучерявый**, ¹, кандидат медицинских наук

*ФГБУ НИИ питания РАМН, **ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивная форма, пищевод Барретта, неэрозивная рефлюксная болезнь, купирование симптомов, поддерживающая терапия, ингибиторы протонного насоса.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — состояние, характеризующееся развитием значимо беспокоящих пациента симптомов вследствие рефлюкса желудочного содержимого. ГЭРБ — одно из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения в большинстве стран мира [1]. Кроме того, данные популяционных исследований свидетельствуют о неуклонной тенденции к росту частоты встречаемости ее проявлений среди населения [2–6]. Наличие симптомов заболевания оказывает существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжено с экономическими потерями, связанными с утратой трудоспособности, затратами на диагностику и лечение [2, 4, 7]. Наличие спектра тяжелых осложнений ГЭРБ — пептических стриктур пищевода, кровотечений из эрозий и язв, формирование пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода обуславливают необходимость своевременной диагностики заболевания и качественного лечения пациентов [4, 7].

В соответствии с современной классификацией все проявления ГЭРБ разделяются на пищеводные и внепищеводные (рис. 1). При этом к типичным проявлениям заболевания со стороны пищевода относятся формы ГЭРБ с наличием повреждений его слизистой оболочки (эзофагит и его осложнения) [1]. Долгое время все формы ГЭРБ расценивались как последовательные этапы развития заболевания — неэрозивная форма,

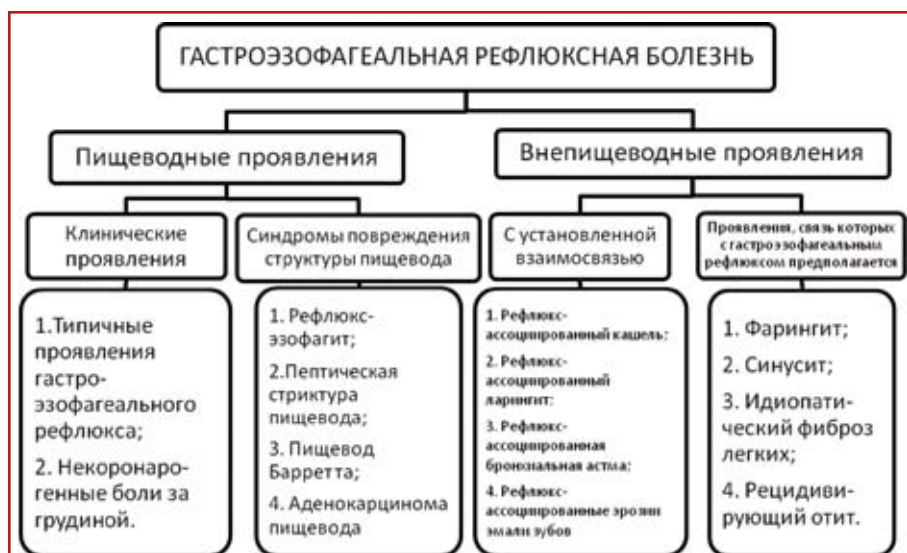


Рис. 1. Монреальская классификация проявлений ГЭРБ [1]

рассматривавшаяся как «начальные» проявления, эрозивная или язвенная форма рефлюкс-эзофагита с его осложнениями — в качестве «развернутой» стадии болезни. Результаты наблюдений, имеющихся в настоящее время, позволяют считать, что эрозивная форма (эрозивный эзофагит, ЭЭ) и неэрозивная форма ГЭРБ (неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ)) не имеют тенденции к самостоятельной трансформации одна в другую и могут существовать независимо друг от друга [8, 9, 61]. Более того, ряд авторов предлагает выделять третью самостоятельную форму заболевания — пищевод Барретта [10]. Это, вероятно, обусловлено совокупностью факторов: генетическими особенностями пациентов, их повседневными привычками, а также комплексным влиянием окру-

жающей среды, которые в совокупности определяют баланс между защитными свойствами слизистой оболочки пищевода и активностью повреждающих факторов [11]. Несмотря на отсутствие повреждений пищевода и кажущееся «благополучие» ситуации, НЭРБ является значимой проблемой медицины, во-первых, в связи с ее влиянием на качество жизни пациентов, а во-вторых, с высокой распространенностью этой формы заболевания. Действительно, в соответствии с результатами крупных исследований, неэрозивная форма ГЭРБ (определяемая как наличие симптомов заболевания — изжоги и/или отрыжки кислым как минимум один раз в неделю в отсутствие повреждений слизистой оболочки пищевода по данным эндоскопического исследования)

¹ Контактная информация: proped@mail.ru



Рис. 2. Характеристика пациентов с НЭРБ [11]

встречается значительно более часто, чем ЭЭ: среди всех пациентов, соответствующих критериям ГЭРБ, 53–75,9% не имеют признаков эзофагита [12–14]. В то же время было показано, что тяжесть и интенсивность симптомов, и, соответственно, снижение качества жизни у больных НЭРБ и ЭЭ сопоставимы [15–18].

В соответствии с классическими исследованиями, посвященными изучению патофизиологии ГЭРБ, частота возникновения ее симптомов прямо пропорциональна уровню за кислнения пищевода [19, 20]. В то же время клинические наблюдения показывают, что у 10–15% пациентов, испытывающих изжогу, симптомы возникают без признаков патологического (кислого) гастроэзофагеального рефлюкса по данным суточной рН-метрии, что нашло отражение и в текущих рекомендациях по диагностике ГЭРБ [1]. Изучение когорты пациентов, испытывающих изжогу в отсутствие повреждений слизистой оболочки пищевода, при помощи более современных методов обследования, в том числе суточной рН-импедансометрии пищевода, позволило выделить несколько категорий таких больных (рис. 2) [11, 21–24].

В свете опубликованных в последнее время данных, позволяющих по-новому оценить патофизиологические основы развития симптомов НЭРБ и возможности их медикаментозной коррекции, представляется актуальной систематизация знаний о лечении этой формы заболевания. Ниже при-

ведены обзор имеющихся в распоряжении врача терапевтических средств и их сравнительная эффективность у больных НЭРБ.

Средства контроля симптомов и поддержания ремиссии у больных НЭРБ

Антациды и альгинаты

Данные, полученные в ходе исследования распространенности изжоги среди взрослых пациентов, посещающих участкового врача-терапевта (АРИАДНА) свидетельствуют о том, что в России 80% респондентов, испытывающих данный симптом, принимают антацидные препараты или альгинаты [25]. Данные анализа фармацевтического рынка свидетельствуют об аналогичной тенденции и в США: продажи безрецептурных средств (включая антациды и альгинаты) превышают 1,2 млрд долл. в год [26]. Популярность этих средств, сохраняющаяся по настоящее время, легко объяснима. Действительно, как препараты из группы антацидов, так и альгинаты или их комбинации позволяют добиться быстрого купирования изжоги. Результаты исследований показывают, что начало их действия отмечается в пределах 3–7 мин после приема [27–28]. Кроме того, в большинстве стран мира эти средства отпускаются без рецепта, что делает их наиболее доступным для пациентов способом облегчить симптомы ГЭРБ до визита к врачу для получения адекватной медицинской

помощи [29]. Общим недостатком этих средств является небольшая длительность действия: от 20 до 60 мин для антацидов и до 4 ч для альгинатов, что предполагает необходимость их повторного использования при выраженных и упорных симптомах заболевания [26, 28]. Небольшая по длительности эффективность препаратов данной группы обусловлена особенностями механизма их действия: для антацидов это нейтрализация некоторого количества уже имеющейся в желудке кислоты, в то время как для альгинатов характерно дополнительное создание флотирующей взвеси с нейтральным уровнем рН на поверхности желудочного содержимого, предположительно оказывающего протективное воздействие на слизистую оболочку пищевода в случае рефлюкса [30]. К сожалению, исследования *in vivo* с использованием сцинтиграфии и эндоскопических исследований не подтвердили возможность адгезии этой взвеси к слизистой оболочке пищевода, а также продемонстрировали кратковременность (20–60 мин для антацидов и 1–3 ч для альгинатов) ее нахождения в желудке [27, 31–34]. Следует отметить, что эффективность этих средств наиболее выражена после приема пищи [35]. Исходя из этих фактов, сферой их современного использования является симптоматическое использование для быстрого купирования изжоги или боли за грудиной, возникающих после приема пищи у тех пациентов, которые испытывают симптомы ГЭРБ редко (менее 1 раза в неделю) [3]. Отсутствие системного действия и низкая вероятность побочных действий также обуславливают возможность симптоматического использования этих средств при возникновении изжоги у беременных [36, 37].

Прокинетики

К этой группе средств относятся цизаприд, метоклопрамид, домперидон, тегасерод, итоприд. Фармакологическое действие этих препаратов заключается в усилении антропилорической моторики, приводящей к ускоренной эвакуации желудочного содержимого, повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и тем самым уменьшению количества гастроэзофагеальных рефлюксов и времени контакта желудочного содержимого со слизистой пищевода [38]. Использование некоторых из этих средств (цизаприд, тегасерод) ограничено ввиду имеющихся побоч-

ных действий. Перспективы использования препаратов данной группы для лечения НЭРБ широко обсуждаются [38, 39]. Действительно, увеличение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и ускорение эвакуации из желудка могло бы существенно улучшить эффективность лечения ГЭРБ. Несмотря на то, что имеющиеся данные свидетельствуют о возможности достижения указанных эффектов по крайней мере при использовании некоторых препаратов этой группы [40], до настоящего времени масштабных исследований, подтверждающих эффективность препаратов группы прокинетиков при НЭРБ, не осуществлялось. Небольшие по численности включенных пациентов работы оценивали эффективность прокинетиков в купировании симптомов заболевания при НЭРБ, однако в полной мере оценить результаты не представляется возможным, поскольку, ввиду отсутствия верификации диагноза, в эти работы могли быть включены пациенты с наличием функциональной диспепсии [41]. В метаанализе работ, посвященных эффективности прокинетиков в устранении симптомов ГЭРБ как в виде монотерапии, так и в комбинации с антисекреторными средствами, отношение шансов наличия положительного эффекта составило 1,7 (ДИ 1,37–2,12) по сравнению с плацебо. При этом увеличение вероятности купирования симптомов варьировало от 18% до 41% (NNT 3–6) [42], что позволило авторам сделать вывод об умеренной силе доказательной базы в отношении купирования симптомов ГЭРБ при помощи этих средств.

Антисекреторные средства

Антисекреторные средства — препараты выбора для фармакологической терапии ГЭРБ. Выделяют два класса кислотоснижающих препаратов: блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ингибиторы протонного насоса (ИПН). Различием в действии этих групп препаратов является их воздействие на разные уровни выработки кислоты. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (BH_2PG) — циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин и роксатидин — частично влияют на выработку соляной кислоты, угнетая лишь стимулирующее влияние гистамина, в то время как ИПН влияют на общий конечный этап ее секреции, что и обуславливает их большую эффективность. Скорость наступления эффекта после приема однократной дозы

препаратов этой группы составляет 1–3 ч. Продолжительность антисекреторного действия для BH_2PG относительно небольшая, в среднем по классу составляет 8–10 ч, кроме того, для всех представителей этой группы лекарственных средств характерно последовательное снижение эффективности при длительном приеме за счет синдрома «усталости рецепторов» [43, 44].

Все имеющиеся в настоящее время ИПН — омепразол (например, Ортанол®), лансопразол (например, Превацид®), пантопразол (например, Контролок®), рабепразол (например, Париет®), эзомепразол (например, Нексиум®) — необратимо блокируют общий конечный этап выработки кислоты — H^+/K^+ -АТФазу за счет образования ковалентной связи с ней. Скорость наступления эффекта при однократном приеме стандартной разовой дозы составляет в среднем около 2 часов, при этом продолжительность действия, варьируя между отдельными представителями данного класса лекарственных средств, а также в связи с генетическими особенностями пациентов, может достигать 72 часов [45].

Сравнительная эффективность препаратов, использующихся для лечения ГЭРБ

Целями терапии у больных НЭРБ являются адекватный и быстрый контроль над симптомами заболевания и поддержание долгосрочной его ремиссии, улучшение качества жизни пациентов [1]. Кроме того, немаловажной является экономическая составляющая, которая может играть важную роль в выборе стратегии лечения.

Скорость и полнота купирования симптомов НЭРБ

Для оценки скорости купирования симптомов НЭРБ используются различные методологические подходы. Наиболее распространенным является оценка количества пациентов без симптомов после однократного назначения стандартной разовой дозы. В уже упоминавшихся работах, касающихся эффективности антацидов и алгинатов, несмотря на очень быстрое начало их действия, достижение полного разрешения симптомов к первому дню лечения достигнуто не было, поскольку симптомы возобновляются через небольшой промежуток времени [26, 28]. Данные по эффективности купирования симптомов заболевания после назначения однократной стандартной разовой дозы прокине-

тических препаратов в литературе отсутствуют. По данным открытого неконтролируемого исследования применение BH_2PG позволяло устранить симптомы заболевания у 23% больных [46]. В отношении ИПН результаты значительно варьировали в зависимости от используемого препарата, составляя от 32% в группе пациентов, получавших омепразол в дозе 20 мг, до 85,6% в группе больных, которым был назначен эзомепразол в дозе 40 мг [47]. Время до полного разрешения симптомов, диагностируемое в случае отсутствия изжоги в течение 7 последующих дней, составляло в этом исследовании 5 дней для эзомепразола и 8 дней для омепразола. В аналогичном исследовании полное купирование изжоги достигалось при применении пантопразола в дозе 20 мг в сутки через 10 дней терапии [59].

Полнота купирования симптомов в контрольные сроки (4 и 8 нед лечения) при применении препаратов различных фармацевтических групп была оценена в ряде рандомизированных клинических исследований, часть из которых были систематизированы в двух метаанализах [20, 42]. Их результаты свидетельствуют о том, что отношение шансов (ОШ) эффективного купирования изжоги прямо пропорционально степени подавления секреции соляной кислоты в желудке: при этом для препаратов группы прокинетиков ОШ составило 0,86 (95% ДИ 0,73–1,01), для BH_2PG — 0,77 (95% ДИ 0,60–0,99), для ингибиторов протонного насоса — 0,37 (95% ДИ 0,32–0,44) [20]. При этом в ряде исследований была показана большая эффективность ИПН как в стандартных, так и в низких дозах (10 мг омепразола) в отношении купирования изжоги у пациентов с НЭРБ по сравнению с прокинетиками и BH_2PG , применявшимися в стандартных суточных дозах [17, 48], что не только свидетельствует о большей эффективности ИПН по сравнению с этими препаратами, но и предопределяет экономическую целесообразность использования этого класса лекарственных средств.

Действительно, в одном из исследований, в котором оценивалась экономическая эффективность использования ИПН по сравнению с антацидами/алгинатами и BH_2PG при использовании их в стандартных суточных дозах и в половине таковой, было выявлено, что после 16 нед терапии средние затраты на лечение составили

99 фунтов стерлингов в группе омепразола, по сравнению с 65 в группе антацидов/алгинатов и $\text{H}_2\text{РГ}$, однако дополнительные затраты на медицинские консультации в связи с сохраняющимися симптомами составили для последних групп дополнительно 37 фунтов стерлингов [49]. При этом в контрольные сроки полное купирование изжоги было достигнуто у 61% больных из группы омепразола по сравнению с 40% пациентов из группы антацидов/алгинатов и $\text{H}_2\text{РГ}$ ($p < 0,0001$), а «достаточное» купирование отметили 70% больных, получавших омепразол по сравнению с 51% пациентов из группы сравнения ($p < 0,0001$). Несмотря на значительные отличия по стоимости различных препаратов, а также классов препаратов в различных странах, в других исследованиях также была выявлена большая рентабельность назначения ИПН по сравнению с $\text{H}_2\text{РГ}$ и антацидами [50, 51].

Поддерживающая терапия при НЭРБ

В отсутствие дальнейшего лечения, через 6 месяцев после достижения разрешения симптомов рецидив заболевания наблюдается у 42–75% больных НЭРБ [15, 52]. Это обуславливает необходимость длительной поддерживающей терапии данного заболевания. Но какой из подходов оказывается наиболее эффективным и рентабельным? Результаты исследований представителей отдельных фармакологических групп свидетельствуют о максимальном эффекте при длительном назначении ИПН в стандартной или даже сокращенной вдвое стандартной суточной дозе. Действительно, долгосрочное применение препаратов группы антацидов/алгинатов сопоставимо по эффективности поддержания ремиссии НЭРБ с плацебо, $\text{H}_2\text{РГ}$ не могут использоваться длительно в связи с развивающейся вскоре после начала курсового приема толерантностью рецепторов. Действительно, в рандомизированном двойном слепом исследовании по оценке эффективности поддержания ремиссии у больных НЭРБ в течение 24 недель при помощи 10 мг омепразола и 800 мг циметидина было выявлено, что ремиссия заболевания сохранялась через 12 и 24 нед у 69% и 60% в группе омепразола и только в 27% и 24% для циметидина соответственно. Рецидив заболевания в среднем наступал через 169 дней в группе омепразола и через 15 дней в группе циметидина. Все выявленные

отличия были статистически достоверными ($p < 0,0001$) [53]. Для снижения стоимости поддерживающей терапии были предприняты попытки применения различных вариантов длительного лечения. Так, оказалось, что поддерживающая терапия ИПН оказывается и эффективнее, и, в итоге, рентабельнее, нежели курсовое лечение ими длительностью 6–8 недель в течение года с целью купирования возникшего обострения ГЭРБ [54, 55]. В то же время дальнейшее урежение приема ИПН (прием препаратов в пятницу, субботу и воскресенье или прием препарата через день) оказалось достоверно хуже ежедневного приема препаратов, и эффективность таких схем была близка к плацебо [56–58]. Терапия «по требованию» тоже оказалась в большинстве случаев хуже, нежели поддерживающее лечение с ежедневным приемом половины суточной дозы ИПН. Однако самые современные препараты этой группы, характеризующиеся увеличенным периодом полувыведения, такие как эзомепразол, продемонстрировали возможность поддержания симптоматической ремиссии более чем у 90% больных при применении 20 мг один раз в три дня [52].

Лечение отдельных категорий пациентов

Лечение пациентов, у которых терапия стандартными дозами ИПН оказалась неэффективной

Эффективность купирования изжоги при помощи ингибиторов протонного насоса у больных НЭРБ в среднем на 20% меньше по сравнению с ЭЭ [60, 62]. В то же время результаты исследований свидетельствуют о том, что исходно имеющийся уровень закисления пищевода являются одним из наиболее важных предикторов ответа на терапию ИПН у больных НЭРБ. Иными словами, чем более кислая среда на уровне нижней трети пищевода имеется исходно, тем выше вероятность достижения полного купирования симптомов в ответ на лечение [63]. Интересно, что для пациентов с ЭЭ это нехарактерно, наиболее важным predisposing фактором низкой вероятности ответа на терапию ИПН стандартными дозами ИПН является большая выраженность воспаления слизистой оболочки пищевода. Кроме того, в отличие от пациентов с ЭЭ, у больных НЭРБ время до полного разрешения симптомов оказывается больше, достигая, по данным ряда

авторов, 2–3-кратных различий [60]. Чем обусловлены эти различия, достоверно неизвестно, однако вероятных объяснений может быть несколько. Прежде всего, следует учитывать патофизиологические особенности, присущие больным НЭРБ. Так, в ряде исследований было продемонстрировано, что, несмотря на отсутствие значимых различий в кислотопродукции в желудке, у пациентов с НЭРБ как число гастроэзофагеальных рефлюксов, так и процент времени суток с pH менее 4 в нижней трети пищевода были меньше по сравнению с пациентами с другими формами ГЭРБ (эрозивный эзофагит, пищевод Барретта) [64–66]. В отличие от больных ЭЭ и пищеводом Барретта, у которых рефлюкс желудочного содержимого обычно не распространяется выше нижней трети пищевода, в группе НЭРБ чаще наблюдается более высокое его распространение [67]. Этот же фактор является определяющим в отношении того, возникнет ли изжога в ответ на наличие рефлюкса у всех больных ГЭРБ, однако только у пациентов с НЭРБ он не зависит от того, является ли рефлюкс кислым или нет [68–71]. К факторам, предопределяющим высокую проксимальную распространенность рефлюксата внутри пищевода, относится более низкая частота возникновения вторичной перистальтической волны, наблюдаемая у больных НЭРБ. При этом для этой группы больных характерны нормальные значения давления покоя нижнего пищеводного сфинктера, отсутствие нарушений амплитуды и скорости распространения перистальтической волны (в случае ее развития), в отличие от больных ЭЭ, у которых нарушения моторной функции пищевода выявляются в 25% случаях при слабой степени воспаления слизистой оболочки пищевода и до 48% при тяжелых стадиях эзофагита [64, 67, 72]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что для этой формы заболевания, хотя бы у части больных, характерно наличие особенностей в моторной функции пищевода, с одной стороны, а с другой — о дополнительных особенностях патофизиологии симптомов, в частности, повышенной чувствительности рецепторов пищевода не столько к химическим, сколько к механическим воздействиям. В основе висцеральной гиперчувствительности у больных НЭРБ могут лежать три механизма: периферический, центральный и психонейроим-

мунный [73]. Периферический механизм характеризуется тем, что больные НЭРБ имеют сниженный порог болевой чувствительности, в ответ на орошение слизистой оболочки пищевода как кислотой, так и физиологическим раствором, в сравнении как со здоровыми добровольцами, так и с группами ЭЭ и пищевода Барретта. Аналогично, у этой группы было продемонстрировано повышение чувствительности пищевода к температурным и механическим (растяжение баллоном) воздействиям [74–78]. Психологические факторы, такие как стресс, изменение психологического состояния в ответ на уменьшение сна, также могут приводить к увеличению чувствительности пищевода к химическим и механическим воздействиям, отражая центральные механизмы развития висцеральной гиперчувствительности [79, 80]. При этом создается «порочный круг» — в ответ на развитие симптомов ГЭРБ, в особенности в ночное время, снижается качество жизни больных и формируется стрессовое состояние, которое в свою очередь обуславливает повышение чувствительности пищевода и усиление выраженности симптоматики [81]. Учитывая описанные выше особенности, требуются отдельные патогенетические подходы к лечению больных НЭРБ, не отвечающих на стандартную терапию.

В соответствии с текущими рекомендациями по диагностике и лечению больных НЭРБ все пациенты, у которых не наблюдается ответа на лечение стандартными дозами ИПН, должны быть дополнительно обследованы с целью исключения альтернативных заболеваний со сходной симптоматикой и верификации диагноза [38]. Возможные варианты его результатов на основании рН-импедансометрии представлены на рис. 2. У той части больных, у которых после периода отсутствия терапии антисекреторными средствами наблюдается патологический гастроэзофагеальный рефлюкс по данным пищевой рН- или рН-импедансометрии, уменьшение выраженности симптомов возможно за счет увеличения суточной дозы ИПН или использования более мощных представителей этой группы средств. Действительно, повышенная чувствительность пищевода к химическим воздействиям обуславливает возможность развития симптомов у пациентов при слабых значениях рН рефлюксата, что может потребовать более выраженного подавления

кислотопродукции в желудке. Кроме того, учитывая средний объем соляной кислоты, вырабатываемой в желудке за сутки (1–1,5 л), теоретически таким способом можно добиться уменьшения объема содержимого желудка, уменьшить риск развития гастроэзофагеального рефлюкса и урежения симптомов у части пациентов. В то же время результаты исследований с использованием пищевой рН-импедансометрии свидетельствуют о том, что ИПН не уменьшают количество гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) и их длительность, лишь позволяя уменьшить число кислых ГЭР [82]. В цитируемой выше работе было показано, что при назначении омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки общее количество рефлюксов снизилось достоверно: со 116 исходно до 96 после назначения препарата, средняя длительность ГЭР сократилась с 4,7 до 3,6 минут ($p = 0,5$), количество кислых рефлюксов сократилось с исходных 61% до 2,1% ($p < 0,0001$), в то время как количество не кислых рефлюксов (с $pH > 4$) увеличилось с 37% до 98% ($p < 0,0001$). Эти данные могут свидетельствовать о том, что для тех больных НЭРБ, у которых по данным рН-импедансометрии определяется взаимосвязь развития симптомов с эпизодами слабокислого или не кислого рефлюкса, дальнейшее увеличение дозы ИПН может оказаться недостаточно эффективным. Возможным подходом к коррекции проявлений у этой группы больных является сочетанное использование ИПН и прокинетики [83, 40, 41]. Альтернативой может являться использование средств, влияющих на нейромышечную передачу группы агонистов ГАМКБ-рецепторов (баклофен) [83]. В ряде исследований была продемонстрирована возможность баклофена в суточной дозе 40 мг уменьшать на 40–60% количество кратковременных расслаблений нижнего пищевода сфинктера, увеличивать на 40% его тонус, увеличивать скорость эвакуации содержимого из желудка и увеличивать базальный тонус пищевода [84–88]. В то же время многочисленные побочные действия и короткий период действия этого препарата не позволяют рекомендовать использовать его в рутинной практике [83]. Новые препараты этой группы, с большим профилем безопасности и увеличенной продолжительностью действия, проходят в настоящее время клинические исследования II–III фазы, что позволяет надеяться на скорое их

появление на фармацевтическом рынке и внедрение в повседневную практику для этой группы больных [89–92].

Хирургическое лечение

Анализ клинической практики в отношении пациентов с рефрактерной к терапии ИПН ГЭРБ показал, что данное состояние является частым (88% случаев) поводом для проведения оперативного лечения [93]. Однако результаты этой работы свидетельствовали о том, что 54% пациентов, подвергающихся лапароскопической фундопликации, продолжают испытывать регургитацию, а у 18% больных симптомы ГЭРБ сохранялись. В другой работе 93% из 30 включенных в исследование больных рефрактерной ГЭРБ продолжали испытывать отрыжку кислым, а у 60% пациентов, несмотря на проведенное хирургическое лечение, сохранялась изжога [94]. Сравнительное исследование результатов хирургического лечения у больных НЭРБ и ЭЭ выявило более низкую его эффективность у пациентов без повреждений слизистой пищевода: в исследовании Р. Fenton и соавт. исчезновение изжоги было достигнуто у 91% пациентов больных ЭЭ и только у 56% пациентов в группе НЭРБ [95]. При этом в группе с незрозивной формой ГЭРБ дисфагию после оперативного вмешательства испытывали больше пациентов, чем в группе ЭЭ: 50% против 24% соответственно, а общая удовлетворенность проведенным лечением у них была меньше: 79% против 94%.

В двух недавно проведенных исследованиях была проведена попытка выявить более четкие критерии отбора больных для оперативного лечения. В обоих исследованиях было продемонстрировано, что положительный индекс симптомов (отношение числа симптомов, возникающих в пределах двух минут после ГЭР, к общему количеству симптомов, положительный при значениях более 0,5) на фоне терапии ИПН по данным пищевой рН-импедансометрии является предиктором успешного хирургического лечения [96, 97]. Однако оба исследования не были контролируемыми и в них не было представлено данных о том, были ли связаны симптомы больных с эпизодами слабокислых рефлюксов или сохраняющимися на фоне терапии ИПН кислых рефлюксов. В последнем случае увеличение дозы ИПН или использование более мощных препаратов этой группы могло бы позволить добиться разрешения симптомов и без

проведения хирургического лечения. Интересно, что экономический анализ, выполненный в то время, когда омепразол был единственным представителем группы ИПН, доступным на фармацевтическом рынке, и был относительно дорог, показал преимущество консервативной терапии ИПН по сравнению с выполнением лапароскопической фундопликации по Ниссену, при этом затраты на оба вида лечения оказываются сопоставимыми только через 10 лет поддерживающего лечения [98]. С точки зрения современных знаний, хирургическое лечение может быть показано тем пациентам, у которых по данным суточной рН-импедансометрии определяется симптом-ассоциированный слабнокислый гастроэзофагеальный рефлюкс [83].

Алгоритм ведения пациентов при выявлении желчного рефлюкса

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР), при котором происходит заброс желчи или ее компонентов в пищевод, является редким состоянием, диагностировать которое можно лишь при помощи специальных методов исследования (Bilitec). Следует подчеркнуть, что выявление признаков рефлюкса желчи по данным эндоскопического исследования не является диагностически значимым и подобные «маркеры» не должны использоваться в клинической практике [83, 99]. Стандартная рН-метрия также не позволяет диагностировать данное состояние, поскольку большая часть дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов происходит одновременно с кислыми или слабокислыми рефлюксами [99, 100]. Роль ДГЭР в развитии симптомов у больных ГЭРБ до конца не ясна. В одном из исследований с одновременным использованием технологии Bilitec и рН-импедансометрии было показано, что вероятность развития симптомов у пациентов для кислого рефлюкса желудочным содержимым составила 22%, в то время как для ДГЭР — 7% [101]. В то же время у тех пациентов, у которых сохраняются симптомы, несмотря на проводимую терапию ИПН, частота выявления ДГЭР была выше (64%) по сравнению с кислым рефлюксом (37%) [102]. Тем не менее, различий в количестве ДГЭР между пациентами, у которых наблюдался ответ на терапию ИПН, и теми, у которых купирование симптомов ГЭРБ достигнуто, не было не найдено [103]. В любом случае, имеющие-

ся данные позволяют утверждать, что ИПН эффективно уменьшают число не только кислых, но и ДГЭР [104, 105]. Таким образом, даже при выявлении ДГЭР назначение ИПН является достаточно эффективным. В случае достоверно подтвержденного ДГЭР возможно в дополнение к ИПН использовать препараты группы прокинетиков или антацидов за счет возможности первых нормализовывать моторную функцию антродуоденальной зоны и сорбционных свойств — вторых. Аналогично, с целью адсорбции из просвета желудка и, соответственно, уменьшения вероятности попадания желчных кислот в просвет пищевода теоретически возможно использование сорбентов или растворимых пищевых волокон, однако доказательной базы в отношении эффективности купирования проявлений ГЭРБ, ассоциированных с ДГЭР, ни для одной из перечисленных комбинаций в настоящее время не существует.

Использование средств, влияющих на висцеральную чувствительность

Учитывая данные, свидетельствующие о значительной роли висцеральной гиперчувствительности в патогенезе симптомов у больных НЭРБ, использование препаратов, способных ослабить влияние данных факторов, представляется крайне заманчивым. В то же время до настоящего времени работ, оценивающих эффективность подобных подходов в комплексном лечении этой группы больных, крайне мало. Трициклические антидепрессанты, тразодон и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина продемонстрировали высокую эффективность у пациентов с некоронарогенными болями за грудиной [106, 107]. Эти средства в дозах, не влияющих на настроение, могут быть использованы как альтернативное лечение в ожидании появления новых лекарственных средств, оказывающих преимущественное влияние на чувствительность пищевода [83, 108].

Заключение

Данные, полученные за последние несколько лет, а также появление новых диагностических методов позволили существенным образом углубить наши представления о патогенезе и особенностях течения ГЭРБ, выделить неэрозивную и эрозивную формы и пищевод Барретта в качестве отдельных нозологических форм забо-

левания, требующих разных подходов к лечению. Следует, однако, отметить, что основу терапии любой формы ГЭРБ с точки зрения эффективности, возможности влияния на различные факторы патогенеза, а также с позиции безопасности применения должны составлять ИПН. Эта точка зрения поддерживается всеми экспертами и современными рекомендациями по лечению этого заболевания.

Безопасность ИПН нашла отражение и в некоторых практических аспектах. Так, например, первый из представителей этой группы лекарственных средств омепразол в качестве безрецептурного средства для купирования частой изжоги используется в Швеции с 1999 г., в США — с 2003 г. [109, 110]. Частая изжога является показанием, которое может быть легко самостоятельно распознано пациентами и с высокой долей вероятности соответствует диагнозу ГЭРБ [21]. В этой связи неудивительно, что в ряде исследований было показано, что безрецептурный омепразол являлся предпочтительным средством для пациентов с данным состоянием [111]. В настоящее время омепразол и на российском фармацевтическом рынке зарегистрирован как средство безрецептурного отпуска (Ортанол® 10 мг). Рекомендуемый самостоятельный прием пациентами препарата Ортанол® 10 мг для купирования частой изжоги должен начинаться с приема начальной дозы 20 мг (2 капсулы 1 раз в день), и по мере исчезновения изжоги используемая для лечения доза может быть уменьшена до 10 мг в сутки (наименьшая эффективная дозировка). При этом допускается самостоятельный курс лечения 14 дней. В случае, если изжога сохраняется в течение 14 дней использования препарата Ортанол® или возобновляется через несколько дней после прекращения его приема, пациент должен обратиться к врачу за консультацией.

Другим немаловажным аспектом безопасности является применение лекарственного средства при беременности. К настоящему времени ни в одном из исследований не было продемонстрировано потенциальной тератогенности омепразола, равно как и увеличения рисков преждевременных родов, низкого веса плода или низких значений по шкале Апгар в сравнении с контролем или другими антисекреторными средствами [112–115]. Ограничением к более широкому его использованию при

беременности являются данные, полученные в экспериментах на животных, в частности в исследованиях на кроликах и крысах, в которых потенциальные влияния на развитие плода выявлялись в тех случаях, когда используемые дозы превышали таковые, используемые у человека, в 2,5–28 раз (рассчитанные по площади поверхности тела). В связи с этим использование оmeпразола у беременных возможно в тех случаях, когда потенциальная польза превосходит возможные риски.

Как видно из представленных в настоящей публикации данных, использование ИПН позволяет добиться быстрого и полного разрешения симптомов у большинства больных НЭРБ. В то же время алгоритмы ведения пациентов, рефрактерных к терапии стандартными дозами ИПН, не отработаны в полной мере. Кроме того, само определение «рефрактерность» также требует уточнения, поскольку разная клиническая эффективность может наблюдаться у разных представителей группы ингибиторов протонного насоса и при использовании различных их доз. Дополнительного изучения требуют как альтернативные схемы лечения в том случае, если стандартные подходы оказываются неэффективными, так и определение более четких показаний к оперативному лечению. Учитывая упомянутые в данной статье предварительные результаты клинических исследований, следует ожидать решения многих вопросов, остающихся открытыми в настоящее время, и разработки новых схем лечения с учетом знания об особенностях патогенеза и течения неэрозивной формы ГЭРБ. ■

Литература

1. *Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P.* et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101 (8): 1900–1943.
2. *Shaheen N. J., Hansen R. A., Morgan D. R.* et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006 // *American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101 (9): 2128–2138.
3. *Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A., Johansson S.* Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. 2005; 54 (5): 710–717.
4. *Blot W. J.* Esophageal cancer trends and risk factors // *Seminars in Oncology*. 1994; 21 (4): 403–410.
5. *Wahlqvist P., Reilly M. C., Barkun A.* Systematic review: the impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 24 (2): 259–272.
6. *El-Serag H. B.* Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 5 (1): 17–26.
7. *Engel L. S., Chow W. H., Vaughan T. L.* et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers // *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95 (18): 1404–1413.
8. *Sontag S. J., Sonnenberg A., Schnell T. G.* et al. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease // *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2006; 40 (5): 398–404.
9. *Agrawal A., Castell D.* GERD is chronic but not progressive // *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2006; 40 (5): 374–375.
10. *Fass R., Ofman J.* Gastroesophageal reflux disease — should we adopt a new conceptual framework? // *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 1901–1909.
11. *Nwokodiuko S. C.* Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review // *ISRN Gastroenterol*. 2012; 391631. doi: 10.5402/2012/391631.
12. *Jones R. H., Hungin A. P., Phillips J.* et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings // *Eur J Gen Pract*. 1995; 1: 149–154.
13. *Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T.* et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report // *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 275–285.
14. *Zagari R. M., Fuccio L., Wallander M. A.* et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study // *Gut*. 2008; 57: 1354–1359.
15. *Carlsson R., Dent J., Watts R.* et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 10: 119–124.
16. *Smout A. J. P. M.* Endoscopy-negative acid reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 11: 81–85.
17. *Venables T. L., Newland R. D., Patel A. C.* et al. Omeprazole 10 milligrams once daily; omeprazole 20 mg milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice // *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32: 965–973.
18. *Yi C. H., Hu C. T., Chen C. L.* Sleep dysfunction in patients with GERD: erosive versus nonerosive reflux disease // *Am J Med Sci*. 2007; 334: 168–170.
19. *Joelsson B., Johnsson F.* Heartburn — the acid test // *Gut*. 1989; 30 (11): 1523–1525.
20. *Van Pinxteren B., Numan M. E., Bonis P. A.* et al. Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD002095.
21. *Dent J., Brun J., Fendrick A. M.* et al. An evidencebased appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report // *Gut*. 1999; 44 (2): S1–S16.
22. *Fass R., Fennerty M. B., Vakil N.* Non erosive reflux disease-current concepts and dilemmas // *American Journal of Gastroenterology*. 2001; 96 (2): 303–314.
23. *Watson R. G. P., Tham T. C. K., Johnston B. T., McDougall N. I.* Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux — the 'sensitive oesophagus' // *Gut*. 1997; 40 (5): 587–590.
24. *Drossman D.* Rome III, The Functional Gastrointestinal Disorders // *Degnon Associates, McLean, Va, USA*, 3 rd edition, 2006.
25. *Исаков В. А., Морозов С. В., Ставраки Е. С., Комаров П. С.* Анализ Распространенности Изжоги: нАциональное эпидемиологическое исследование взрослого городского нАселения (АРИАДНА) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008, № 1, с. 20–30.
26. *Mandel K. G., Daggy B. P., Brodie D. A., Jacoby H. I.* Review article: alginate-raft formations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 669–690.
27. *Ritschel W. A.* Antacids and Other Drugs in GI Diseases. Hamilton, IL, USA: Drug Intelligence Publications, Inc., 1984.
28. *Washington N.* Antacids and Anti-Reflux Agents. Boca Raton, FL, USA: CRC Press Inc., 1991: 127.
29. *Jones R., Lydeard S.* Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community // *Lancet*. 1989; 1: 47–51.
30. *Vatier J., Celice-Pingaud C., Farinotti R.* A computerized artificial stomach model to assess sodium alginate-induced pH gradient // *Int J Pharmaceut*. 1998; 163: 225–229.
31. *Knight L. C., Maurer A. H., Ammar I. A.* et al. Use of 111 In-labeled alginate to study the pH dependence of alginic acid anti-esophageal reflux barrier // *Int J Rad Appl Instrum (B)*. 1988; 15: 563–571.
32. *May H. A., Wilson C. G., Hardy J. G.* Monitoring radiolabeled antacid preparations in the stomach // *Inter J Pharmaceutics*. 1984; 19: 169–176.
33. *Malmud L. S., Charles N. D., Littlefield J.* et al. The mode of action of alginic acid compound in the reduction of gastroesophageal reflux // *J Nuc Med*. 1979; 20: 1023–1028.
34. *Goodall J. S., Orwin J. M., Imrie M. J.* A combined pH and X-ray study of liquid alginate/antacid formulation using a novel X-ray contrast medium // *Acta Therapeutica*. 1977; 3: 141–153.



**ДЕЙСТВУЕТ
СИЛЬНЕЕ.*
ПРОТИВ ИЗЖОГИ.
24 ЧАСА.****

- После однократного приема **Ортанол®** помогает избавиться от изжоги на 24 часа
- Помогает устранить причину возникновения изжоги (блокирует секрецию соляной кислоты)
- Имеет двойную защиту действующего вещества, которая предотвращает его разрушение от соляной кислоты

Рег. номер: ЛСР-007825/08



реклама

ОРТАНОЛ® (Омепразол). Капсулы 10 мг для приема внутрь. Показания к применению. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, такие как изжога, кислая отрыжка. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омепразолу или другим компонентам препарата. Возраст до 18 лет. Одновременное применение с препаратом нелфинавир. Редкие наследственные формы непереносимости галактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы (т.к. в составе содержится лактоза). Перед применением препарата в период беременности рекомендуется проконсультироваться с врачом. Омепразол проникает в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

* Чем другие группы безрецептурных препаратов России — антациды/альгинаты, H2 блокаторы, по степени повышения и длительности поддержания внутрижелудочного pH на необходимом уровне. Consilium medicum, 2010, № 2, стр. 17–21. Pharmacy World and Science December 2005, Volume 27, Issue 6, pages 432–435

** Препарат действует в течение 24 часов. Инструкция по медицинскому применению препарата

*** Швейцарский подход к качеству

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

a Novartis company

SANDOZ

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

RU1306109375

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

35. *Washington N., Parker M.A., Steele R.J. C. et al.* Time to onset of action of sodium alginate, ranitidine, omeprazole and water based on oesophageal pH // *Gastroenterology*. 1999; 116: A350 (Abstract).
36. *Uzan M., Uzan S., Surean C., Richard-Berthe C.* Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension // *Rev Fr Gynecol Obst.* 1988; 83: 569–572.
37. *Lang G. D., Dougall A.* Comparative study of Algicon suspension and magnesium trisilicate mixture in the treatment of reflux dyspepsia of pregnancy // *Br J Clin Pract.* 1990; 66: 48–51.
38. *Modlin I. M., Hunt R. H., Malfertheiner P. et al.* Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease — The Vevey NERD Consensus Group // *Digestion*. 2009; 80: 74–88.
39. *Langen M. L., van Zanten S. V.* Does the evidence show that prokinetic agents are effective in healing esophagitis and improving symptoms of GERD? // *Open Medicine*. 2007; 1 (3): 181–183.
40. *Kim Y.S., Kim T.H., Choi C. S. et al.* Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: A pilot study // *World J Gastroenterol*. 2005; 11 (27): 4210–4214.
41. *Ndraha S.* Combination of PPI with a prokinetic drug in GERD // *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2011; 43 (4): 233–236.
42. *Manzotti M. E., Catalano H. N., Serrano F. A. et al.* Prokinetic drug utility in the treatment of gastroesophageal reflux esophagitis: a systematic review of randomized controlled trials // *Open Med*. 2007; 1 (3): 171–180.
43. *Jones D. B., Howden C. W., Burget D. W. et al.* Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs // *Gut*. 1987; 28: 1120–1127.
44. *Khan M., Santana J., Donnellan C. et al.* Medical treatments in the short term management of reflux esophagitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2): CD003244.
45. *Исаков В.А.* Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: ИКЦ «Академкнига», 2001. 304 с.
46. *Chal K. L., Stacey J. H., Sacks G. E.* The effect of ranitidine on symptom relief and quality of life of patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Br J Clin Pract.* 1995; 49 (2): 73–77.
47. *Richter J. E., Kahrilas P. J., Johanson J. et al.* Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial // *Am J Gastroenterol*. 2001; 96 (3): 656–665.
48. *Galmiche J. P., Barthelmy P., Hamelin B.* Treating the symptoms of gastroesophageal reflux disease. A double-blind comparison of omeprazole and cisapride // *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11: 765–773.
49. *Mason I., Marchant N. J.* Management of acid-related dyspepsia in general practice. Cost-effectiveness analysis comparing an omeprazole vs an antacid-alginate/ranitidine management strategy // *Clin Drug Invest.* 1999; 18: 117–124.
50. *Hillman A. L.* Economic analysis of alternative treatments for persistent gastro-esophageal reflux disease // *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29 Suppl 201: 98–101.
51. *Green J. R. B., Bate C. M., Copeman M. B. et al.* A comparison of the cost-effectiveness of omeprazole and ranitidine in reflux esophagitis // *Br J Med Econ.* 1995; 8: 157–169.
52. *Talley N. J., Lauritsen K., Tunturi-Hihkala H. et al.* Esomeprazole 20 mg maintain symptom control in endoscopy-negative gastro-esophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months // *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 347–354.
53. *Bate C. M., Green J. R., Axon A. T. et al.* Omeprazole is more effective than cimetidine in the prevention of recurrence of GERD-associated heartburn and the occurrence of underlying esophagitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12 (1): 41–47.
54. *Sontag S., Robinson M., Roufaail W. et al.* Daily omeprazole surpass intermittent dosing in preventing relaps of esophagitis: a US multicenter double blind study // *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 373–380.
55. *Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D.* Trial Investigators. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20 (2): 181–188.
56. *Dent J., Yeomans N. D., Mackinnon M. et al.* Omeprazole versus ranitidine for prevention of relaps in reflux esophagitis. A controlled double-blind trial of their efficacy and safety // *Gut*. 1994; 35: 590–598.
57. *Laurson L. S., Havelund T., Bondesen S. et al.* Omeprazole in a long-term treatment of gastro-esophageal reflux disease. A double-blind randomized dose finding study // *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30: 839–846.
58. *Bieszk N., Kale-Pradhan P. B.* The efficacy of extended-interval dosing of omeprazole in keeping gastroesophageal reflux disease patients symptom free // *Ann Pharmacother.* 1999; 33 (5): 638–641.
59. *Monnikes H., Pfaffenberger B., Gatz G. et al.* Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole // *Digestion*. 2005; 71: 152–158.
60. *Hershovici T., Fass R.* Nonerosive Reflux Disease (NERD) — An Update // *J Neurogastroenterol Motil.* 2010; 16 (1): 8–21.
61. *Bardhan K. D., Royston C., Nayyar A. K.* Reflux rising! An essay on witnessing a disease in evolution // *Dig Liver Dis.* 2006; 38: 163–168.
62. *Dean B. B., Gano A. D. Jr., Knight K. et al.* Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 656–664.
63. *Lind T., Havelund T., Carlsson R. et al.* Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response // *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32: 974–979.
64. *Ho K. Y., Kang J. Y.* Reflux esophagitis patients in Singapore have motor and acid exposure abnormalities similar to patients in the Western hemisphere // *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1186–1191.
65. *Martinez S. D., Malagon I., Garewal H. S., Fass R.* Non-erosive reflux disease (NERD) — is it really just a mild form of gastroesophageal reflux disease (GERD)? // *Gastroenterology*. 2001; 120 (suppl 1): A424 [abstract].
66. *Shapiro M., Green C., Faybush E. M. et al.* The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro-oesophageal reflux disease groups // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 321–329.
67. *Dickman R., Bautista J. M., Wong W. M. et al.* Comparison of esophageal acid exposure distribution along the esophagus among the different gastroesophageal reflux disease (GERD) groups // *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2463–2469.
68. *Bredenoord A. J., Weusten B. L., Curvers W. L. et al.* Determinants of perception of heartburn and regurgitation // *Gut*. 2006; 55: 313–318.
69. *Emerenziani S., Sifrim D., Habib F. I. et al.* Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus // *Gut*. 2008; 57: 443–447.
70. *Schey R., Shapiro M., Navarro-Rodriguez T. et al.* Comparison of the different characteristics of sensed reflux events among different heartburn groups // *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43: 699–704.
71. *Emerenziani S., Ribolsi M., Sifrim D. et al.* Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease // *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21: 253–258.
72. *Iwakiri K., Hayashi Y., Kotoyori M. et al.* Defective triggering of secondary peristalsis in patients with non-erosive reflux disease // *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 2208–2211.
73. *Knowles C. H., Aziz Q.* Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease // *Gut*. 2008; 57: 674–683.
74. *Miwa H., Minoo T., Hojo M. et al.* Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases // *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20 (suppl 1): 112–117.
75. *Nagahara A., Miwa H., Minoo T. et al.* Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-esophageal reflux disease // *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 891–895.
76. *Thoua N. M., Khoo D., Kalantzis C., Emmanuel A. V.* Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients

- with non-erosive reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 396–403.
77. Reddy H., Staahl C., Arendt-Nielsen L. et al. Sensory and biomechanical properties of the esophagus in non-erosive reflux disease // *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42: 432–440.
 78. Trimble K. C., Pryde A., Heading R. C. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD // *Gut.* 1995; 37: 7–12.
 79. Fass R., Naliboff B. D., Fass S. S. et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with GERD // *Gastroenterology.* 2008; 134: 696–705.
 80. Schey R., Dickman R., Parthasarathy S. et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* 2007; 133: 1787–1795.
 81. Anand P., Aziz Q., Willert R., van Oudenhove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man // *Neurogastroenterol Motil.* 2007; 19: 29–46.
 82. Tamhankar A. P., Peters J. H., Portale G. et al. Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: new insights using multichannel intraluminal impedance technology // *J Gastrointest Surg.* 2004; 8 (7): 890–867.
 83. Tsoukali E., Sifrim D. The Role of Weakly Acidic Reflux in Proton Pump Inhibitor Failure, Has Dust Settled? // *J Neurogastroenterol Motil.* 2010; 16 (3): 258–264.
 84. Lidums I., Lehmann A., Checklin H. et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA (B) agonist baclofen in normal subjects // *Gastroenterology.* 2000; 118: 7–13.
 85. Zhang Q., Lehmann A., Rigda R. et al. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA (B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Gut.* 2002; 50: 19–24.
 86. Omari T. I., Benninga M. A., Sansom L. et al. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial // *J Pediatr.* 2006; 149: 468–474.
 87. Vela M. F., Tutuian R., Katz P. O., Castell D. O. Baclofen decreases acid and non-acid postprandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH // *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 243–251.
 88. Koek G. H., Sifrim D., Lerut T. et al. Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors // *Gut.* 2003; 52: 1397–1402.
 89. Boeckxstaens G. E., Rydholm H., Lei A. et al. Effect of lesogaberan, a novel GABA-receptor agonist, on transient lower esophageal sphincter relaxations in male subjects // *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 11: 1208–1217.
 90. Beaumont H., Smout A., Aanen M. et al. The GABA (B) receptor agonist AZD9343 inhibits transient lower oesophageal sphincter relaxations and acid reflux in healthy volunteers: A phase I study // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 937–46.
 91. Gerson L. B., Huff F. J., Hila A. et al. Arbaclofen Placabil decreases postprandial reflux in patients with gastroesophageal reflux disease // *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1266–1275.
 92. Storr M. A. What is nonacid reflux disease? // *Can J Gastroenterol.* 2011; 25 (1): 35–38.
 93. Rosenthal R., Peterli R., Guenin M. O. et al. Laparoscopic antireflux surgery: long-term outcomes and quality of life // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2006; 16: 557–561.
 94. Mirbagheri S. A., Sadeghi A., Amouie M. et al. Pyloric injection of botulinum toxin for the treatment of refractory GERD accompanied with gastroparesis: a preliminary report // *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2621–2626.
 95. Fenton P., Terry M. L., Galloway K. D. et al. Is there a role for laparoscopic fundoplication in patients with non-erosive reflux disease (NERD)? // *Gastroenterology.* 2000; 118 (suppl 2): A481 [abstract].
 96. Mainie I., Tutuian R., Agrawal A., Adams D., Castell D. O. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication // *Br J Surg.* 2006; 93: 1483–1487.
 97. Becker V., Bajbouj M., Waller K., Schmid R. M., Meining A. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors — a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 1355–1360.
 98. Huebner G. R., Marks R., Wilcox C. M. Choice of long-term strategy for the management of patients with severe esophagitis: a cost-utility analysis // *Gastroenterology.* 1997; 112: 1078–1086.
 99. Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux: differences, prevalence and clinical relevance // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16: 823–830.
 100. Vaezi M. F., Lacamera R. G., Richter J. E. Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system // *Am J Physiol.* 1994; 267: G1050–G1057.
 101. Koek G. H., Tack J., Sifrim D., Lerut T., Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD // *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 2033–2040.
 102. Tack J., Koek G., Demedts I., Sifrim D., Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? // *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 981–988.
 103. Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T., Wendel C. et al. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily // *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 2005–2013.
 104. Champion G., Richter J. E., Vaezi M. F., Singh S., Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* 1994; 107: 747–754.
 105. Netzer P., Gut A., Brundler R., Gaia C., Halter F., Inauen W. Influence of pantoprazole on oesophageal motility, and bile and acid reflux in patients with oesophagitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 1375–1384.
 106. Clouse R. E., Lustman P. J., Eckert T. C., Ferney D. M., Griffith L. S. Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities. A double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* 1987; 92: 1027–1036.
 107. Handa M., Mine K., Yamamoto H. et al. Antidepressant treatment of patients with diffuse esophageal spasm: a psychosomatic approach // *J Clin Gastroenterol.* 1999; 28: 228–232.
 108. Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease — where next? // *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 79–94.
 109. Cohen J. Switching omeprazole in Sweden and the United States // *Am. J. Ther.* 2003; 10 (5): 370–376.
 110. Allgood L. D., Grender J. M., Shaw M. J., Peura D. A. Comparison of Prilosec OTC (omeprazole magnesium 20.6 mg) to placebo for 14 days in the treatment of frequent heartburn // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2005; 30 (2): 105–112.
 111. Fendrick A. M., Shaw M., Schachtel B. et al. Self-selection and use patterns of over-the-counter omeprazole for frequent heartburn // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2 (1): 17–21.
 112. Friedman J. M., Polifka J. E. Omeprazole. In: *Teratogenic Effects of Drugs. A Resource for Clinicians (TERIS).* 2nd ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press 2000; p. 516.
 113. Kallen B. A. J. Use of omeprazole during pregnancy — no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy // *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 96 (1): 63–68.
 114. Ruigomez A., Rodriguez L. U. G., Cattaruzzi C. et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes // *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 476–481.
 115. Lalkin A., Loebstein, Addis A. et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study // *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 727–730.

Профиль фармакологических лекарственных взаимодействий с участием различных ингибиторов протонной помпы*

Таблица

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

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

* А. Н. Казюлин, И. Е. Калягин. Эффективность и безопасность пантопрозола в лечении кислотозависимых заболеваний // Лечащий врач. 2012. № 7.

Дифференциальный диагноз с постинфекционным синдромом раздраженной кишки [42]*

Таблица

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

* А. А. Самсонов, Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ. Постинфекционный синдром раздраженной кишки — особая форма функциональной кишечной патологии // Лечащий врач. 2012. № 7.

Таблица

Характеристика наиболее широко применяющихся базисных противовоспалительных препаратов*

Препарат	Рекомендации по применению	Стандартные дозировки	Обычные сроки развития клинического эффекта, недель	Примечания
Препараты первого ряда				
Метотрексат	Активный ревматоидный артрит, любые формы	7,5–25 мг в неделю	6–12	Рекомендуется сочетать с фолиевой кислотой в дозе 1–5 мг/сут
Лефлуномид	Активный ревматоидный артрит, любые формы	20 мг/сут	4–8	Может применяться начальная «ударная» доза 100 мг/сут в течение 3 дней
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит с умеренной активностью, преимущественно без системных проявлений	1–2 г/сут	8–12	Назначаются с постепенным повышением дозы по 0,5 г в неделю до 2 г/сут
Препараты второго ряда				
Гидроксихлорохин	Ревматоидный артрит с низкой активностью	200–400 мг/сут	3–6	Сейчас редко применяется для монотерапии
Соли золота для парентерального применения	Ревматоидный артрит без системных проявлений	50 мг в неделю	3–6	Препараты недоступны в России
Азатиоприн	Активный ревматоидный артрит	50–150 мг/сут	8–12	Препараты недоступны в России
Циклоспорин А	Активный ревматоидный артрит	3–5 мг/кг/сут	4–6	Требуется контроль функции почек
Циклофосфамид	Ревматоидный артрит с системными проявлениями	50–100 мг/сут внутрь; 500–1000 мг в неделю в/в	4–8	Применяется преимущественно парентерально при васкулите
Хлорамбуцил	Ревматоидный артрит с системными проявлениями	4–10 мг/сут	6–8	Применяется редко в связи с гематологическими осложнениями
D-пеницилламин	Ревматоидный артрит без системных проявлений	150–1000 мг/сут	3–6	Высокая частота развития нежелательных реакций

* Д. Е. Каратеев. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита // Лечащий Врач. 2007. № 2.

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

- Быстрое наступление эффекта
- Пролонгированность анальгезии
- Минимизация побочных эффектов

ЗАЛДИАР®**Рациональное лечение умеренной боли**Регистрационное удостоверение: П №015588/01 от 25.03.2009
Полная информация о препарате в инструкции по медицинскому применению.Произведено "Грюненталь ГмБХ"
Маркетинг и дистрибуция в РФ:
ООО "ШТАДА Маркетинг"STADA
CIS

Реклама

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

Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества

П. Н. Папапану, DDS, PhD, профессор стоматологии

Факультет стоматологии Колумбийского университета, Нью-Йорк, США

Ключевые слова: пародонтит, атеросклероз, риск развития, пародонтологическое лечение, маркеры воспаления, факторы риска, профилактика пародонтита и атеросклероза.

Представление о том, что заболевания полости рта неблагоприятно влияют на общее состояние здоровья, не являются новыми. В древних рукописях ассирийцев, иудеев, греков и римлян встречаются упоминания о том, что крепкие зубы являются признаком хорошего здоровья [1]. Спустя несколько веков, ближе к современности, в работе W. D. Miller (1891) [2], а затем и на рубеже двадцатого века в статьях W. Hunter [3, 4] причиной развития различных патологий организма назывался «сепсис полости рта». В разработанной позднее теории очаговой инфекции [5] считалось, что патогенные микроорганизмы из инфицированных тканей полости рта через кровоток распространяются по всему организму, в результате чего развиваются различные заболевания, включая артрит и нефрит. В результате данных убеждений десятки пациентов лишились зубов, и эта практика сохранялась до тех пор, пока во второй половине двадцатого века в медицине не укрепились менее экстремальные и более научно обоснованные подходы к лечению инфекций полости рта.

В течение последних 25 лет исследователи по-новому взглянули на взаимосвязь стоматологического и общего здоровья и, в частности, на предполагаемую роль пародонтита в качестве независимого фактора риска развития атеросклероза сосудов и его клинических проявлений (ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта). Так, в нескольких исследованиях были получены первоначальные

данные о потенциальных патофизиологических механизмах взаимосвязи пародонтита и атеросклероза сосудов, основанные на эпидемиологической взаимосвязи этих двух заболеваний, а также на наблюдавшихся после проведенной терапии пародонтита изменениях в течении заболеваний, вызванных атеросклерозом сосудов. Учитывая, что, во-первых, пародонтит и атеросклероз сосудов широко распространены; во-вторых, наблюдается высокая частота развития осложнений и смертельных исходов в результате атеросклероза сосудов, и в этой связи возникают большие затраты в системе здравоохранения; в-третьих, заболевания пародонта возможно предотвратить и эффективно лечить, очевидно, что связь между этими заболеваниями представляет высокую значимость с точки зрения сохранения здоровья общества.

В апреле 2012 г. Американская ассоциация кардиологов (American Heart Association, АНА) утвердила свою официальную позицию «Заболевания пародонта и атеросклероз сосудов: подтверждена ли независимая взаимосвязь доказательствами?» [6], где представила всесторонний обзор имеющихся публикаций, в котором была предпринята попытка систематизировать то, что на сегодняшний день уже известно в данной области, а также определить, какие данные необходимо получить в последующих научных исследованиях. К сожалению, неточно и ошибочно воспринятый пресс-релиз (впоследствии был изменен и скорректирован АНА), сопровождавший данный научный документ, привлек значительное внимание прессы и в результате привел к смятению среди медицинских работни-

ков и общественности. Впоследствии на симпозиуме, проведенном совместно Европейской федерацией пародонтологов (European Federation of Periodontology, EFP) и Американской академией пародонтологов (American Academy of Periodontology, AAP), был представлен полный исчерпывающий обзор современной научной литературы, касающейся влияния пародонтита на развитие различных системных заболеваний, включая атеросклероз сосудов [7, 8]. Далее в статье описаны ключевые положения возможного биологического сценария развития связи между указанными заболеваниями, данные эпидемиологических исследований, а также значимость этих данных для пациентов и работников здравоохранения.

Возможный биологический сценарий развития связи пародонтита и системных заболеваний

Заболевания пародонта представляют собой воспаление тканей пародонта, причиной которого является образование биопленки (зубного налета), имеющей сложный полимикробный состав [9]. Процесс потери зубодесневого соединения и образования патологического пародонтального кармана (одного из характерных признаков пародонтита) сопряжен со значительным экологическим сдвигом в составе биопленки и выраженным размножением бактерий, в результате чего концентрация бактерий в одиночно взятом патологическом кармане повышается до 10^9 – 10^{10} КОЕ/мл. Разрушенная эпителиальная выстилка пародонтальных карманов, представляющая существенную площадь при генерализованном пародонтите [10],

является входными воротами, через которые липополисахариды и другие антигенные структуры бактериального происхождения, включая фимбрии и везикулы, напрямую воздействуют на подлежащие ткани, вызывая развитие местной воспалительной реакции [11], а также попадают в микрососудистое русло тканей пародонта и в системный кровоток. Все чаще говорится о том, что при пародонтите такие ежедневные манипуляции, как жевание и чистка зубов [12, 13], а также инвазивные терапевтические вмешательства в полости рта [14, 15] могут приводить к частой транзиторной бактериемии. Как следствие, гематогенная диссеминация бактерий приводит к обсеменению отдаленных органов и тканей, таких как клапаны сердца и суставов, вызывая хроническое системное воспаление, которое считается одним из важных патогенетических механизмов развития атеросклероза сосудов [16, 17]. Важно отметить, что медиаторы, вызывающие воспаление в тканях пародонта [18], также могут разноситься по всему организму с током крови.

Центральная роль влияния инфекции/воспаления пародонта как фактора риска в развитии атеросклероза сосудов объясняется положением «активация эндотелия сосудов» [19]. Вкратце это можно объяснить следующим образом: циркулирующие продукты жизнедеятельности бактерий, а также воспалительные цитокины и хемокины изменяют регуляцию поверхностных рецепторов клеток эндотелиальной выстилки и приводят к выраженной адгезии молекул. В результате моноциты периферической крови задерживаются и в последующем адгезируются к эндотелию сосудов, мигрируют в субэндотелиальное пространство и становятся тканевыми макрофагами. Антитела, вырабатываемые организмом-хозяином и направленные против специфических белков бактерий (включая так называемые белки теплового шока, являющиеся эволюционными и устойчивыми, а также имеющие высокую степень сродства с белками организма-хозяина), частично выступают в качестве аутоантител и вызывают апоптозное разрушение эндотелиальных клеток сосудов.

У пациентов с пародонтитом по сравнению с людьми со здоровым пародонтом определяется более высокий уровень медиаторов воспаления в сыво-

ротке крови, включая С-реактивный белок (СРБ) — медиатор острой фазы воспаления, связанный с развитием осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Макрофаги захватывают холестерин в виде окисленных липопротеинов низкой плотности, превращаются в пенистые клетки, которые подвергаются апоптотическому распаду с депонированием липидов в субэндотелиальном пространстве, таким образом происходит формирование атеросклеротических бляшек. На заключительной и клинически важной стадии атерогенеза происходит ферментативное разрушение внеклеточного матрикса и фиброзной «оболочки» атеромы, что приводит к разрыву атеросклеротической бляшки, выбросу протромботических компонентов с последующим образованием тромба, что приводит к окклюзии сосуда. Клинически это проявляется, например, в виде инфаркта миокарда в случае окклюзии коронарной артерии или инсульта в случае окклюзии сосуда головного мозга. Дополнительные подтверждения влияния пародонтита на атерогенез, помимо вышеприведенного биологического сценария, были получены при исследовании образцов атеросклеротических бляшек, полученных во время эндартерэктомии, в составе которых были обнаружены ДНК бактерий полости рта [20–22] и жизнеспособные бактерии полости рта [23], а также в экспериментальных исследованиях на животных, в которых было продемонстрировано, что инфицирование специфическими возбудителями пародонтита, такими как *Porphyromonas gingivalis*, ускоряет развитие атеросклероза сосудов [24]. Важно отметить, что у пациентов с пародонтитом по сравнению с людьми со здоровым пародонтом определяется более высокий уровень медиаторов воспаления в сыворотке крови, включая СРБ [25] — медиатор острой фазы воспаления, связанный с развитием осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [26].

Результаты эпидемиологических исследований

Связь между пародонтитом и осложнениями атеросклероза сосудов была изучена во множестве эпидемиологических исследований. Эти исследования существенно различаются по дизайну (кросс-функциональные, по типу

«случай—контроль», проспективные или ретроспективные) и методам диагностики состояния тканей пародонта. Последние включают в себя дихотомическую и непрерывную оценку клинического состояния пародонта, рентгенографическое определение разрушения альвеолярной кости или потери зуба, самостоятельную оценку пациентами состояния тканей пародонта, измерение уровня бактериальной обсемененности специфическими пародонтопатогенами в полости рта и уровня антител в сыворотке крови к колонизирующим пародонт бактериям. Кроме того, данные исследований существенно различались в зависимости от вариации заболеваний, вызванных атеросклерозом сосудов: от суррогатных маркеров атеросклероза сосудов (то есть биомаркеров атеросклероза сосудов, таких как уровень СРБ в плазме крови и показатели липидного профиля; или критериев доклинического проявления заболевания, таких как оценка толщины комплекса интима-медиа или появление артериальной гипертензии) до клинических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, смертельный исход по причине атеросклероза сосудов).

При оценке данных эпидемиологических исследований определения связи специфического воздействия пародонтита на развитие атеросклероза сосудов и его клинических проявлений особое внимание следует уделить роли других факторов риска, которые связаны с обоими заболеваниями и влияют на полученные результаты. Важную роль в развитии воспаления тканей пародонта и атеросклероза сосудов играют и другие факторы риска, такие как курение, сахарный диабет, низкое социально-экономическое положение, и они могут затруднить оценку связи этих двух заболеваний. Однако после учета указанных факторов в нескольких тщательно спланированных эпидемиологических исследованиях по оценке связи пародонтита и атеросклероза сосудов были получены данные, что пародонтит действительно повышает риск развития атеросклероза сосудов, помимо других общих для этих двух заболеваний факторов риска. Следует отметить, что данные ряда исследований, в которых принимали участие никогда не курившие люди, подтверждают наличие влияния пародонтита на развитие атеросклероза сосудов.

Таким образом, после обзора всего объема доступных данных АНА сле-

лала заключение, что пародонтит связан с развитием атеросклероза сосудов независимо от наличия других факторов риска [6]. Иными словами, выявленная взаимосвязь пародонтита и атеросклероза сосудов объясняется не только общими факторами риска, но и тем, что сам по себе пародонтит повышает риск развития атеросклероза сосудов. Аналогичное заключение было вынесено чуть позже на объединенном симпозиуме EFP/AAP, посвященном связи между пародонтитом и развитием системных заболеваний, на котором повторно говорилось о статистически значимом более высоком риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у людей с пародонтитом [27]. Важно отметить, что роль пародонтита в развитии атеросклероза сосудов более выражена у людей среднего возраста, то есть младше 65 лет, что указывает на то, что у пожилых людей в дополнение появляются другие отягощающие факторы риска, и это затрудняет распознавание связи пародонтита и атеросклероза сосудов [7].

Учитывая все вышесказанное, логично задать вопрос: может ли лечение пародонтита снизить риск развития атеросклероза сосудов? Согласно доступным данным, полученным в результате интервенционных исследований, в которых пациенты с пародонтитом проходили пародонтологическое лечение и наблюдались на предмет осложнений атеросклероза сосудов, при лечении пародонтита наблюдается более низкий уровень системного воспаления, определенный по уровню СРБ [25] и других маркеров воспаления [8], улучшается функция эндотелия сосудов [28] и снижается толщина комплекса интима-медиа [29]. Однако следует понимать, что несмотря на важную роль вышеприведенных суррогатных маркеров атеросклероза сосудов, они не являются синонимами клинических осложнений. На сегодняшний день проведено только первое пилотное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, оценивающее возможность нехирургического лечения пародонтита в качестве вторичной профилактики атеросклероза сосудов [30]. В этом исследовании были освещены некоторые трудности проведения исследований такого типа: например, некоторые участники исследования, определенные в контрольную группу, активно обращались за лечением пародонта

вне исследования и получали таковое, что, несомненно, затрудняет выявление межгрупповых различий частоты развития новых случаев атеросклероза сосудов, если они возникали. Однако учитывая то, что окончательные клинические исследования еще не были проведены, до сих пор неизвестно, может ли лечение пародонта привести к существенному улучшению клинических показателей атеросклероза сосудов.

Значимость проблемы для специалистов здравоохранения и общества

Итак, какие шаги должны принимать врачи и какие рекомендации им следует давать своим пациентам, учитывая, что на сегодняшний день нет недостаточного количества соответствующих знаний и данных рандомизированных контролируемых исследований? Бурные дискуссии велись по поводу того, действительно ли выявленная связь пародонтита и развитие атеросклероза сосудов носит причинно-следственный характер. Это можно понять, так как многие специалисты воспринимают причинно-следственную связь как линейную зависимость между каким-либо воздействием специфического агента и развитием конкретного заболевания, как в случае типичной бактериальной или вирусной инфекции (например, заражение *Treponema pallidum* приводит к сифилису, а инфицирование вирусом иммунодефицита человека вызывает развитие синдрома приобретенного иммунодефицита). Однако наличие причинно-следственной связи намного сложнее установить в случае хронических заболеваний мультифакторной этиологии, связанных с одновременным воздействием нескольких неблагоприятных факторов, когда ни один из них не может быть выделен в качестве первопричины. К таким мультифакторным заболеваниям относятся злокачественные новообразования и атеросклероз сосудов. Так, документально подтверждено, что развитию атеросклероза сосудов способствуют все факторы риска, такие как курение, недостаточная физическая нагрузка, нерациональное питание, артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет. Важно отметить, что мероприятия, направленные на устранение отдельных факторов риска или, что предпочтительнее, нескольких факторов одно-

временно, благоприятно сказываются на снижении риска осложнений, вызванных атеросклерозом сосудов. Таким образом, в центре эффективной стратегии профилактики и лечения атеросклероза сосудов должно быть не только воздействие на один отдельный фактор риска, а влияние на несколько факторов одновременно путем продвижения здорового образа жизни и изменения модели поведения. Учитывая все вышесказанное, одно из наиболее непродуманных замечаний, появившихся в средствах массовой информации в свете последних дискуссий о позиции АНА, заключалось в том, что ориентированность на пародонтит в качестве потенциального фактора риска атеросклероза сосудов может отвлекать внимание специалистов от других «истинных» факторов. Это ошибочное мнение обусловлено недооценкой важности влияния пародонтита как инфекционного/воспалительного заболевания полости рта, которая является частью организма в целом.

Как профессионалы в области стоматологии мы проводим лечение воспалительных заболеваний пародонта главным образом с целью восстановления его здорового состояния, а также функции и эстетичности. Однако для достижения этих целей мы должны поддерживать целостный подход к укреплению здоровья пациента в целом, который должен включать в себя элементы положительной коррекции поведения, включая отказ от курения и консультирование по поводу диеты. Долгосрочные отношения с нашими пациентами, которые мы часто создаем и поддерживаем, позволяют проводить однозначно эффективные мероприятия для поддержания здорового образа жизни. Таким образом, предлагаемая нами тактика не подразумевает ориентироваться на лечение пародонтита в качестве основного метода снижения риска атеросклероза сосудов как более эффективного в сравнении с прекращением курения или контроля гиперлипидемии, однако представляет собой более глобальный подход к охране здоровья, подразумевающий контроль как можно большего количества факторов риска. Важно отметить (и последние научные работы доказывают это), что выявление патологии пародонта облегчает идентификацию недиагностированного сахарного диабета [31], другого важного фактора риска развития атеросклероза сосудов. Таким образом,

Забота о здоровье десен Ваших пациентов

НОВИНКИ

ЗУБНАЯ ЛЕНТА

Для ежедневного удаления
зубного налета из межзубных
промежутков

МЕЖЗУБНЫЕ ЕРШИКИ

Для ежедневного удаления
зубного налета из межзубных
промежутков

ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА

Для дополнительного ежедневного контроля
образования зубного налета
Содержит 0,075% цетилпиридиния хлорида и 225 ppm
ионов фтора

ЗУБНАЯ ПАСТА

с технологией Триклозан / Сополимер
(1450 ppm F)
Для длительного антибактериального
эффекта и прямого противовоспалительного
действия на десны

антибактериальное
ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ
противовоспалительное

ЗУБНАЯ ЩЕТКА

Утонченные щетинки эффективно и бережно удаляют налет,
особенно вдоль линии десен

**СИСТЕМА ПО УХОДУ ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА С КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ.
РАЗРАБОТАНА В СООТВЕТСТВИИ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ**

Colgate® Total Pro-Здоровье Десен – это единственная система, содержащая
зубную пасту с технологией Триклозан / Сополимер с клинически доказанным
двойным действием

- Для ежедневной гигиены пациентам с гингивитом или высоким риском его
развития, а также при появлении кровоточивости десен
- Система, позволяющая рекомендовать набор продуктов, отвечающий
индивидуальным потребностям каждого пациента

**РЕКОМЕНДУЙТЕ СИСТЕМУ COLGATE® TOTAL PRO-ЗДОРОВЬЕ ДЕСЕН
ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЕСЕН**

Ссылки: 1. Amornchat C et al. (2004) Mahidol Dent J 24(2): 103–111. 2. Lindhe J et al. (1993) J Clin Periodontol 20(5): 327–334.

наше обращение к пациентам должно быть предельно простым и основанным на доступных научных данных: 1) связь пародонтита с атеросклерозом сосудов биологически обоснована и не зависит от наличия других факторов риска; 2) лечение пародонтита улучшает состояние полости рта, а также уменьшает системное воспаление в организме; 3) на сегодняшний день недостаточно данных, подтверждающих, что лечение пародонтита снижает риск развития атеросклероза сосудов.

В статье-рассуждении В. М. Hofmann говорится о том [32], что отношение медицинских работников к вопросу неясности точной причины в свете недостаточных данных скорее связано не с научными доказательствами таковой, а с необходимостью моральной ответственности, которая сильно зависит от степени социальной ориентированности общества на профилактику рассматриваемых заболеваний. Принцип предосторожности, основанный на невмешательстве, обоснован только до тех пор, пока такая позиция не причиняет вреда пациенту. Следует помнить о том, что риск, связанный с лечением пародонтита, невысок, и преимущества пародонтологической терапии перевешивают его. Важно отметить, что обычное лечение пародонтита не предусматривает дополнительной системной терапии, которая может вызвать неблагоприятные побочные эффекты. Таким образом, лечение пародонтита — это научно обоснованный способ охраны здоровья населения, который является предметом моральной ответственности каждого врача-стоматолога, независимо от подтверждения в последующих исследованиях положительной роли терапии воспаления тканей пародонта на риск развития атеросклероза сосудов. ■

Литература

- O'Reilly P. G., Claffey N. M. A history of oral sepsis as a cause of disease // *Periodontol.* 2000; 23: 13–18.
- Miller W. D. The human mouth as a focus of infection // *Dent Cosmos.* 1891; 33 (9): 689–709.
- Hunter W. Oral sepsis as a cause for disease // *Br Med J.* 1900; 1: 215–216.
- Hunter W. The role of sepsis and antiseptics in medicine // *Lancet.* 1910; 1: 79–86.
- Billings F. Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis // *Arch Intern Med.* 1912; 9: 484–498.
- Lockhart P. B., Bolger A. F., Papapanou P. N., Osinbowale O., Trevisan M., Levison M. E. et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2012; 125 (20): 2520–2544.
- Dietrich T., Sharma P., Walter C., Weston P., Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontal disease and incident cardiovascular disease // *J Clin Periodontol.* 2013; 40 (In press).
- D'Aiuto F., Orlandi M., Gunsolley J. C. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes // *J Clin Periodontol.* 2013; 40 (In press).
- Haffajee A. D., Socransky S. S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases // *Periodontol.* 2000. 1994; 5: 78–111.
- Hujoel P. P., White B. A., Garcia R. I., Listgarten M. A. The dentogingival epithelial surface area revisited // *J Periodontal Res.* 2001; 36 (1): 48–55.
- Ebersole J. L., Taubman M. A. The protective nature of host responses in periodontal diseases // *Periodontol.* 2000 1994; 5: 112–141.
- Forner L., Larsen T., Kilian M., Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation // *J Clin Periodontol.* 2006; 33 (6): 401–407.
- Crasta K., Daly C. G., Mitchell D., Curtis B., Stewart D., Heitz-Mayfield L. J. Bacteraemia due to dental flossing // *J Clin Periodontol.* 2009; 36 (4): 323–332.
- Heimdahl A., Hall G., Hedberg M., Sandberg H., Soder P. O., Tuner K. et al. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures // *J Clinical Microbiol.* 1990; 28 (10): 2205–2209.
- Lockhart P. B., Brennan M. T., Sasser H. C., Fox P. C., Paster B. J., Bahrani-Mougeot F. K. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction // *Circulation.* 2008; 117 (24): 3118–3125.
- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 115–126.
- Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N Engl J Med.* 2005; 352 (16): 1685–1695.
- Salvi G. E., Brown C. E., Fujihashi K., Kiyono H., Smith F. W., Beck J. D. et al. Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis // *J Periodontal Res.* 1998; 33 (4): 212–225.
- Kebschull M., Demmer R. T., Papapanou P. N. «Gum bug, leave my heart alone!» — epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis // *J Dent Res.* 2010; 89 (9): 879–902.
- Haraszthy V. I., Zambon J. J., Trevisan M., Zeid M., Genco R. J. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques // *J Periodontol.* 2000; 71 (10): 1554–1560.
- Stelzel M., Conrads G., Pankuweit S., Maisch B., Vogt S., Moosdorf R. et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR // *J Periodontol.* 2002; 73 (8): 868–870.
- Fiehn N. E., Larsen T., Christiansen N., Holmstrup P., Schroeder T. V. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels // *J Periodontol.* 2005; 76 (5): 731–736.
- Kozarov E. V., Dorn B. R., Shelburne C. E., Dunn W. A. Jr., Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25 (3): e17–18.
- Lalla E., Lamster I. B., Hofmann M. A., Bucciarelli L., Jerud A. P., Tucker S. et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (8): 1405–1411.
- Paraskevas S., Huizinga J. D., Loos B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis // *J Clin Periodontol.* 2008; 35 (4): 277–290.
- Ridker P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation.* 2003; 107 (3): 363–369.
- Tonetti M., Van Dyke T. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. Consensus report of working group 1 of the Joint European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases // *J Clin Periodontol.* 2013; 40 (In press).
- Tonetti M. S., D'Aiuto F., Nibali L., Donald A., Storry C., Parkar M. et al. Treatment of periodontitis and endothelial function // *N Engl J Med.* 2007; 356 (9): 911–920.
- Piconi S., Trabattini D., Luraghi C., Perilli E., Borelli M., Pacei M. et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness // *FASEB J.* 2009; 23 (4): 1196–1204.
- Offenbacher S., Beck J. D., Moss K., Mendoza L., Paquette D. W., Barrow D. A. et al. Results from the periodontitis and vascular events (PAVE) study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease // *J Periodontol.* 2009; 80 (2): 190–201.
- Lalla E., Kunzel C., Burkett S., Cheng B., Lamster I. B. Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting // *J Dent Res.* 2011; 90 (7): 855–860.
- Hofmann B. M. Does oral infection cause cardiovascular disease? Oral and moral challenges // *Community Dent Oral Epidemiol.* 2011; 39 (5): 385–392.

«Спешите медленно». Диуретики длительного действия для продолжительной терапии амбулаторных больных

Я. А. Орлова, доктор медицинских наук, профессор

Медицинский научно-образовательный центр ГБОУ ВПО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые осложнения, препараты длительного действия, диуретики, гидрохлортиазид, хлорталидон, торасемид.

Основные классы лекарственных средств, широко используемых в настоящее время, пришли в терапевтическую практику в виде препаратов короткого действия. Это касается и бета-блокаторов (ББ), и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК). Вторая половина XX в. была ознаменована значимым прорывом в лечении артериальной гипертензии (АГ) в связи с началом применения пропранолола [1], а позднее нифедипина [2] и каптоприла [3]. Дальнейший клинический опыт использования этих препаратов внес существенные коррективы в тактику их назначения. Обеспечить регулярный 3–4-разовый прием лекарственного средства в течение дня пациентам, не находящимся на лечении в стационаре, оказалось крайне сложно. Попытки назначать пропранолол один раз в день вместо трех оказались не слишком успешными — даже при сопоставимом антигипертензивном эффекте стабильное подавление нейрогуморальных систем достигалось только при 3-разовом приеме [4]. Восторженный тон первых публикаций, касавшихся нифедипина, также вскоре сменился более осторожным [5]. Было показано, что быстрый и мощный эффект этого антигипертензивного агента сопровождался значимой активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем (САС) [6], что могло оказывать негативное влияние на прогноз в долгосрочной перспективе. Решение большинства этих проблем пришло с созданием препаратов, имеющих длительный период действия. Подавление нейрогуморальных систем в течение суток предотвратило их «рикошетную» активацию, обеспечило стабильный контроль артериального давления и, в значительной мере, улучшило качество жизни пациентов и приверженность их к лечению [7–10]. В настоящее время ни у кого не возникает сомнений в том, что при амбулаторном ведении пациентов предпочтение необходимо отдавать ББ, БКК и ИАПФ длительного действия, а препараты этих классов короткого действия сохраняют свои позиции в основном в экстренных ситуациях.

История диуретиков, одного из старейших классов препаратов, используемых в лечении сердечно-сосудистых

заболеваний, имела не такой прямолинейный ход. В конце 1950-х гг. почти одновременно были зарегистрированы хлортиазид, гидрохлортиазид (ГХТЗ) и хлорталидон (ХТ). Эти препараты, имея близкую химическую структуру, существенно различаются по фармакокинетике. Если тиазиды можно классифицировать как препараты короткого действия, то период полувыведения ХТ, тиазидоподобного диуретика, может достигать 40–60 ч.

Данные о положительном влиянии на прогноз для пациентов с АГ были получены и для ГХТЗ, и для ХТ. В конце 1960-х гг. были проведены плацебо-контролируемые исследования, показавшие способность диуретиков снижать сердечно-сосудистую смертность [11, 12]. Полученные данные свидетельствовали о необходимости пролечить только 2,7 больных, чтобы предотвратить одно сердечно-сосудистое осложнение (ССО). И в настоящее время терапия диуретиками имеет самое низкое соотношение цена/эффективность из всех методов первичной профилактики, уступая по этому показателю только диете, предусматривающей ограничение потребления соли [13].

Влияние терапии на основе ХТ на частоту развития инсульта и других ССО у 4736 пациентов с изолированной систолической гипертензией изучали в исследовании SHEP. ХТ по сравнению с плацебо снижал частоту развития инсульта на 36%, инфаркта миокарда — на 27%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) — на 54%, а общее число ССО примерно на 32% [14]. В исследование ALLHAT [15, 16] было рандомизировано более чем 42 000 пациентов с АГ и либо с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями, либо с факторами риска их развития. В этом исследовании ХТ не уступил таким мощным соперникам, как ИАПФ лизиноприл и БКК амлодипин, ни по влиянию на комбинированную первичную конечную точку, ни на смертность.

Нельзя не упомянуть, что были опубликованы и другие данные, в соответствии с которыми диуретики показали меньшую эффективность, чем другие классы антигипертензивных препаратов. В исследовании ACCOMPLISH [17] 11 506 пациентов с АГ, имевших высокий риск ССО, получали либо беназеприл с амлодипином, либо беназеприл с ГХТЗ в течение 36 месяцев. Снижение относительного риска развития ССО было на 20% больше в группе пациентов, получавших комбинации амлодипина с беназеприлом, несмотря на сходное снижение уровня офисного артериального давления (АД). Возможно, неуспех ГХТЗ был связан с тем, что

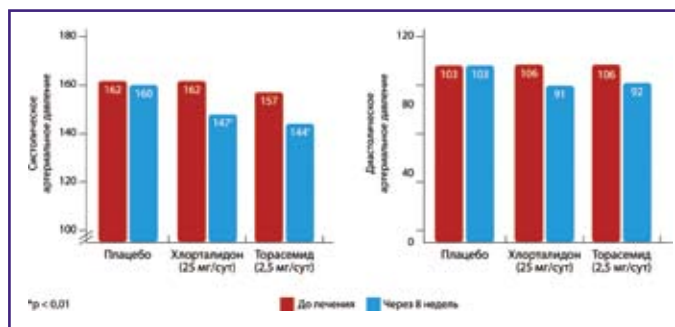


Рис. 1. Сравнительное влияние торасемида и хлорталидона на уровень АД

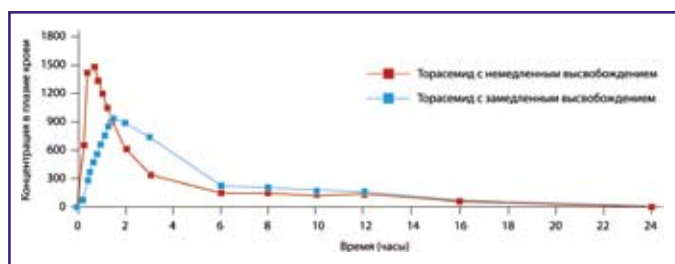


Рис. 2. Изменения концентрации торасемида в плазме крови после приема 10 мг торасемида с разным типом высвобождения

в данном исследовании препарат был использован в более низких дозах (12,5–25 мг), чем те, которые применялись в плацебо-контролируемых испытаниях. При этом в исследовании SHER XT в дозе более 12,5–25,0 мг контролировал АД у 50% пациентов в течение нескольких лет без существенных неблагоприятных последствий [14]. In vitro XT по эффективности превосходит ГХТЗ в 2 раза [18]. Однако при анализе клинических исследований было показано, что эквивалентное антигипертензивное действие достигается в 3 раза большими дозами ГХТЗ [19]. В качестве основной причины такого превосходства XT М.А. Peterzan и соавт. называют отличия в фармакокинетике препаратов — существенную разницу в длительности их действия.

Петлевые диуретики (ПД) используются в терапии пациентов с неосложненной АГ традиционно в меньшей степени, чем тиазидоподобные. Это обстоятельство, вероятно, объясняется не только отсутствием исследований, свидетельствующих о влиянии ПД на прогноз, но и сложившимися стереотипами. Например, малые дозы ГХТЗ широко назначаются терапевтами и кардиологами для снижения АД, тогда как не было получено никаких данных, подтверждающих их положительное влияние на риск развития ССО у пациентов с АГ. ПД, как правило, отдают предпочтение, когда у пациента развивается сердечная или почечная недостаточность. Ситуация несколько изменилась с появлением в конце 1980-х гг. торасемида, ПД с длительным периодом полувыведения. Был проведен ряд исследований, в которых изучался его антигипертензивный эффект и переносимость. Торасемид применялся в дозах, не приводящих к значимому

диуретическому эффекту (2,5–5 мг/сут) в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Было продемонстрировано снижение диастолического давления через 8–12 недель лечения до целевых значений у 70–80% пациентов. При дозах 10 мг/сут диастолическое давление нормализовалось более чем у 90% пациентов [20]. Лечение торасемидом в большинстве случаев начиналось с низких доз. В случаях, когда не удавалось достичь оптимального контроля АД, доза увеличивалась. В свете обсуждения вопроса о значении длительности действия мочегонного препарата, интерес представляет работа I. Achhammer и соавт. [21], в которой продемонстрирован сопоставимый антигипертензивный эффект торасемида и хлорталидона (рис. 1).

Известно, что удлинение периода циркуляции диуретика в крови может уменьшить пиковый натрийурез, тем самым предотвращая «рикошетный» обратный захват натрия и гиперактивацию РААС и САС [22, 23]. Этот эффект может быть достигнут либо за счет удлинения периода полувыведения, либо за счет создания лекарственных форм с замедленным высвобождением препарата. Торасемид и сам по себе обладает большим периодом полувыведения в сравнении с Фуросемидом — 180–240 мин против 90 мин [24], но, помимо этого, относительно недавно появилась его новая форма с замедленным высвобождением препарата (Бритомар) [25]. Матричная таблетка позволяет дополнительно увеличить время достижения максимальной концентрации торасемида в крови [26], минимизировав тем самым активацию нейрогуморальных систем (рис. 2).

В клинической практике такие различия в фармакокинетике торасемида с немедленным и замедленным высвобождением реализуются в более выраженном влиянии на уровень АД последнего [27] (рис. 3).

Нет сомнений, что для оценки влияния на прогноз как ПД, так и малых доз ГХТЗ требуются рандомизированные исследования. Однако появление торасемида с замедленным высвобождением существенно расширило возможности применения ПД в качестве антигипертензивных препаратов. В США торасемид в малых дозах рекомендован начиная с 6-го (1993) доклада Комитета экспертов Национального института сердца, легких и крови США для длительной терапии АГ [28].

Тем не менее, основной сферой применения ПД в кардиологии была и остается сердечная недоста-

точность. В российских рекомендациях по ХСН [29] место диуретиков определено как место препаратов, «применяемых в определенных клинических ситуациях». В первую очередь имеются в виду пациенты, имеющие признаки задержки жидкости: отеки, одышку, влажные хрипы в легких и т. п. Однако в настоящее время обсуждается необходимость назначения ПД пациентам без клинических проявлений застоя, но имеющих признаки повышения давления наполнения левого желудочка [30].

Обращает на себя внимание тот факт, что в рекомендациях по ХСН лечению диуретиками присвоен класс доказанности IC. Это означает, что «данный метод полезен и эффективен». Однако маркировка «C» предполагает, что «в основе

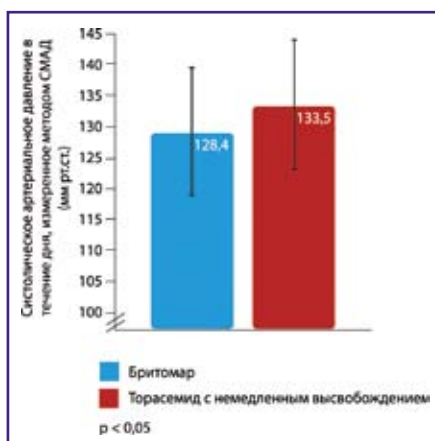


Рис. 3. Сравнение антигипертензивного эффекта торасемида немедленного и замедленного высвобождения (Бритомар)



Рис. 4. Сравнительное влияние терапии Фуросемидом и торасемидом на смертность больных с ХСН (исследование TORIC)

рекомендации лежит общее мнение (соглашение) экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров». Действительно, вряд ли у врача, которому приходилось лечить пациента с ХСН в состоянии декомпенсации, возникали сомнения в необходимости использования диуретиков. С другой стороны, рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний с диуретиками при ХСН не проводилось и, наиболее вероятно, проведено не будет. Самое большое из опубликованных сравнительных исследований с ПД TORIC посвящено изучению влияния торасемида против Фуросемида (или других диуретиков) на клиническое течение и смертность больных с ХСН [31]. В него было включено 1350 пациентов с ХСН II–IV ФК, длительность наблюдения составила 12 месяцев, средняя доза Фуросемида составила 40 мг (он использовался более чем у 85% пациентов), торасемида 10 мг. Торасемид превзошел Фуросемид и по влиянию на частоту госпитализаций, и на клиническое состояние пациентов. Но наиболее впечатляющими были отличия по воздействию на общую, сердечно-сосудистую и внезапную смертность (рис. 4).

Во многих исследованиях у больных с ХСН мочегонные средства с коротким периодом полужизни — Фуросемид и тиазиды — для достижения лучшего эффекта назначались дважды в день [32]. Тем не менее, попытка списать преимущества торасемида только на длительность его действия выглядела бы тенденциозно. Этот препарат обладает рядом плейотропных эффектов. Его антиальдостероновая активность препятствует развитию фиброза и избыточной экскреции калия [33, 34]. Выделить преимущественное влияние разных механизмов действия лекарственного средства на прогноз невозможно, но говоря об обеспечении качества жизни пациентов, длительность действия препарата приобретает самостоятельное значение. В ряде сравнительных исследований больные с ХСН констатировали более комфортное выделение излишков жидкости на торасемиде, чем на Фуросемиде [24, 35, 36]. «Чистым» экспериментом может считаться сравнение торасемида немедленного высвобождения с препаратом, в котором та же молекула торасемида упакована в гидрофильную матрицу, обеспечивающую его последовательное всасывание в кишечнике. Форма с замедленным высвобождением (Бритомар) в значительно меньшей степени ограничивала повседневную активность пациентов при более выраженном натрийурезе [37].

Бритомар

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

ИННОВАЦИОННЫЙ ДИУРЕТИК
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ



- Надежный контроль АД в течение суток при однократном приеме³
- Уменьшает кардиальный фиброз^{4,5}
- Благоприятный метаболический и электролитический профиль^{6,7}
- Диуретический эффект, не снижающий качество жизни пациента с ХСН⁸

ПРИЕМ 1 раз в сутки²

Препарат зарегистрирован МЗ РФ.
Информация для специалистов здравоохранения.
Per. уд. № ЛП-000318

Сокращенная информация по назначению:

Торговое название: Бритомар. МНН: торасемид. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия 5 мг, 10 мг. Показания: отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек; артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; анурия; печеночная кома и прекома; рефрактерная гипонатриемия; дегидратация; резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии; дигиталисная интоксикация; острый гломерулонефрит; синоатриальная и АВ-блокада II–III степени; беременность; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; безопасность и эффективность у детей до 18 лет не изучены. Применение в период беременности и грудного вскармливания: не рекомендуется применять при беременности. Бритомар в период лактации должен назначаться с осторожностью. Способ применения и дозы: принимать внутрь, независимо от приема пищи. Отечный синдром при хронической сердечной недостаточности: обычная начальная доза составляет 10–20 мг внутрь один раз в день. Отечный синдром при заболеваниях печени: обычная начальная доза составляет 5–10 мг внутрь один раз в день вместе с препаратами антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. Артериальная гипертензия: обычная начальная доза составляет 5–10 мг один раз в день. При отсутствии адекватного снижения артериального давления в течение 4–6 недель дозу увеличивают до 10 мг один раз в день. Возможные побочные реакции: нечасто: экстрасистолия, тахикардия, покраснение лица, носовые кровотечения, астенция гипохолестеринемия, гипертриглицеридемия, полидипсия, судороги мышц нижних конечностей, часто: головноекружение, головная боль, сонливость, диарея, полиурия, никтурия. С осторожностью: артериальная гипотензия; гиповолемия (с артериальной гипотензией или без нее); нарушения оттока мочи (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сужение мочеиспускательного канала или гидронефроз); желудочковая аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда (увеличение риска развития кардиогенного шока); диарея; панкреатит; сахарный диабет (снижение толерантности к глюкозе); заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия, одновременное применение сердечных гликозидов, аминокликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона (АКТГ); гипонатриемия; гипонатриемия, период лактации. Производитель: Феррер Интернациональ, С.А. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Торасемид рекомендован ВНОК и ОССН. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) ISSN 1728-4651. Сердечная недостаточность. 2010; 11, №1 (57): 36–40.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Бритомар.
3. Roca-Cusachs A. et al. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Immediate Release. Cardiovascular Therapeutics. 2008; 26: 911–100. NCT00334386.

4. Lopez B, Querjeto R, Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004; 43(11): 2028–2035.

5. Veeraveedu P.T., Watanabe K., Ma M. et al. Torasemide, a long-acting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy. Eur J Pharmacol. 2008; 581: 121–131.

6. Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. Drugs. 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.

7. Cosan J., Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002; 4:507–513.

8. Müller K. et al. Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail. 2003; 5: 793–801.

ООО «Такэда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Уланова д. 2, стр. 1,
тел: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625,
www.takeda.com.ru

Дата выхода рекламы: август 2013



Заключение

Требования к длительной диуретической терапии не отличаются оригинальностью — высокая эффективность, максимальная безопасность, хорошая переносимость. Современные мочегонные препараты в значительной степени обеспечивают требуемый диуретический ответ. Однако достижение двух последних критериев в реальной практике часто бывает затруднено из-за ограниченных возможностей лабораторного контроля за уровнем электролитов и низкой приверженности больных к лечению, связанных с нарушением привычного образа жизни при приеме мочегонных. В условиях амбулаторного ведения пациентов к этой планке возможно приблизиться, только назначая диуретики с длительным периодом действия. «Festina lente» — спешите медленно. ■

Литература

- Richards F. Propranolol in hypertension // *Am J Cardiol*. 1966 Sep; 18 (3): 384–386.
- Olivari M., Polese A., Fiorentini C. et al. Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action // *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 22 (5 Pt 1): 528–532.
- Rubin B., Antonaccio M., Horowitz Z. Captopril (SQ 14,225) (D-3-mercaptop-2-methylpropanoyl-L-proline): a novel orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme and antihypertensive agent // *Prog Cardiovasc Dis*. 1978; 21 (3): 183–194.
- Van den Brink G., Boer P., van Asten P. et al. One and three doses of propranolol a day in hypertension // *Clin Pharmacol Ther*. 1980; 27 (1): 9–15.
- Stone P., Antman E., Muller J. et al. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical applications // *Ann Intern Med*. 1980; 93 (6): 886–904.
- Corea L., Miele N., Bentivoglio M. et al. Acute and chronic effects of nifedipine on plasma renin activity and plasma adrenaline and noradrenaline in controls and hypertensive patients // *Clin Sci (Lond)*. 1979; 57 Suppl 5: 115 s-117 s.
- Calcium antagonists in cardiovascular disease: rationale for 24-hour action. Proceedings of an official satellite symposium and papers on amlodipine presented at the 25 th Anniversary International Symposium on Calcium Antagonists in Hypertension. Basel, Switzerland, February 11–12, 1988 // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988; 12 Suppl 7: S1–S14.
- Buhler F., Burkart F., Lutold B. et al. Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age: a pharmacologic tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension // *Am J Cardiol*. 1975; 36 (5): 653–669.
- Van den Broek S., de Graeff P., van Veldhuisen D. et al. Clinical and neurohumoral differences between spirapril and captopril in mild to moderate chronic congestive heart failure // *J Card Fail*. 1997; 3 (3): 165–171.
- Ruszy L., Hidas I., Ivanyi J. et al. Evaluation of captopril-enalapril replacement therapy in hypertensive patients under ambulatory blood pressure monitoring // *Orv Hetil*. 1996; 137 (51): 2851–2854.
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // *JAMA*. 1967; 202: 1028–1034.
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // *JAMA*. 1970; 213: 1143–1152.
- Cobiac L., Magnus A., Lim S. et al. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? // *PLoS One*. 2012; 7 (7): e41842.
- SHEP cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) // *JAMA*. 1991; 265: 3255–3264.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2002; 288: 2981–2997.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy. Final results from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *Hypertension*. 2003; 42: 239–246.
- Jamerson K., Weber M., Bakris G. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417–2428.
- Beaumont K., Vaughn D., Fanestil D. Thiazide diuretic drug receptors in rat kidney: identification with metolazone // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85: 2311–2314.
- Peterzan M., Hardy R., Chaturvedi N. et al. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate // *Hypertension*. 2012; 59 (6): 1104–1109.
- Brater D. Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension // *Drug Saf*. 1996; 14: 104–120.
- Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide // *Drugs*. 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
- Reyes A. Effects of diuretics on renal excretory function // *Eur Heart J*. 1992; 13 Suppl G: 15–21.
- Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) // *Сердечная недостаточность*. 2012; 13 (4): 222–227.
- Vargo D., Kramer W., Black P. et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure // *Clin. Pharm. Ther*. 1995; 57: 601–609.
- Lyseng-Williamson K. Torasemide Prolonged Release // *Drugs*. 2009; 69 (10): 1363–1372.
- Barbanj M., Ballester M., Antonijoan R. et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2009; 23: 115–125.
- Roca-Cusachs A., Aracil-Vilar J., Calvo-Gomez C. et al. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to-moderate hypertension: A randomized noninferiority trial versus torasemide immediate release // *Cardiovasc Ther*. 2008; 26: 91–100.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2413–2446.
- Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) // *Сердечная недостаточность*. 2010; 11, № 1 (57).
- Азизова А. Г., Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка // *Сердечная недостаточность*. 2011; 6: 326–332.
- Cosyn J., Dye J. Torasemide in chronic heart failure; results of the TORIC study // *The European Journal of Heart Failure*. 2002; 4: 507–513.
- Jentzer J., DeWald T., Hernandez A. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure // *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56 (19): 1527–1534.
- Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2028–2035.
- Reyes A., Leary W. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: formal assesment // *AHJ*. 2002; 15 (4): 38 A.
- Muller K., Gamba G., Jaquet F. et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life // *Eur J Heart Fail*. 2003; 5 (6): 793–801.
- Noe L., Vreeland M., Pezzella S. et al. A pharmaco-economic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure // *Clin Ther*. 1999; 21 (5): 854–856.
- Barbanj M., Ballester M., Antonijoan R. et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2009; 23: 115–125.

Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: значение лекарственной формы

Н. М. Воробьева, кандидат медицинских наук

ФГБУ РНХНПК МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, аспиринорезистентность, фармакокинетика.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) — известный антитромботический препарат с более чем 100-летним опытом применения в медицине. Эффективность низких доз АСК (75–150 мг/сут) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний доказана в многочисленных исследованиях [1–2]. Вместе с тем исследования показали, что терапия АСК предупреждает только 25% неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3–5]. Изучение данного феномена привело к появлению такого понятия, как «резистентность к АСК» или «аспиринорезистентность». Резистентность к АСК — явление достаточно распространенное и встречается, по различным данным [6–10], с частотой от 5% до 48%. Несмотря на то, что в медицинской литературе термин «резистентность к АСК» используется очень часто, эта проблема пока изучена недостаточно. Более того, до сих пор не существует единого общепринятого определения этого термина. В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность [11]. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного. Биохимическую резистентность определяют как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема АСК, установленное по результатам различных лабораторных тестов.

Обсуждается много причин возникновения аспиринорезистентности. Согласно Меморандуму рабочей группы по изучению резистентности к АСК Международного общества по тромбозу и гемостазу [12], она может быть обусловлена снижением биодоступности препарата, функциональным состоянием тромбоцитов, взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови, гене-

тическими причинами и даже такими факторами, как курение, гиперхолестеринемия, физическая нагрузка и стресс. Резистентность, связанная со снижением биодоступности АСК, подразумевает низкую приверженность лечению, недостижение оптимальной дозы препарата, плохую абсорбцию из желудочно-кишечного тракта (АСК в кишечнорастворимой оболочке (например, препараты Тромбо АСС и Аспирин Кардио)) и конкурентное взаимодействие АСК с другими лекарствами (например, с нестероидными противовоспалительными препаратами). Резистентность, обусловленная функциональным состоянием тромбоцитов, включает в себя недостаточное подавление образования тромбоксана (Тх) А₂, усиленное обновление популяции тромбоцитов с поступлением в кровоток тромбоцитов, не подвергнутых воздействию АСК, стресс-индуцированную экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в тромбоцитах, стимуляцию активности тромбоцитов под влиянием адезиндифосфата (АДФ) и коллагена. Генетические причины аспиринорезистентности связаны с единичными нуклеотидными полиморфизмами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa и коллагена, а также ферментов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), ЦОГ-2 и тромбоксансинтазы. Установлено, что независимо от причины резистентности недостаточный «ответ» на прием АСК ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [13–14].

Механизм антитромботического действия АСК хорошо известен [15]. Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует ЦОГ тромбоцитов, что приводит к уменьшению синтеза ТхА₂, который является индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстриктором. Циклооксигеназа имеет две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Ацетилсалициловая кислота блокирует обе, но его активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках.

Ингибирование ЦОГ в конечном итоге приводит к уменьшению образования не только Тх, но и простаглицлина, являющегося, в отличие от Тх, антиагрегантом и вазодилататором. Блокада синтеза Тх происходит преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах. Эффекты АСК на образование простаглицлина реализуются посредством ингибирования и ЦОГ-1, и ЦОГ-2. Низкие и даже средние дозы АСК эффективно блокируют образование Тх, но минимально подавляют синтез простаглицлина. Это происходит как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК. Блокада синтеза Тх АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (7–10 дней).

В последнее время исследователи все чаще склоняются к тому, что истинная фармакологическая резистентность к АСК, являющаяся результатом неполной блокады ЦОГ-1 и недостаточного подавления синтеза Тх, встречается крайне редко. Предполагают, что истинная фармакологическая резистентность к АСК обусловлена исключительно генетическими факторами. В подавляющем большинстве случаев устойчивости к АСК речь идет о так называемой псевдорезистентности, которая чаще всего является следствием низкой приверженности лечению, использования неоптимальных доз АСК или ее взаимодействия с другими лекарствами. Указанные причины псевдорезистентности к АСК можно выявить, как правило, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, длительно принимающих АСК, но не у здоровых лиц. Более того, эти факторы являются модифицируемыми, но даже после их коррекции или устранения резистентность к АСК у некоторых больных сохраняется. Именно поэтому многие исследователи полагают, что основной механизм псевдорезистентности к АСК — фармакокинетический, связанный с замедленным или непол-

Таблица 1

Отсутствие ответа на прием 325 мг АСК в первой и второй фазах исследования
(Т. Grosser и соавт., 2013)

Доля пациентов (n/N), %	Группа 1 (простая АСК, оценка через 8 ч), N = 40		Группа 2 (кишечнорастворимая форма АСК, оценка через 8 ч), N = 210		Группа 3 (кишечнорастворимая форма АСК, оценка через 4 ч), N = 150	
	–	+	–	+	–	+
АСК ex vivo	–	+	–	+	–	+
«Неотвечники» в фазе 1	0% (0/40)	0% (0/40)	17% (35/210)	0% (0/210)	49% (73/150)	12% (18/150)

Примечание. n, N – число пациентов.

ным всасыванием кишечнорастворимой формы препарата в желудочно-кишечном тракте, который также объясняет и резистентность к АСК у здоровых лиц, выявленную в ряде работ. Для подтверждения этого предположения было организовано крупное исследование [16] с участием 400 здоровых добровольцев, у которых было изучено влияние различных форм АСК на агрегацию тромбоцитов. Результаты работы опубликованы в журнале *Circulation* в 2013 г.

В исследовании приняли участие 400 здоровых некурящих добровольцев в возрасте 18–55 лет, не принимавших никаких лекарственных препаратов и биологически активных добавок в период тестирования. Лабораторные тесты эффективности АСК включали измерение агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой; определение сывороточной концентрации TxV_2 , являющегося стабильным метаболитом TxA_2 , и экскреции метаболитов Tx с мочой. Основным критерием эффективности АСК был тест агрегации тромбоцитов. Испытуемых, у которых прием АСК вызывал ингибирование агрегации тромбоцитов на 60% и более, считали «ответчиками». Напротив, лиц со снижением агрегации тромбоцитов менее чем на 60% определяли как «неотвечников». Все лабораторные тесты были выполнены до и после приема АСК. Участников исследования, у которых обнаружили резистентность к АСК, подвергали повторному тестированию. Те из них, кто дважды «не ответили» на прием АСК, продолжили участие в исследовании с перекрестным дизайном и получали кишечнорастворимую форму АСК в дозе 81 мг/сут или клопидогрель (Плавикс, Зилт) в дозе 75 мг/сут (каждый препарат в течение 1 недели).

В первой фазе исследования все испытуемые приняли перорально 325 мг АСК однократно в разных формах. Участники группы 1 (n = 40) получили простую (некишечнорастворимую) АСК, тестирование эффективности препарата у них проводили через 8 ч. В группе 2

(n = 210) назначали кишечнорастворимую форму АСК, эффективность которой тестировали через 8 ч. Испытуемые из группы 3 (n = 150) также получили кишечнорастворимую форму АСК, но эффективность препарата определяли через 4 ч. Эффективность простой АСК была установлена у всех участников группы 1 (табл. 1). Среди остальных испытуемых, получавших кишечнорастворимую АСК, резистентность к препарату была обнаружена у 17% участников в группе 2 и у 49% — в группе 3.

Во вторую фазу исследования включили 108 участников, продемонстрировавших резистентность к АСК, и 149 чувствительных к нему. После 14-дневного периода «отмычки» все обследуемые снова приняли перорально 325 мг АСК в разных формах. Участники группы 1 (n = 12) получили простую АСК, группы 2 (n = 125) и группы 3 (n = 120) — кишечнорастворимую форму препарата. Тестирование эффективности АСК проводили в те же сроки, что и в первой фазе работы. Результаты этого этапа обнаружили, что 120 испытуемых оказались «ответчиками» на АСК по итогам и первой, и второй фазы; 95 человек — «ответчиками» по итогам только одной фазы (или первой, или второй); 42 участника являлись «неотвечниками» на прием АСК как в первой, так и во второй фазах работы. Исследователи установили, что и восприимчивость, и резистентность к АСК не являются постоянными; они имеют транзиторный характер и могут изменяться с течением времени.

В третьей фазе исследования приняли участие 27 человек, продемонстрировавших резистентность к АСК, и 25 человек, чувствительных к АСК, по итогам двух предыдущих этапов работы. После 14-дневного периода «отмычки» все испытуемые принимали кишечнорастворимую АСК в дозе 81 мг/сут или клопидогрель в дозе 75 мг/сут в течение 7 дней для каждого препарата (исследование имело перекрестный дизайн). Результаты работы показали, что 26 из 27 участников, ранее демонстрировавших резис-

тентность к АСК, оказались восприимчивы к препарату после его недельного применения. Только 1 доброволец среди «неотвечников» оказался нечувствительным к длительной терапии низкими дозами АСК. Однако этот же участник одновременно оказался нечувствительным и к клопидогрелю, поэтому в данном случае исследователи расценили выявленную резистентность как неспецифическую и не рассматривали ее как истинную аспиринорезистентность. Среди 25 «ответчиков» на АСК у двух человек снижение агрегации тромбоцитов составило менее 60%, т. е. эти испытуемые, ранее показавшие восприимчивость к АСК после однократного приема 325 мг, оказались нечувствительными к недельной терапии низкими дозами АСК.

Итак, в этой работе не было выявлено ни одного случая истинной фармакологической резистентности к АСК среди 400 здоровых добровольцев. Исследователи сделали вывод, что аспиринорезистентность не имеет генетической основы и является транзиторной. У всех «неотвечников» устойчивость к АСК была расценена как псевдорезистентность. Результаты первой фазы исследования подтвердили предположение о том, что фармакокинетический механизм, связанный с замедлением или снижением всасывания кишечнорастворимых форм, является основным в развитии псевдорезистентности, поскольку продемонстрирована 100-процентная эффективность простой АСК в отношении ингибирования агрегации тромбоцитов. В то же время эффективность кишечнорастворимой АСК оказалась существенно ниже. Так, через 4 ч после приема АСК препарат не ингибировал в достаточной степени агрегацию тромбоцитов почти у половины (49%) участников исследования. Через 8 ч количество «неотвечников» составило 17%, что свидетельствует о замедленном действии кишечнорастворимой формы АСК.

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, время ее полужизни в кровотоке составляет всего 15–20 минут. При попадании АСК в организм, в том числе в кишечник, происходит процесс ее деацетилирования с образованием неактивного салицилата, в связи с чем биодоступность препарата составляет около 50% [17]. Простая АСК всасывается в желудке, где низкий pH предотвращает ее деацетилирование и сохраняет АСК в неионизированной форме, которая лучше всасывается. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30–40 минут после

приема, а подавление функции тромбоцитов — через 1 ч [18]. В отличие от этого, высвобождение АСК из препаратов с кишечнорастворимой оболочкой происходит в верхней части тонкой кишки, где уровень pH почти нейтральный и, следовательно, инактивация АСК происходит быстрее. Поскольку всасывание кишечнорастворимых форм замедлено, то и концентрация АСК в плазме крови достигает пика лишь через 3–4 ч после приема. По этой причине биодоступность АСК при использовании препаратов с кишечнорастворимой оболочкой может быть меньше.

В данной работе не сравнивали биодоступность простой и кишечнорастворимой форм АСК, однако подобное исследование было выполнено ранее К. А. Sagat и М. R. Smyth [19]. Было установлено, что концентрация АСК в плазме крови достигает пика в 3 раза быстрее после приема простой, а не кишечнорастворимой формы. Более того, максимальная концентрация препарата была почти в 5 раз выше также после приема простой АСК. На рис. наглядно показано, что в тот момент времени, когда концентрация простой АСК достигает максимума (в первые 30 минут после приема препарата), кишечнорастворимая АСК определяется в плазме крови лишь в следовых концентрациях.

Еще в одной работе [20] представлены результаты сравнения биоэквивалентности 5 различных препаратов АСК: 3 кишечнорастворимых формы разных производителей в дозировке 75 мг, простой АСК в дозе 75 мг и Асасантина. Использовали Асасантин Ретард, содержащий 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола с модифицированным высвобождением; его назначали дважды в сутки. В рамках данной работы было выполнено три исследования, в двух из них сравнили между собой две кишечнорастворимые формы АСК, в третьем исследовании простую АСК сравнили с Асасантином. Все исследования имели дизайн перекрестного рандомизированного испытания без контроля плацебо; препарат для первоначального применения выбирали случайно. Участвовали здоровые добровольцы ($n = 71$) в возрасте 20–50 лет, не имевшие хронических заболеваний и не принимавшие никаких лекарственных препаратов. Испытуемые принимали препарат в течение 14 дней, затем следовал 14-дневный период «отмывки» до применения второго препарата. При изучении кишечнорастворимой формы АСК участники в 1-й день принимали 2 таблетки (разжевывали). Образцы

Исходы лечения при использовании различных препаратов АСК (D. Cox и соавт., 2006)

Таблица 2

Препарат	Число участников	Неэффективность лечения* (95% ДИ)	Неполное ингибирование** (95% ДИ)
АСК	25	0% (от 0 до 13,3)	8% (от 2,1 до 30,5)
Асасантин	25	8,0% (от 1,9 до 27,7)	36,0% (от 21,3 до 60,9)
Кишечнорастворимые формы АСК	46	13,0% (от 7,8 до 21,0)	54,3% (от 44,2 до 66,9)

Примечание. Результаты представлены в виде процентов с доверительными интервалами (ДИ).
* — неэффективность лечения (< 95% ингибирования синтеза TxB_2).
** — неполное ингибирование (< 99% ингибирования синтеза TxB_2).

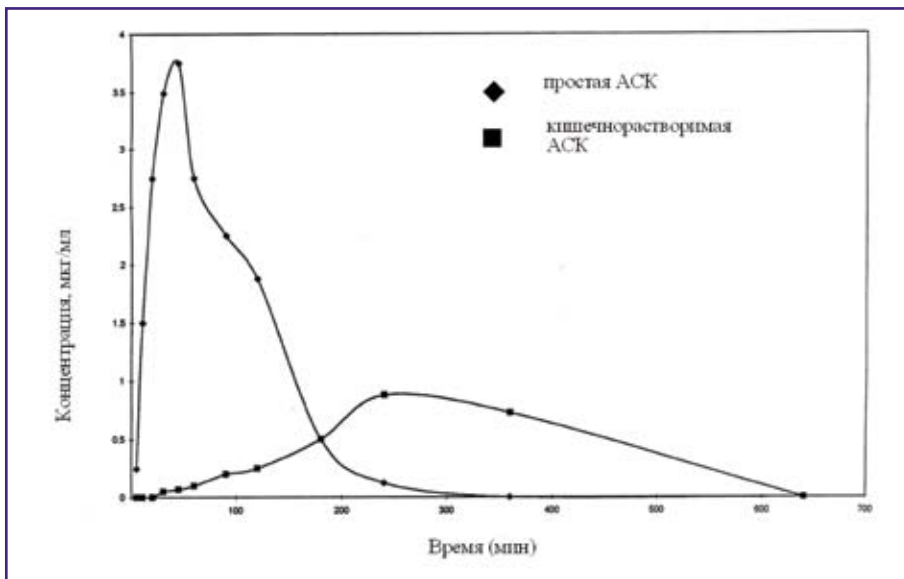


Рис. Концентрация АСК в плазме крови после приема простой и кишечнорастворимой форм [19]

крови брали в 1-й день до приема АСК и на 14-й день исследования.

Известно, что проведение фармакокинетических исследований низких доз АСК не представляется возможным в силу того, что препарат нестойкий и значительная часть ингибирования тромбоцитов происходит в микроциркуляторном русле [17]. По этой причине в данной работе для анализа биоэквивалентности выполнили фармакодинамические исследования. В качестве первичной конечной точки рассматривали процент ингибирования TxB_2 на 14-й день [21]. Этот анализ позволяет оценить степень ингибирования ЦОГ тромбоцитов на фоне приема АСК. Терапию считали неэффективной при ингибировании $\text{TxB}_2 < 95\%$; ингибирование TxB_2 от 95% до 99% считали неполным; лечение рассматривали как успешное в случае ингибирования $\text{TxB}_2 > 99\%$. В качестве вторичной конечной точки выбрали ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированное арахидоновой кислотой.

На фоне приема простой АСК не зарегистрировали ни одного случая неэффективности лечения (< 95% ингибирования

TxB_2). В то же время на фоне приема Асасантина терапия была неэффективна у 8% испытуемых, на фоне применения кишечнорастворимых форм АСК — в 13% случаев (табл. 2). При сравнении всех препаратов между собой в отношении их способности ингибировать синтез Tx на < 95% или > 95% с помощью критерия хи-квадрат выявили статистически значимые различия ($p = 0,011$). При этом на фоне приема простой АСК уровни ингибирования TxB_2 были самыми высокими, а вариабельность самой низкой.

Кроме того, в этой же работе была обнаружена взаимосвязь между массой тела участников и риском неэффективности лечения, а также риском неполного ингибирования TxB_2 (табл. 3). Как видно из табл. 3, увеличение массы тела на 10 кг ассоциировалось приблизительно с 2-кратным повышением риска неэффективности лечения. На основании полученных данных исследователи предположили, что большая масса тела, скорее всего, приводит к снижению биодоступности АСК, поскольку у лиц с увеличенной массой тела объем распределения

Таблица 3

Относительный риск (* — отношение шансов) неэффективности лечения (< 95% ингибирования) и неполного (< 99%) ингибирования ТхВ₂ при использовании Асасантина и кишечнорастворимых форм АСК при повышении массы тела на 10 кг, рассчитанные с помощью биномиальной или логистической (*) регрессии (D. Сох и соавт., 2006 г.).

Препарат	Неэффективность лечения		Неполное ингибирование	
	ОР при повышении массы тела на 10 кг	95% ДИ	ОР при повышении массы тела на 10 кг	95% ДИ
Асасантин	1,9	1,3–2,7	4,4*	1,7–11,1*
Кишечнорастворимые формы АСК	2,2	1,7–3,0	1,3	1,2–1,5

Примечание. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

препарата больше. Таким образом, данное исследование также продемонстрировало отсутствие случаев фармакодинамической резистентности и подтвердило наличие фармакокинетического механизма недостаточного ответа на прием АСК. Было показано, что в сравнении с простой АСК биодоступность кишечнорастворимых форм в дозе 75 мг/сут меньше и эквивалентна только 50 мг простой АСК.

Теми же учеными было выполнено исследование эффективности различных форм АСК и у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а не среди здоровых добровольцев [22]. Цель работы заключалась в проверке гипотезы, действительно ли фармакокинетическая резистентность к АСК у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями является следствием использования кишечнорастворимой формы препарата. В исследовании принимали участие 244 пациента (средний возраст 65 лет и средний вес 80 кг). Для оценки эффективности терапии АСК измеряли концентрацию сывороточного ТхВ₂. Терапию считали неэффективной при уровне ТхВ₂ > 10 нг/мл. Более половины (n = 148) пациентов принимали кишечнорастворимую АСК в дозе 75 мг/сут, у части больных (n = 88) использовали простую АСК в дозе 75 мг/сут, у нескольких человек (n = 8) дозы АСК превышали 75 мг. Все 8 пациентов, принимавших АСК в дозах выше, чем 75 мг/сут, оказались «ответчиками» и были исключе-

ны от дальнейшего анализа. Среди оставшихся 236 участников 44 (19%) оказались «неответчиками» (средний возраст 61 год и средний вес 92 кг) со средней концентрацией сывороточного ТхВ₂ 32 нг/мл. Сорок из 44 «неответчиков» (4 пациента выбыли) были обследованы повторно, у 21 из них (средний возраст 57 лет и средний вес 98 кг) резистентность к АСК сохранялась. Двадцать из них (1 пациент выбыл) были обследованы снова, при этом 10 из них (средний возраст 54 года и средний вес 105 кг) по-прежнему «не ответили» на прием АСК. Поскольку все они принимали кишечнорастворимую АСК, их перевели на прием простой АСК в дозе 75 мг/сут и обследовали повторно через 2 недели. «Неответчиками» оказались 3 из них (средний возраст 52 года и средний вес 120 кг). Доза простой АСК у этих пациентов была увеличена до 150 мг/сут. После повторного тестирования все 3 пациента оказались восприимчивы к АСК и показали соответствующее ингибирование ЦОГ.

Исследователи обратили внимание на то, что «неответчики» были моложе «ответчиков» и имели более высокую массу тела. Начальные «неответчики» уже были значительно тяжелее, чем «ответчики» (средняя разница в массе тела составила 14,3 кг, p < 0,001). Была обнаружена существенная взаимосвязь между увеличением массы тела и числом посещений клиники, необходимых для достижения

адекватного уровня ингибирования ТхВ₂ среди тех пациентов, кто был начальным «неответчиком» (p = 0,018). Начальные «неответчики» были в среднем на 5,6 лет моложе, чем «ответчики», но при этом была выявлена значимая корреляция между возрастом и массой тела (r = -0,26, p < 0,001). После внесения поправки на массу тела различия по возрасту между начальными «неответчиками» и «ответчиками» утратили статистическую значимость (p = 0,14). Между начальными «неответчиками» и «ответчиками» не было выявлено различий по полу (p = 0,26), по частоте встречаемости сахарного диабета (p = 0,78), артериальной гипертензии (p = 0,42) и гиперхолестеринемии (p = 0,18). Использование кишечнорастворимой АСК не ассоциировалось с «неответом» на препарат (p = 0,28), вероятно, из-за того, что высокий уровень некомплаентности в обеих группах маскировал эффект кишечнорастворимой формы. Также не было обнаружено никаких ассоциаций между отсутствием ответа на прием АСК и использованием других сердечно-сосудистых препаратов. По результатам работы исследователи предположили, что пациентам с массой тела более 90 кг следует рекомендовать простую АСК в дозе 75 мг/сут, а у больных с массой тела более 120 кг простую АСК в дозе 150 мг/сут стоит предпочесть кишечнорастворимой форме.

Несмотря на то, что в этой работе была выявлена взаимосвязь между возрастом пациентов и «неответом» на АСК, она не имела статистической значимости из-за сильных ассоциаций между массой тела и отсутствием ответа на прием АСК. Однако исследователям удалось обнаружить и подтвердить подобную взаимосвязь в другом исследовании [23], которое также было выполнено у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (n = 131), принимавших кишечнорастворимую АСК в дозе 75 мг/сут. Эффективность терапии АСК оценивали по уровню сывороточного ТхВ₂, значения

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от уровня сывороточного ТхВ₂ (А. О. Марее и соавт., 2005)

Показатели	Все больные (n = 131)	ТхВ ₂ ≤ 2,2 нг/мл (n = 74)	ТхВ ₂ > 2,2 нг/мл (n = 57)	p
Вес, кг*	77,0 (69,6; 86,0)	76,0 (64,5; 80,8)	83,0 (75,0; 89,0)	0,025
Возраст, годы*	63,0 (55,0; 71,5)	67,0 (57,0; 73,0)	59,0 (54,0; 64,0)	0,0086
Индекс массы тела, кг/м ² *	27,6 (25,4; 30,1)	27,1 (24,7; 29,4)	28,4 (26,0; 31,0)	0,04
Мужской пол	61%	54,1%	70,2%	0,11
Курение	18%	18,9%	17,9%	0,92
Сахарный диабет	10%	10,8%	8,9%	0,85
Предшествующая реваскуляризация миокарда	44%	39,2%	50,9%	0,19
Предшествующий инфаркт миокарда	39%	31,1%	49,1%	0,038

Примечание. * результаты представлены как медиана (интерквартильный размах); n — число пациентов.



КАРДИОМАГНИЛ®

Дарит вам время

Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния снижает ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка*
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам:
 - ацетилсалициловая кислота 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг
 - ацетилсалициловая кислота 150 мг + магния гидроксид 30,39 мг



* РМЖ, Т 17, №9, 2009 г., Верткин А. Л. «Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов АСК у пациентов с ИБС» с. 1–6.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата. Показания к применению: профилактика ССЗ при наличии факторов риска, тромбоза кровеносных сосудов, тромбозов, тромбозов. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг, бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП, язвенно-кровоизлияние ЖКТ (в фазе обострения), желудочно-кишечное кровотечение, тяжелая почечная недостаточность, беременность (I и II триместры), период лактации, возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. Первичная профилактика ССЗ, при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, АГ, ожирение, курение, пожилой возраст) – 1 таблетка 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбозов после хирургических вмешательств на сосудах – 1 таблетка, содержащая АСК в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки. Побочное действие: аллергические реакции, тошнота, изжога, болевые ощущения в области живота, изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышенная кровоточивость. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Получить информацию по препарату в инструкции по медицинскому применению, ООО «Такеда Фармасьютикалс» 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, тел./факс: +7 (495) 933 5511, Рег. уд. П № 013875/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: июль 2013 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

которого более 2,2 нг/мл свидетельствовали об отсутствии ответа на прием АСК. Также измеряли агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой, средние значения которой $\geq 20\%$ рассценивали как признак сохраняющейся активности тромбоцитов и недостаточной эффективности АСК. Повышенные уровни сывороточного TxV_2 ($> 2,2$ нг/мл) обнаружили у 44% больных. У этих же пациентов чаще отмечали высокие значения агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (21% против 3%, $p = 0,004$). Пациенты с уровнем сывороточного $\text{TxV}_2 > 2,2$ нг/мл были моложе, имели более высокие значения индекса массы тела и массы тела, чем больные с уровнем $\text{TxV}_2 \leq 2,2$ нг/мл (табл. 4). Многофакторный анализ показал, что масса тела и возраст больных являлись независимыми предикторами неполного «ответа» на прием кишечнорастворимой формы АСК ($p = 0,025$ и $p = 0,001$ соответственно).

Итак, рассмотренные нами исследования убедительно демонстрируют, что в основе подавляющего числа случаев псевдорезистентности к АСК как у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и у здоровых добровольцев лежит фармакокинетический механизм. Было показано, что указанный механизм резистентности к АСК включает в себя не только снижение или замедление всасывания ее кишечнорастворимых форм, но и уменьшение биодоступности у лиц с избыточной массой тела за счет увеличения объема распределения препарата. Одним из способов преодоления псевдорезистентности является использование простой АСК, поскольку ее антитромботический эффект более предсказуем, чем у кишечнорастворимых форм. Так, исследователи считают целесообразным использовать простую АСК в дозе 75 мг/сут у больных с массой тела более 90 кг и 150 мг/сут — при массе тела более 120 кг [22]. Возможно, имеет смысл также рекомендовать простую АСК пациентам, перенесшим неблагоприятные сердечно-сосудистые события, такие как инфаркт миокарда и инсульт, на фоне приема кишечнорастворимых форм АСК, т. е. лицам с клинической псевдорезистентностью к АСК. Такой подход может быть вполне оправданным, поскольку, по мнению экспертов, до сих пор нет достаточных данных, указывающих на то, что обязательное исследование функции тромбоцитов во время применения АСК может повысить эффективность лечения, поэтому антитромботические препараты следу-

ет назначать исключительно в соответствии с клиническими показаниями.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены преимущественно кишечнорастворимые формы АСК. Важно помнить, что при использовании низких (75–150 мг/сут) доз кишечнорастворимых форм биодоступность АСК ниже, поэтому указанные дозы могут быть недостаточными для ряда пациентов. В то же время длительное применение простой АСК может привести к поражению слизистой желудка и 12-перстной кишки, в связи с чем следует проводить профилактику осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Единственным препаратом АСК, который всасывается в желудке, а не в кишечнике, но при этом позволяет снизить риск поражения желудочно-кишечного тракта [24], является Кардиомагнил, содержащий антацид (гидроксид магния). Кардиомагнил сочетает в себе преимущества простой АСК (быстрое и полное всасывание в желудке, быстрое начало действия, более прогнозируемый антитромботический эффект) с протективным действием гидроксида магния на слизистую желудочно-кишечного тракта. Таким образом, в тех случаях, когда назначение простой АСК предпочтительнее применения кишечнорастворимых форм, следует использовать Кардиомагнил.

Таким образом, при наличии показаний важно не только своевременно назначить больному АСК, но и правильно выбрать ее лекарственную форму, поскольку, как убедительно показали рассмотренные выше исследования, во многих случаях использование кишечнорастворимой формы АСК может быть причиной недостаточной эффективности антитромботической терапии. ■

Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Br Med J*. 2002; 324: 71–86.
2. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. 2009; 373: 1849–1860.
3. Hankey G. J., Eikelboom J. W. Aspirin resistance // *Lancet*. 2006; 367: 606–617.
4. Patrono C., Rocca B. Drug insight: aspirin resistance — fact or fashion? // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4: 42–50.
5. Undas A., Brummel-Ziedins K. E., Mann K. G. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions // *Blood*. 2007; 109: 2285–2292.
6. Gum P. A., Kotke-Marchant K., Poggio E. D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // *Am J Cardiol*. 2001; 88: 230–235.

7. Eikelboom J. W., Hankey G. J. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? // *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 966–968.
8. Gum P. A., Kotke-Marchant K., Welsh P. A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 961–965.
9. DiChiara J., Bliden K. P., Tantry U. S. et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study // *Diabetes*. 2007; 56: 3014–3019.
10. Neubauer H., Kaiser A. F., Endres H. G. et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance—the BOchum CLOpidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy // *BMC Med*. 2011; 9: 3.
11. Bhatt D. L., Topol E. J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // *Nature Rev*. 2003; 2: 15–28.
12. Michelson A. D., Cattaneo M., Eikelboom J. W. et al. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance // *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1309–1311.
13. Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S. et al. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // *Br Med J*. 2008; 336: 195–198.
14. Sofi F., Marcucci R., Gori A. M. et al. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events — a meta-analysis // *Int J Cardiol*. 2008; 128: 166–171.
15. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: «Спорт и культура», 1999. 464 с.
16. Grosser T., Fries S., Lawson J. A. et al. Drug resistance and pseudoresistance. An unintended consequence of enteric coating aspirin // *Circulation*. 2013; 127: 377–385.
17. Pedersen A., FitzGerald G. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase // *N Engl J Med*. 1984; 311: 1206–1211.
18. Patrono C., Collier B., Dalen J. E. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects // *Chest*. 2001; 119: 39S–63S.
19. Sagar K. A., Smyth M. R. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography // *J Pharm Biomed Anal*. 1999; 21: 383–392.
20. Cox D., Maree A. O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers // *Stroke*. 2006; 37: 2153–2158.
21. Patrono C., Ciabattini G., Pugliese F. et al. Radioimmunoassay of serum thromboxane B2: A simple method of assessing pharmacologic effects on platelet function // *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*. 1980; 6: 187–191.
22. Peace A., McCall M., Tedesco T. et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients // *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 2323–2325.
23. Maree A., Curtin R., Dooley M. et al. Platelet response to low dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease // *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1258–1263.
24. Яковенко Э. П., Краснолобова Л. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // *Сердце*. 2013; 12 (3): 145–150.

Возможности препаратов с метаболической направленностью при коррекции ишемических синдромов

А. М. Шилов, доктор медицинских наук, профессор
Л. В. Князева

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

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, метаболизм миокарда, цитопротекторы, мельдоний, метаболический синдром.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих десятилетий XX и начала XXI столетия является главной причиной смертности населения в ведущих экономически развитых странах. Смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации по данным медицинской статистики за 2010 г. составила 56,5% от общей летальности; из них более половины приходится на ИБС как причину летального исхода. Частота встречаемости ИБС резко увеличивается с возрастом населения, и в большинстве европейских стран распространенность ИБС составляет 20–40 тысяч на 1 000 000 населения. По данным ГНИЦ ПМ, в РФ около 10 000 000 трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют стабильную стенокардию, что определяет актуальность дальнейшего изучения патофизиологических механизмов развития и лечения сосудистой патологии, лежащей в основе ишемических синдромов.

Современная кардиология — наука, занимающаяся фундаментальными исследованиями механизмов функционирования сердца как насоса в обеспечении органной перфузии в норме и патологии. Она использует в своем развитии достижения молекулярной кинетики биологических процессов на уровне клеточных и субклеточных

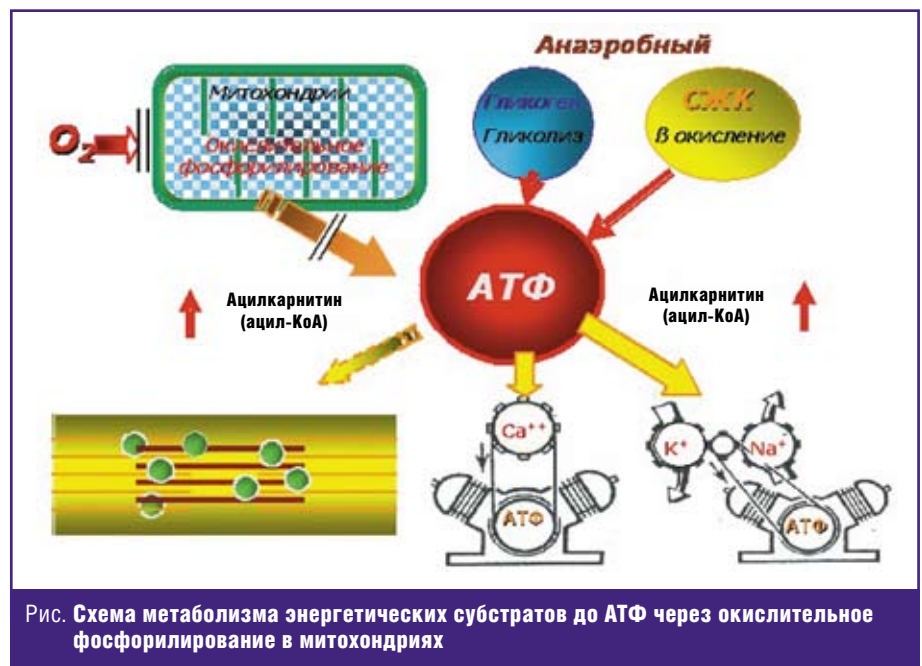


Рис. Схема метаболизма энергетических субстратов до АТФ через окислительное фосфорилирование в митохондриях

структур, в частности, позволяющих понимать процессы сопряжения возбуждения/сокращения/расслабления миокарда и энергетику, обеспечивающую эти процессы.

В настоящее время невозможно решать практические вопросы — определение рациональных путей профилактики и методов эффективного лечения ишемических эпизодов, лежащих в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), без четкого представления механизмов внутриклеточных энергетических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность сократительных элементов.

Сердце млекопитающих, в том числе и человека, это не только насос,

совершающий огромную механическую работу по перекачиванию крови адекватно метаболическим нуждам организма. Одновременно оно и «биологический реактор», в котором происходят «сгорание» энергетических субстратов в присутствии кислорода (окислительное фосфорилирование), трансформация выделяющейся энергии в энергоемкую химическую связь конечной фосфатной группы в составе молекулы аденозинтрифосфата (АТФ). В сутки в сердце 40-летнего мужчины, имеющего массу тела 80 кг, образуется и используется более 30 кг АТФ. Адекватность процесса образования АТФ обеспечивается сопряженностью нескольких физио-

логических процессов: непрерывное поступление в клетки энергетических субстратов, бесперебойная доставка кислорода, эффективная работа «фабрики АТФ» — митохондрий через окислительное фосфорилирование (рис.).

ИБС — несоответствие уровня потребления миокардом кислорода (основной компонент окислительного фосфорилирования углеводов, жиров, белков для образования АТФ) к объему его доставки коронарным кровотоком. Сердце для энергообеспечения своей деятельности от состояния покоя до максимальной нагрузки утилизирует различные субстраты: жирные кислоты (ЖК), углеводы (глюкоза, гликоген, лактат), белки. В норме большую часть энергии — АТФ миокард получает за счет бета-окисления ЖК в митохондриях кардиомиоцитов. В физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза — расщепления глюкозы и лактата до пирувата. Этого количества АТФ, образующегося в результате аэробного гликолиза, не хватает для обеспечения работы ионных кальциевых, натриевых и калиевых каналов сарколеммы и, в частности, кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума (СПР). Восполнение остального количества энергии для функционирования кардиомиоцита при нормальном кислородном обеспечении происходит за счет окисления свободных жирных кислот (СЖК), метаболизм которых при окислительном фосфорилировании обеспечивает до 80% синтез АТФ. Однако СЖК по сравнению с глюкозой — менее эффективный источник АТФ — «топлива» для сердца — насоса, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется примерно на 10–12% больше кислорода [1–7].

В условиях ишемии (снижение доставки O_2) процесс образования АТФ нарушается с накоплением в митохондриях недоокисленных продуктов — ацилкарнитина, ацил-коэнзима А (ацил-КоА), ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА). Выраженный дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приво-

дит к тому, что при ишемии (резкое падение доставки кислорода) в митохондриях кардиомиоцитов накапливается большое количество недоокисленных активных форм ЖК, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования. Недоокисленные активные формы ЖК, в частности ацилкарнитин, ацил-КоА, как метаболиты блокируют транспорт АТФ от места синтеза в митохондриях к месту их потребления внутри клетки. Кроме того, повышенная концентрация этих двух метаболитов в митохондриях оказывает разрушительное действие на мембрану последней, что еще больше ведет к дефициту энергии, необходимой для жизнедеятельности кардиомиоцита. Параллельно, в клетке на фоне анаэробного обмена происходит накопление избыточного количества протонов (Na^+ , H^+), т. е. происходит ее «закисление». Далее Na^+ , H^+ обмениваются на другие катионы (преимущественно на Ca^{++}), следствием чего является перегрузка кардиомиоцитов Ca^{++} , участвующего в формировании «контрактуры» миокарда — незавершенной диастолы, которая, предшествуя систоле, формирует малое по амплитуде сокращение кардиомиоцита [8].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как следствие ССЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ) и ИБС, — неспособность сердца перекачивать объемы крови, адекватные метаболическим нуждам организма, — широко распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы с неблагоприятным течением и прогнозом. ХСН, как это ни парадоксально звучит, в большинстве случаев является следствием успешного лечения других ССЗ: ИБС, АГ, миокардитов, миокардиопатий и т. д. По данным многочисленных исследований, распространенность ХСН в странах Северной Америки и Европы колеблется от 2% до 3,5% среди взрослого населения. В России, по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, включающего 17 тысяч больных ХСН, частота встречаемости этой патологии составляет 5,5% среди социально значимой популяции населения. В 70% случаев причиной ХСН является ИБС [5, 8, 9].

В настоящее время в патогенезе ХСН ведущая роль отводится гиперактивации нейрогормональных систем (симпатико-адреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС)), блокада и ингибирование активности которых оказались настолько клинически эффективными, что препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов стали стандартом лечения больных ХСН. Однако современные исследования показали, что при ХСН в условиях хронической тканевой гипоксии, помимо нейрогуморальных расстройств, существуют и другие адаптационно-дезадаптационные процессы, оказывающие существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом, тем самым способствуя изменениям структуры и функции сердца как насоса и прогрессированию заболевания.

В 1970-х гг. возник интерес к препаратам, способным поддерживать энергетику миокарда на уровне, обеспечивающем насосную деятельность сердца. Подобные препараты с антигипоксантами и антиоксидантами фармакологической направленностью (Актовегин, Мексикор), корригирующие внутриклеточный метаболизм, получили определение как цитопротекторы. Начиная с 1980-х гг. в клинической практике врачами начали использовать лекарственные препараты с эффектами частичного ингибирования бета-окисления ЖК. Подобные ингибиторы внутриклеточного метаболизма, способные замедлять скорость бета-окисления ЖК в митохондриях, ограничивают транспорт ЖК через клеточные мембраны и минимизируют метаболический ацидоз, развившийся в результате активации анаэробного гликолиза и накопления молочной кислоты, представителем такой группы лекарственных средств в клинической практике явился триметазидин [3, 7, 9, 10].

Многочисленные исследования об эффективности медицинской реабилитации пациентов с ХСН и ИБС показали, что комбинация триметазидина (Предуктал) с дозированными физическими нагрузками способствовала более эффективному восстановлению насосной деятельности сердца, улучшению качества

и прогноза жизни. По этой причине триметазидин был рекомендован Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 1997 г. в качестве препарата для метаболической терапии при стабильной стенокардии напряжения, эти рекомендации ЕОК подтверждены и в 2006 году для лечения ХСН [1, 3, 5, 7, 8, 10].

В настоящее время эта группа препаратов расширилась, и наряду с одним из наиболее широко используемых при лечении ишемических синдромов триметазидином (Предуктал МВ), в клиническую практику активно внедрены препараты мельдония (3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионата дигидрат), обладающие способностью частичной ингибиции бета-окисления жирных кислот. Механизмы действия триметазидина и мельдония практически подобны — они переключают внутриклеточный метаболизм бета-окисления жирных кислот в митохондриях на более экономный аэробный гликолиз, через блокаду гамма-бутиробетаингидроксилазы — фермента, превращающего гамма-бутиробетайн в карнитин [7, 10–13].

Мельдоний, препарат, улучшающий внутриклеточный метаболизм, является структурным аналогом гамма-бутиробетайна, который присутствует в каждой клетке человеческого организма. Кроме того, триметилгидразиния пропионата дигидрат — фармакохимическая основа мельдония снижает расход кислорода в организме в целом, компенсируя его дефицит на этапе метаболической адаптации — preconditionирование в ишемизированных тканях и органах. Суммарно этот биологический эффект мельдония реализуется через ингибирование трансмембранного транспорта ЖК, ацил-КоА и ацилкарнитина в клетки, снижение потребления кислорода, замедление бета-окисления жирных кислот с активацией синтеза гамма-бутиробетайна. Одновременно мельдоний индуцирует биосинтез окиси азота (NO) (эндотелий-зависимый фактор релаксации), что способствует снижению общего периферического сопротивления сосудов. Через описываемые биологические механизмы мельдоний улучшает реологические параметры крови: снижает агрегационную активность тромбоцитов и восстанавливает эластичность мем-

бран эритроцитов, что способствует улучшению микроциркуляции. Эти биологические эффекты триметилгидразиний пропионата дигидрата, изученные в экспериментах на животных *in vivo*, были подтверждены данными клинического опыта лечения различных возрастных групп пациентов с патологией ССС, ассоциированных с метаболическим синдромом на различных этапах его развития [4, 12–14].

Процессы лечения ССЗ, в частности, церебральных инсультов, ИБС и ХСН, включают модификацию образа жизни с использованием комплекса лекарственных препаратов с антиишемической эффективностью, которые дополняются препаратами с метаболической направленностью, обладающими цитопротекторным действием, направленным непосредственно на ишемизированные регионы, чем и объясняется их высокая эффективность в лечении ИБС. Нитраты, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция оказывают антиангинальное действие через изменение гемодинамических параметров (уменьшение силы и частоты сердечных сокращений, увеличение коронарного кровотока, снижение пред- и постнагрузки). Возможности этих препаратов нередко оказываются недостаточными для предупреждения ишемических эпизодов.

Механизм действия мельдония обусловлен ингибированием бета-окисления СЖК. Под действием частичных ингибиторов бета-окисления ЖК в условиях дефицита кислорода восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования, уменьшается внутриклеточный ацидоз, увеличивается количество пирувата, трансформирующегося в ацетил-КоА, что в конечном итоге приводит к возрастанию продукции АТФ.

Мельдоний путем селективного ингибирования митохондриальной 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ) и, возможно, карнитинпальмитойлтрансферазы-1 уменьшает окисление жирных кислот и стимулирует использование глюкозы. При окислении глюкозы в митохондриях продуцируется большее количество энергетических субстратов в расчете на 1 моль кислорода, чем при использовании жирных кислот, сле-

довательно, мельдоний, способствуя синтезу большего количества молекул АТФ на одну потребляемую молекулу кислорода, улучшает баланс между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением. Устранение дефицита внутриклеточного уровня АТФ, возникающего в условиях ишемии миокарда, составляет основу антиишемического кардиопротективного действия препарата. Кроме того, мельдоний активно участвует в утилизации сохраняющихся жирных кислот, стимулируя обмен фосфолипидов в саркомере. Следствием этого является уменьшение содержания свободных жирных кислот и создание благоприятных условий для восстановления структурной целостности клеточных мембран. Важным следствием действия мельдония является устранение ацидоза и высокой концентрации внутриклеточного кальция, характерных для ишемии, гипоксии и «контрактуры» кардиомиоцитов, наблюдающихся при стенокардии и сердечной недостаточности (СН). Протективное действие мельдония в отношении кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток проявляется в устранении механических (расслабление/сокращение) и эндотелиальных дисфункций, характерных для ишемии и СН, что обеспечивает защиту миокарда от некроза и апоптоза [4, 13, 14].

В экспериментальных исследованиях также показано антиоксидантное действие мельдония через ингибирование перекисного окисления липидов (ПОЛ), уменьшение повреждения мембраны — саркомеры, вызываемое свободными радикалами, сопровождается ограничением накопления неорганического фосфата, Na^+ и Ca^{++} внутри клетки с сохранением нормальной концентрации K^+ . Одновременно мельдоний понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов (ингибирование хемотаксиса) в ишемизированных и реперфузируемых тканях сердца, что уменьшает аутоиммунное повреждение миокарда. Мельдоний опосредованно через нормализацию реологических параметров крови (снижение агрегационной активности тромбоцитов и улучшение эластичности мембран эритроцитов) способствует улучшению микроциркуляции, не оказывая влияния на центральную гемодинамику,

в отличие от традиционных антиангинальных препаратов, не создает риск артериальной гипотензии, брадикардии, нарушений проводимости [3, 11].

В настоящее время, для клиницистов при лечении ИБС и ХСН, на различных этапах их формирования, является актуальным использование препаратов, способных адаптировать метаболизм миокарда к более экономичному потреблению кислорода для синтеза АТФ — «антигипоксантов».

Мельдоний — препарат с антигипоксантами действием. Он легко проникает через клеточные мембраны, так как находится в неионизированном состоянии при физиологических значениях pH. Биодоступность мельдония — 78%, так как после приема внутрь он практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гистогематические барьеры, биотрансформируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками в неизмененном виде.

В клинической практике длительное использование мельдония показало, что он обладает выраженным антиишемическим и антиангинальным действием у широкого круга пациентов с ИБС. Его прием, в комплексном лечении коронарной патологии, уменьшает частоту приступов стенокардии, в среднем, по данным исследований, на 55,6% и потребность в нитроглицерине на 55,1%, достоверно увеличивая толерантность пациентов к физической нагрузке на 28,7% (велоэргометрия) с улучшением качества жизни на 27,8% [4, 12]. Это может быть отнесено к лицам молодого и пожилого возраста, а также к пациентам, страдающим сахарным диабетом и имеющим болевую и безболевую ишемию.

Мельдоний, являясь метаболитическим цитопротектором, не влияет на параметры гемодинамики. Его механизм действия в корне отличается от механизмов, на которые воздействуют антиангинальные препараты с гемодинамическими эффектами. Это позволяет эффективно использовать комбинацию мельдония с другими антиангинальными препаратами и получать аддитивные или синергистические защитные эффекты [4, 13, 14].

В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с ИБС мельдоний увеличивает коронарный резерв, способствуя предупреждению последствий ишемии, вызванной физической или эмоциональной нагрузкой: снижает частоту приступов стенокардии, существенно улучшает сократительную функцию миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке, ограничивает резкие колебания артериального давления (опосредовано через центральную нервную систему и реологические свойства крови) без видимых нарушений сердечного ритма. Применение препарата достоверно приводило к снижению частоты приступов стенокардии, увеличению времени нагрузки до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм, общее время работы, продолжительность пиковой нагрузки как при монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными средствами [4, 13].

В ряде работ доказано, что мельдоний улучшает сократимость миокарда, находящегося в стадии гипертонии или оглушения, за счет улучшения диастолы. Одновременно показано, что физические тренировки (на фоне приема мельдония) обладают способностью улучшать эндотелиальную дилатационную реакцию коронарных артерий и вызывать рост малых сосудов (формирование коллатералей), способствуя увеличению коллатерального кровотока по коронарным артериям, что суммарно клинически проявляется в виде уменьшения приступов стенокардии [4, 13, 14].

Мельдоний обладает антитромбоцитарным действием: ингибируя агрегацию и адгезивную активность тромбоцитов, препятствует росту внутрикoronарного тромбоза, при этом не действует на факторы внутренних и наружных каскадов системы коагуляции, что выгодно отличает его от Аспирина. Мельдоний ингибирует вход кальция в тромбоциты и подавляет высвобождение серотонина из тромбоцитов, частично принимает участие в ингибировании образования из каскада арахидоновой кислоты тромбоксана (мощного вазоконстриктора), изменяет текучесть мембраны эритроцитов и тромбоцитов. Улучшение реологических свойств крови за счет подвижности эритроци-

тов и тромбоцитов способствует нормализации микроциркуляции, более эффективной доставке и экстракции O_2 в сердечной мышце [4, 13].

В клинических исследованиях также представлены данные о том, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией мельдоний улучшает функциональный потенциал сердца как насоса за счет увеличения сократительной способности миокарда в ответ на введение добутамина. Одновременно показано, что применение мельдония в течение суток на фоне стандартной медикаментозной терапии в течение 12 недель улучшало пиковое потребление мозгом кислорода (PMO_2) на 18% и соответственно увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 16% [4, 13].

По данным ряда исследований, оптимизируя метаболизм кардиомиоцитов, мельдоний обладает не только антиангинальным действием, но и способствует сохранению жизнеспособности и функциональной активности хронически ишемизированного миокарда. Продемонстрировано положительное влияние мельдония при нарушении локальной сократимости миокарда по данным стресс-эхокардиографии с добутамином. Известно, что нарушение локальной сократимости миокарда является более ранним, чем изменения ЭКГ, признаком ишемии миокарда. Результаты эхокардиографического исследования (увеличение индекса подвижности стенок левого желудочка) свидетельствуют о том, что в отличие от плацебо, мельдоний достоверно уменьшал ишемию миокарда во время фармакологической пробы. Более того, на фоне приема препарата значительно увеличивалось время инфузии ($p < 0,019$) и доза добутамина ($p < 0,003$). Это позволило предположить, что мельдоний защищает миокард от повреждения во время ишемии и физических перегрузках [4, 13].

На сегодняшний день накоплен целый ряд доказательств, что при добавлении мельдония к комплексной терапии ХСН оказывает благоприятное влияние на ФВ ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией и систолической дисфункцией ЛЖ. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 60 пациентов



Показания к применению

- Артериальная гипертензия
- Профилактика приступов стабильной стенокардии



Отпуск по рецепту

Бетак-кардиоселективный
бета-адреноблокатор
без внутренней
симпатомиметическрий
активности



ЛСР-005776/10-230610
№ РУ П N01412401

МПС MEDOCHEMIE

с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) (2009 г.), изучены преимущества добавления мельдония (1,0 г/сут) в классическую схему лечения СН. Через 3 месяца у больных, получавших мельдоний (30 пациентов), наблюдалось значительное улучшение состояния по показателям тяжести одышки, величины ФВ ЛЖ и объема сердечного выброса (соответственно $p < 0,001$, $p < 0,018$ и $p < 0,034$) в сравнении с контрольной группой больных (30 пациентов). В конце курса 12-недельной терапии при включении мельдония отмечено достоверное уменьшение количества больных с концентрическим и эксцентрическим ремоделированием миокарда ЛЖ без изменения индекса миокарда ЛЖ по сравнению с исходными показателями. Одновременно к концу лечения практически в 70% случаев отмечено восстановление диастолы ЛЖ с переходом от рестриктивного типа наполнения к нормальному. Кроме того, согласно данным, полученным авторами в исследовании, терапия больных ХСН, ассоциированной с метаболическим синдромом, с включением мельдония способствовала улучшению автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической регуляции. Восстановление насосной деятельности сердца на фоне приема мельдония способствовало росту толерантности к физической нагрузке на 15,5%, улучшению качества жизни (по данным Миннесотского опросника) на 14,8%.

В другом плацебо-контролируемом исследовании была изучена эффективность мельдония (1000 мг/сут) при ИБС у 30 пациентов геронтологического профиля, получавших стандартную терапию: бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловая кислота, диуретики. Анализ полученных результатов свидетельствовал, что к концу лечения (4 недели) мельдоний на фоне комплексного лечения в 59% случаев положительно влиял на клиническую симптоматику у больных с хроническими формами ИБС. Среднее количество ангиоанальных приступов у испытуемых больных на фоне приема мельдония сократилось на 43,5%, что адекватно

но сопровождалось уменьшением приема таблеток нитроглицерина на 42,8%. Суммарно улучшение качества жизни по данным Миннесотского опросника улучшилось у 30% курируемых больных [14].

Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований подтверждают, что мельдоний, улучшая внутриклеточный энергетический метаболизм, снижает тяжесть и длительность периодов ишемии, повышает сократимость «спящего» миокарда, улучшая диастолическую и систолическую функции ЛЖ, способствует профилактике развития синдрома реперфузии у больных с острым коронарным синдромом. Препарат способен усиливать лечебное действие традиционных антиангинальных препаратов, не влияя на параметры гемодинамики. Следует особо подчеркнуть, что назначение метаболического цитопротектора — мельдония при лечении ХСН является оправданным с патофизиологической точки зрения, так как именно метаболические изменения лежат в основе нарушений функции клеток, которые можно зарегистрировать с помощью различных лабораторных (маркеры некроза миокарда) и инструментальных методов (электрокардиография, эхокардиография, радиоизотопные и другие) исследования.

Многочисленные данные клинического опыта позволяют рассматривать мельдоний как оптимальное средство при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в комбинации с гипотензивными и антиангинальными препаратами, включая пациентов старших возрастных групп, с ишемической церебральной и кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, ассоциированных с различными проявлениями метаболического синдрома. ■

Литература

1. Асташкин Е. И. Коррекция энергетического обмена в миокарде — новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце и метаболизм. 2008. 21, 1–3.
2. Белардинелли Р. Благоприятные эффекты метаболического подхода в реабилитации пациентов с заболеваниями сердца // Сердце и метаболизм. Эффективность сердечной деятельности в норме и при заболеваниях. 2009. № 23, 21–24.
3. Васюк Ю. А., Куликов К. Г., Кудряков О. Н.,

Крикунова О. В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские медицинские вести. 2008. № 2, Т. XIII, 36–41.

4. Кузнецова А. В., Тепляков А. Т. Оценка влияния кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2009. № 17 (4), 216–218.
5. Сизова Ж. М., Фарафонов Т. Н., Медведев О. С. и др. Возможности применения различных доз коэнзима Q10 у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. 2010, Т. 11, № 4 (60), 218–222.
6. Molyneux S. L., Florkowski C. M., George P. M. and al. Coenzyme Q10 an independent predictor of mortality in chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. 52 (18), 1435–1441.
7. Rosano G. M. C., Vitale C., Sposato B. and al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study // Cardiovasc. Diabetol. 2003. 2, 16–24.
8. Кухарчук В. И., Сергиенко И. И., Гобрусенко С. А. и др. Влияние метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // Врач. 2007. № 10, 56–62.
9. Fragasso G., Platty P. M., Monti L. and al. Short and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients diabetes and ischemic cardiomyopathy // Am. Heart J. 2003. 146, 18–22.
10. Морозова Т. Е. Метаболические лекарственные вещества в кардиологической практике // Лечащий Врач. 2008. № 6, 48–51.
11. Калвиныш И. Я. Милдронат — механизмы действия и перспективы его применения. Рига. 2002.
12. Стаценко М. Е., Евтерова Е. Д., Туркина С. В. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Consilium Medicum. 2010. Т. 12, № 10, 76–81.
13. Цветкова О. А., Грачева Е. А. Кардионат® в лечении компонентов метаболического синдрома у взрослых // РМЖ. 2012. № 14, 678–681.
14. Михайлова М. Н., Красильников И. П., Костромина М. А. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике // Справочник поликлинического врача. 2009. № 9, 20–24.

Перемежающаяся хромота: лечебная тактика практикующего врача

Р. Е. Калинин*¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. Д. Мжаванадзе*

Р. В. Деев**, кандидат медицинских наук

*** ГБОУ ВПО РязГМУ МЗ РФ, Рязань**

**** ОАО Институт стволовых клеток человека, Москва**

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, критическая ишемия нижних конечностей, атеросклероз, ангиогенез, генная терапия, плазмада, перемежающаяся хромота.

В текущем 2013 г. вышел в свет новый пересмотр Национальных рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий. Важное место в нем уделено заболеваниям сосудов ног. Несмотря на отсутствие полноценных статистических данных можно констатировать, что расчетное число страдающих данным заболеванием исходя из распространенности (0,9–7% от популяции в зависимости от возрастной группы) в России не менее 1,5 млн, значит, у 100 000 граждан выявляют терминальную (критическую) форму заболевания; что ежегодно приводит только по данному показанию к выполнению 20 000–40 000 ампутаций.

Перемежающаяся хромота (ПХ) — основной клинический синдром атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей [1]. К сожалению, большая часть специалистов забывает об актуальности данного заболевания; возможно, на фоне драматического течения других проявлений атеросклероза данная форма незаслуженно не привлекает пристального внимания. Вместе с тем распространенность ПХ в зависимости от возраста составляет от 0,9% до 7,0%. Согласно авторитетным изданиям и крупным популяционным исследованиям (группа SAGE, 2010; Российский согласительный документ, 2013; исследова-

ние PANDORA, 2012) распространенность заболеваний периферических артерий является высокой, варьируя от 5,8% в США и 7% в России до 12,2% и 22,9% во Франции и Италии соответственно. Важно, что до 50% больных с ПХ никогда не обращались к врачам по поводу этих симптомов, но при этом они испытывают дискомфорт из-за болей в ногах. Медицинские специалисты при осмотре таких пациентов в случае их обращения в лечебно-профилактические учреждения по поводу других жалоб не спрашивают их на наличие ишемических болей в ногах при ходьбе [2].

Установлено, что именно атеросклероз является причиной поражения периферических артерий в 80–90% случаев [3], остальную часть составляет «чистая» диабетическая ангиопатия (без фонового значимого атеросклероза сосудов нижних конечностей) и поражение сосудов аутоиммунного генеза. Давно известно, что у больных с ПХ существует высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения. Так, по сравнению с обычной популяцией, риск ИМ у них повышен от 20% до 60%, а риск смерти от коронарной патологии от 2 до 6 раз. При ПХ риск развития острого нарушения мозгового кровообращения повышается на 40% [2].

Больше чем у половины больных с заболеваниями периферических артерий уже на момент обращения регистрируется ИБ (хирургическая) стадия заболевания по классификации А. В. Покровского—Фонтейна, что

соответствует перемежающейся хромоте, возникающей при прохождении 50–200 м [4]. Такие пациенты являются кандидатами для проведения эндоваскулярного открытого либо гибридного оперативного лечения [5]. Тем не менее, высокий уровень развития современной реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей не может решить всех проблем у данной группы пациентов. Успех реконструктивных вмешательств напрямую зависит от состояния т. н. путей оттока — сосудов, расположенных ниже паховой складки [6]. По некоторым данным, до 40% пациентов, нуждающихся в оперативном лечении, не может быть выполнена артериальная реконструкция вследствие дистального либо распространенного мультифокального поражения артериального русла [7].

Появление болей покоя и язвенно-некротических изменений кожных покровов вплоть до гангрены у пациентов с ПХ свидетельствует о развитии критической ишемии нижних конечностей (КИНК), состоянии декомпенсации артериального кровотока. Лечение КИНК требует более активного подхода как в отношении фармакотерапии, так и хирургических вмешательств. Динамика и статистика КИНК такова, что в течение первых 6 месяцев после диагностирования КИНК конечность удается сохранить лишь в 40% случаев, так как 20% больных умрут, а остальным будет выполнена большая ампутация. В результате к концу первого года после верификации диагноза лишь

¹ Контактная информация:
romdey@gmail.com



45% больных имеют шанс сохранения конечности, около 30% продолжают жить после ампутации бедра или голени, четверть пациентов не переживут этот временной рубеж (рис. 1) [2].

Признано (А. В. Гавриленко и др., 2010), что при установлении диагноза заболеваний периферических артерий у пациента с ПХ или КИНК консервативная терапия показана вне зависимости от локализации и распространенности сосудистого поражения и назначается пожизненно [9]. После выполнения эндоваскулярных или оперативных вмешательств на артериях необходимость в консервативном лечении также сохраняется. В случаях, когда нет возможности достигнуть адекватной компенсации кровообращения хирургическими методами, изолированное использование терапевтического лечения остается единственной лечебной тактикой врача.

Современные подходы к консервативной терапии

Согласно руководству Американской ассоциации кардиологов (2005) основная цель консервативной терапии у пациентов с ПХ и КИНК — это улучшение качества жизни и снижение риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий [10]. Для этого лечебная тактика врача должна включать как коррекцию факторов риска, так и назначение эффективных лекарственных препаратов. Одним из ведущих направлений коррекции факторов риска является отказ от курения, что включает в себя модификацию поведения, никотин-заместительную терапию, терапию бупропионом) (класс доказательности I) [2] (рис. 2).

Всем пациентам с ПХ показана эффективная физическая нагрузка

ка — дозированная ходьба, то есть ходьба до появления почти максимальной ишемической боли (класс доказательности I). Программа лечебной физкультуры рекомендуется в качестве первоначальной формы лечения пациентов с перемежающей хромотой как основного проявления хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) (уровень доказательности A). Продолжительность занятий лечебной физкультурой составляет от 30 до 45 мин минимум, занятия проходят 3 раза в неделю, минимальный курс — 12 недель. Максимальная эффективность дозированной ходь-

бы проявляется через 1–2 месяца и сохраняется через 3 и более месяцев. Благоприятный эффект объясняется улучшением метаболизма скелетной мускулатуры, увеличением мышечной массы, а также улучшением функции эндотелия и, в меньшей степени, формированием коллатерального кровообращения [2].

Помимо модификации факторов риска и дозированной ходьбы, целевое консервативное лечение имеет следующие основные векторы: профилактика тромботических и сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, смерть из-за сердечно-сосудистых событий) путем длительного приема антитромбоцитарных агентов, прием фармацевтических препаратов комплексного и метаболического действия. Длительный, часто пожизненный прием лекарственных препаратов предполагает четкое соблюдение режима дозирования и приема препаратов, выполнение нефармакологических лечебных мероприятий, а также регулярное наблюдение у врача. «Приверженность к терапии» пациента является ключевым фактором, позволяющим добиться высокой эффективности лечения [11].

Важным направлением является контроль за уровнем липидов в крови. Лечение ингибиторами



Рис. 2. Направления фармакотерапии хронической ишемии нижних конечностей

гидроксиметилглутарил-ацетил-коэнзим А-редуктазы (статины) показано всем пациентам с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) для достижения целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 100 мг/дл (класс доказательности I). Лечение дислипидемии снижает риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклерозом. Однако клиническая картина тяжелого поражения артериального русла нижних конечностей не всегда строго коррелирует с изменениями липидного спектра крови и уровнем холестерина и ЛПНП [2].

Всем пациентам с ЗПА, как с ПХ, так и КИНК, показан контроль уровня глюкозы крови (уменьшение уровня гликозилированного гемоглобина до 7%), а при наличии сахарного диабета — интенсивная терапия антигипергликемическими препаратами либо инсулином, а также тщательный уход за кожей стоп и голеней (класс доказательности I) [2].

Помимо контроля за уровнем глюкозы, важным направлением в коррекции факторов риска ЗПА является контроль уровня артериального давления (АД). Оптимальным у пациентов без сопутствующей патологии следует считать уровень АД менее 140/90 мм рт. ст., в то время как наличие таких состояний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и почечная недостаточность, обуславливают необходимость поддержания цифр АД на уровне менее 130/80 мм рт. ст. (класс доказательности I). Целевыми препаратами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), достоверно снижающие риск развития ИМ, инсульта и смерти из-за сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЗПА [2].

Антиагрегантная (антитромбоцитарная) терапия в виде приема Аспирин в дозировке 75–325 мг/сутки либо клопидогреля 75 мг/сутки показана пациентам с атеросклерозом артерий нижних конечностей для снижения риска сердечно-сосудистых событий (класс доказательности I). Практическому врачу следует помнить, что у пациентов с ЗПА пероральные антикоагулянты с целью профилактики нежелательных сердечно-сосудистых ишемических событий применяться не должны [2].

Целесообразным является назначение пациентам с ПХ ингибитора фосфодиэстеразы III — цилостазола, обладающего вазодилатирующим, метаболическим и дезагрегантным эффектом (класс доказательности I). В дозировке 100 мг два раза в день препарат увеличивает дистанцию безболевой ходьбы (ДБХ) на 40–60% по сравнению с плацебо после 12–24 недель лечения [2, 10]. Цилостазол, однако, на территории Российской Федерации не зарегистрирован. Другим препятствием к его широкому применению служит необходимость отсутствия у пациента сопутствующей патологии в виде хронической сердечной недостаточности любого класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA) [12], а также ограничения, введенные европейским медицинским агентством на его использование в 2013 г. в связи с высокой вероятностью побочных эффектов [13].

Пентоксифиллин в дозе 1200 мг в сутки может рассматриваться как один из основных препаратов для увеличения максимально проходимой дистанции (МПД) у пациентов с ПХ (класс доказательности IIb). Пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, оказывает сосудорасширяющее действие, блокирует фосфодиэстеразу и способствует накоплению циклического аденозинмонофосфата в клетках, что приводит к минимальному, но статистически значимому увеличению ДБХ на 21–29 метров и максимально проходимой дистанции на 43–48 метров [2, 14, 15].

Сулодексид (250 ЛЕ перорально 2 раза в день), ранее рекомендованный к применению у пациентов с КИНК, в настоящее время рекомендован пациентам с ПХ. У данной когорты пациентов сулодексид увеличивает ДБХ до 95% при курсовом применении в сочетании с парентеральным введением (класс доказательности IIa). Эффективность препарата объясняется комплексным воздействием на основные звенья патогенеза заболевания: коррекция дисфункции эндотелия, нормализация реологии крови и микроциркуляторного русла, повышение фибринолитической активности.

Перспективным направлением в комплексном лечении пациентов с ПХ атеросклеротической этиологии является коррекция дисфункции эндотелия, направленная на стиму-

ляцию синтеза оксида азота (NO) клетками эндотелия. Дисфункция эндотелия выражается в повышенной проницаемости и адгезивности, а также в увеличенной секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов, что может рассматриваться в качестве раннего этапа развития сосудистого поражения [16]. NO является важным регулятором метаболизма клеток и играет важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции [17]. Положительное влияние, направленное на коррекцию дисфункции эндотелия, может иметь интермиттирующая пневмокомпрессия, в том числе у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [18–20]. Другим вектором коррекции эндотелиальной дисфункции является применение препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, преимущественно периндоприла, блокаторов рецепторов ангиотензина II, преимущественно лозартана [21–23], а также бета-адреноблокаторов, преимущественно небиволола [24–26]. Это особенно важно, учитывая высокую распространенность артериальной гипертензии, а также ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности у пациентов с КИНК. Бета-адреноблокаторы являются эффективными антигипертензивными препаратами и не противопоказаны пациентам с заболеванием артерий нижних конечностей, как это представляется большинству практических врачей [2].

Коррекция дисфункции эндотелия также возможна за счет стимуляции секреции NO экзогенными факторами системы L-аргинин — NO — гуанилатциклазы, в частности, при использовании предшественника оксида азота L-аргинина [27–29]. Терапия, направленная на коррекцию эндотелиальной дисфункции, является чрезвычайно перспективной, однако в настоящее время находится большей частью на стадии клинических исследований.

Как указано в Национальных рекомендациях (2013), к высокому классу доказательности IIa относится применение генно-терапевтических препаратов [2]. Данная группа препаратов активно исследуется последние два десятилетия. Они являются агентами т. н. «терапевтического ангиогенеза» — новой лечебной тактики, призванной путем введе-

ния генно-терапевтических препаратов, кодирующих синтез различных короткоживущих и короткодистантных молекул (факторов роста, транскрипционных факторов) индуцировать развитие микрососудистой сети, а в дальнейшем привести к образованию коллатералей. Считается, что развитие микроциркуляторного русла в ишемизированном мышечном массиве нижних конечностей способствует оксигенации тканей, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, а образованные на уровне окклюзии новые сосуды способны эволюционировать в функциональные коллатерали. В качестве потенциальных лекарственных средств испытываются неинтегрирующиеся в геном плазмидные и аденовирусные генные конструкции. Большим количеством клинических исследований показана их безопасность, в том числе онкологическая [30, 31]. На уровне II фазы клинических исследований значимые результаты по увеличению дистанции безболевой ходьбы были получены с генами, кодирующими эндотелиальный сосудистый фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF165), основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) и др. [30–34]. Однако на этапе III фазы эффективности для лечения была установлена не для всех конструкций. В частности, применение препарата на основе гена bFGF у пациентов с IV стадией заболевания (по А. В. Покровскому–Фонтейну) не влияло на продолжительность жизни и сохранность конечности [35]. В то же время плазмидная конструкция с геном HGF, примененная по тем же показаниям, достоверно снижала выраженность болевого синдрома, положительно влияла на качество жизни, способствовала заживлению язв, что явилось основанием к признанию ее эффективности [36].

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств России включен генно-терапевтический препарат Неоваскулген, активным веществом которого является сверхскрученная плазида с геном VEGF165. Его безопасность и эффективность были исследованы в ходе мультицентровых контролируемых рандомизированных исследований, показавших достоверное увели-

чение дистанции безболевой ходьбы, а также ряд иных эффектов, включающих увеличение тканевого напряжения кислорода, в некоторой степени — линейной скорости кровотока, лодыжечно-плечевого индекса [37, 38]. Препарат предназначен для включения в комплексную терапию пациентов с II–III степени ПХ (по Покровскому–Фонтейну) атеросклеротического генеза. Препарат вводится по 1,2 мг местно внутримышечно двукратно с интервалом в 14 суток. Возможности препарата реализуются в составе комплексной терапии. В рамках клинических исследований эффективность препарата была оценена у пациентов, которым не выполнялись хирургические методы реваскуляризации и которым не назначалась терапия препаратами группы простагландинов. Установлено, что в течение полугода у пациентов детектировали прирост дистанции безболевой ходьбы в среднем на 110,4%, а через год на 167,2%. В большей степени отвечали на терапию больные с более тяжелой стадией процесса — III, для них установлены приросты 231,2 и 547,5% соответственно. Также статистически значимые сдвиги регистрируются при контроле чрескожно определяемого напряжения кислорода. В меньшей степени меняются показатели макрогомодинамики — лодыжечно-плечевой индекс и линейная скорость кровотока. Немаловажно, что при оценке качества жизни у таких пациентов установлен значимый прирост по шкале «физический компонент здоровья» ($p = 0,001$).

При лечении КИНК, в случае невозможности выполнения эндоваскулярной или открытой артериальной реконструкции, терапевтический подход отличается от лечения ПХ. Простаноиды, препараты простагландина E1 (PGE1) и простаглицина I2 (PGI2), наиболее изучены при лечении КИНК. Многочисленные исследования показали, что парентеральное их введение в течение 7–28 дней может уменьшить боли в покое и способствовать заживлению трофических язв и, в ряде случаев, позволяет избежать или отсрочить ампутацию конечности (класс доказательности IIb, уровень доказательности A) [2].

Генно-терапевтические ангиогенные препараты, рекомендованные к применению в лечении ПХ, считаются потенциально эффективными в лечении больных КИНК. Показана

их роль в комплексном лечении пациентов с КИНК в плане улучшения отдаленных результатов реконструктивных вмешательств [39]. Появляются первые данные (И. Н. Бродский, 2013) об успешном сочетании препаратов простаглицинового ряда с индукцией развития микроциркуляторного русла Неоваскулгеном у тяжелых пациентов с КИНК.

Данные по эффективности гипербарической оксигенации, спинальной нейростимуляции, а также применяемых на территории России традиционных видов физиотерапии (лазеротерапия, магнитотерапия) в лечении КИНК являются противоречивыми, в связи с чем четких рекомендаций в отношении их применения не существует [2]. Обнадеживающие данные получены в отношении проведения регионарного катетерного тромболизиса в комплексной терапии КИНК при диабетической ангиопатии. Целью локального тромболизиса у данной когорты пациентов служит лечение и профилактика микротромбообразования, стабилизация коагуляционных свойств крови [2].

Эффективное лечение пациентов с перемежающейся хромотой и ее грозным осложнением в виде критической ишемии нижних конечностей является актуальной проблемой практической медицины в связи с недостаточным уделяемым вниманием, высокой морбидностью, трудностями лечения. Авторы статьи надеются, что приведенный в работе материал будет полезен в работе не только ангиохирургов, но и врачей других медицинских специальностей. ■

Литература

1. Покровский А. В. Клиническая ангиология: руководство: в 2-х т. М.: Медицина, 2004. Т. 1–3.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей: ангиология и сосудистая хирургия. Приложение. 2013. Т. 19, № 2. С. 1–67.
3. Оболенский В. Н., Яншин Д. В., Исаев Г. А., Плотников А. А. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей — диагностика и тактика лечения // Русский медицинский журнал. 2010. № 17. С. 1049–1054.
4. Савельев В. С., Кошкин В. М., Кунижев А. С. Критическая ишемия как следствие неадекватного лечения больных хроническими



НЕОВАСКУЛГЕН®

новые сосуды - для новых возможностей

- Первый в Европе препарат для терапевтического ангиогенеза^{1,2,3}
- Когда невозможно проведение реконструктивной или эндоваскулярной операции в лечении ишемии нижних конечностей* в связи с характером и распространенностью поражения⁴
- Когда нужно увеличить расстояние проходимое без боли в 3 раза⁵

* синдром хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза, включая хроническую критическую ишемию нижних конечностей.

Регистрационное удостоверение: № ЛП-000671.

1. При запуске Gene Therapy www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&search_ue&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=SNumber&searchGenericType=generics 2. При запуске Therapeutic Angiogenesis www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Remit&searchType=ti&taxonomyPatf=&treeNumber=&searchGenericType=generics 3. Государственный реестр лекарственных средств от 11.11.2011. Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России 4. П.Г.Шальб, А.В.Гавриленко, Р.Е.Калинин, Ю.И.Червяков и соавт. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Клеточная Трансплантология и Тканевая Инженерия. 2011. Том VI, №3, 5. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В. и соавт. Результаты применения генералетического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011. Том VI, №4.

- облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2004. № 1. С. 7–10.
5. Burger D. H., Kappetein, Van Bockel J. H. Breslau A prospective randomized trial comparing vein with A. P. polytetrafluoroethylene in P. J. above-knee femoropopliteal bypass grafting // *Vasc. Surg.* 2000. Vol. 32. P. 278–283.
6. Sacoub P., Cambou J. P., Kawnator S. et al. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 1. P. 63–70.
7. Шагинян А. Р. Отдаленные результаты хирургического лечения синдрома Лериша // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007. № 1. С. 53–59.
8. Norgren L., Hiatt W. R., Dormandy J. A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007. № 33. P. 1–70.
9. Гавриленко А. В., Котов А. Э., Муравьева Я. Ю. Влияние тактических ошибок на результаты хирургического лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010. № 1. С. 138–143.
10. Hirsch A. T., Haskal Z. J., Hertzner N. R. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. № 6. P. 1239–1312.
11. Савельев В. С., Кошкин В. М., Каралкин А. В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. М.: МИА, 2010. 214 с.
12. Cilostazol: cilostazol prescribing information. <http://www.drugs.com/pro/cilostazol.html>.
13. European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/03/WC50014067.pdf.
14. Girolami B., Bernardi E., Prins M. et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 1999. № 4. P. 337–345.
15. Hood S. C., Moher D., Barber G. G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials // *Cmaj*. 1996. № 8. P. 1053–1059.
16. Калинин П. Е. Коррекция эндотелиальной дисфункции. Saarbrücken, Germany: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. 128 с.
17. Киричук В. Ф., Глыбочко П. В., Пономарева А. И. Дисфункция эндотелия. Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. 129 с.
18. Швальб П. Г., Калинин П. Е., Пшенников А. С., Сучков И. А. Влияние перемежающейся пневмокомпрессии на выработку оксида азота как основного маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Новости хирургии*. 2011. № 3. С. 77–81.
19. Липницкий Е. М., Амосов Г. Г., Морозов К. М. Применение ритмической пневмокомпрессии для лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007. № 3. С. 22–26.
20. Haro J., Acin F., Florez A. et al. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication // *J. Vasc. and Endovasc. Surg.* 2010. № 4. P. 857–862.
21. Калинин П. Е., Пшенников А. С. Методы стимуляции секреции оксида азота у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции коррекции эндотелиальной дисфункции // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2011. № 3. С. 12–16.
22. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М., 2002. 86 с.
23. Григорьев Н. Б., Граник В. Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2004. 360 с.
24. Flu W. J., van Kuijk J. P., Chonchol et al. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients // *J. M. Am. Coll. Cardiol.* 2010. № 23. P. 1922–1929.
25. Uhlir O., Dvorak I., Gregor P. et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial // *J. Card. Fail.* 1997. № 4. P. 271–276.
26. Gao Y. S., Nagao T., Bond R. A. et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991. № 6. P. 964–969.
27. Мишалов В. Г., Черняк В. А. Оклюзионная болезнь периферических артерий: что мы можем сделать для пациента уже сегодня? // *Практична ангиология*. 2011. № 1. С. 12–19.
28. Drexler H., Zeiher A. M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine // *Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 1546–1550.
29. Walker H. A., McGing E., Fisher I. et al. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance // *J Am Col Cardiol*. 2001. Vol. 38. P. 499–505.
30. Gupta R., Tongers J., Losordo D. W. Human Studies of Angiogenic Gene Therapy // *Circ. Res.* 2009. Vol. 105. P. 724–736.
31. Деев П. В., Григорян А. С., Потапов И. В. и др. Мировой опыт генотерапии ишемических заболеваний // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011. № 2. С. 145–154.
32. Baumgartner I., Chronos N., Comerota A. Local gene transfer and expression following intramuscular administration of FGF-1 plasmid DNA in patients with critical limb ischemia // *Mol. Ther.* 2009. № 5. P. 914–921.
33. Nikol S., Baumgartner I., Van Belle E. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1 FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia // *Mol. Ther.* 2008. № 5. P. 972–978.
34. Rajagopalan S., Mohler E. R. III, Lederman R. J. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication // *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 1933–1938.
35. Belch J., Hiatt W. R., Baumgartner I. Effect of fibroblast growth factor NV1 FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia // *Lancet*. 2011. № 9781. P. 1929–1937.
36. Shigematsu H., Yasuda K., Iwai T. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia // *Gene Ther.* 2010. № 9. P. 1152–1161.
37. Швальб П. Г., Гавриленко А. В., Калинин П. Е. и др. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (2 б-3 фаза клинических испытаний) // *КТТИ*. 2011. № 3. С. 76–83.
38. Червяков Ю. В., Староверов И. Н., Нерсисян Е. Г. и др. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. № 3. С. 19–27.
39. Гавриленко А. В., Воронов Д. А., Константинов Б. А., Бочков Н. П. Сочетание реконструктивных сосудистых операций с генно-инженерными технологиями стимуляции ангиогенеза: современная стратегия улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008. № 4. С. 49–53.

Применение статинов в практике терапевта

М. В. Лебедева*,¹, кандидат медицинских наук

О. В. Сусалева**

Н. В. Мальцева**

И. Л. Степанова**

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, **ФКУЗ ЦП № 1 МВД России, Москва

Ключевые слова: аторвастатин, сердечно-сосудистые заболевания, доказательная медицина, клинические исследования, клинические наблюдения.

На протяжении двух последних столетий одной из главных проблем современной практической медицины остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). ССЗ лидируют среди причин смертности и инвалидности взрослого населения. Ежедневно в России от ССЗ умирает более 3000 человек [1]. В группу заболеваний системы кровообращения входят ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь, которые, будучи обусловлены главным образом развитием атеросклероза, являются наиболее распространенными хроническими патологиями, приводящими к потере трудоспособности, снижению качества жизни, инвалидизации и смертности больных [2]. Такие пациенты, как правило, имеют длительный анамнез артериальной гипертензии (АГ). В практике терапевта указанные больные составляют большинство и требуют особого внимания, так как среди них наиболее высок процент сердечно-сосудистых катастроф и осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, снижение функции почек.

Есть ли реальные пути для уменьшения частоты данных осложнений и чем врач-терапевт первичного звена может оптимизировать лечение таких больных?

Очевидно, что речь идет прежде всего об адекватной антигипертензивной терапии, которая направлена как на коррекцию артериального давления (АД), так и на защиту

органов-мишеней. Однако практика показывает, что этого недостаточно. Эндотелий, как одна из мишеней сосудистой патологии, испытывает на себе влияние не только повышенного АД, но и повреждается атеросклеротическим процессом. Патологическое воздействие атерогенных фракций холестерина начинается задолго до формирования гемодинамически значимых бляшек, препятствующих току крови в жизненно важных органах. Связь сердечно-сосудистых событий с уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности хорошо известна и на сегодняшний день не вызывает сомнений. Так, более тридцати лет назад в крупных эпидемиологических исследованиях (Фремингемское, MRFIT) была обнаружена отчетливая прямая корреляция между концентрацией холестерина и уровнем смертности от ИБС [3–5], что впоследствии было многократно подтверждено [6–11].

Внедрение в 1980-х гг. в клиническую практику статинов (ингибиторов синтеза холестерина) позволило существенно повлиять на соответствующие факторы риска, связанные с высокой смертностью от ССЗ. В это же время в арсенал врачей прочно вошли принципы медицины, основанной на доказательствах, когда эффективность и безопасность, оцениваемые по частоте наступления конкретных событий (например, смерть, инфаркт, инсульт и т.д. — «твердые» конечные точки) стали обязательными и определяли показания к применению любых методов лечения.

Результаты клинических исследований статинов с оценкой «твердых» конечных точек (таких как общая и сердечно-сосудистая смертность, сердечно-сосудистая заболеваемость,

частота госпитализаций) послужили весомым обоснованием для расширения показаний к назначению этих препаратов у больных с ИБС, ИМ, острым коронарным синдромом (ОКС), сахарным диабетом (СД) 2-го типа, у лиц, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, а также у больных с АГ и несколькими сердечно-сосудистыми факторами риска. Лидером в этом направлении является аторвастатин.

У принимающих аторвастатин снижение общей смертности составило 43%, коронарной смерти — 47%, а нефатального ИМ — 52% [13]. Однозначным является доказательство того, что аторвастатин в первую очередь приводит к замедлению и регрессу атеросклероза у пациентов с ИБС (исследование REVERSAL) [14].

Терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут, назначенная в первые часы после начала ОКС, снижает смертность и количество нефатальных ишемических событий у этих пациентов (исследование MIRACL) [15]. Исследование, проведенное у пациентов с инсультом или транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и без ИБС показало, что применение аторвастатина 80 мг/сут значительно снижало количество инсультов и кардиоваскулярных событий [16]. Сегодня уже более 20 лет опыта клинического применения Липримара (аторвастатин), препарат зарегистрирован в 118 странах, опыт применения насчитывает более 230 млн пациенто-лет. Всего за время применения аторвастатина в более чем 400 клинических исследованиях самого высокого уровня приняло участие колоссальное количество пациентов, что и определяет в настоящее время лидирующие позиции аторвастатина в профилактике и лечении ССЗ.

¹ Контактная информация:
marinaamica@mail.ru

Таблица

Схема подбора дозы статинов у пациентов с различными клиническими состояниями^{1–4}

Нозология	Стартовая доза статина (начало терапии)	Титрация дозы	Целевые значения ХС ЛПНП
Артериальная гипертензия без ИБС (риск 1–4% по SCORE)	10 мг/сут аторвастатина ^{1, 3} ; 20 мг/сут симвастатина ² ; 5 мг/сут розувастатина ⁴	Титрование дозы до достижения целевого уровня ЛПНП**	< 2,5 ммоль/л
Пациенты с повышенным С-реактивным белком	20 мг/сут розувастатина ⁴	Без титрации	< 2,5 ммоль/л
Пациенты без ИБС, но с высоким сердечно-сосудистым риском (5% ≤ SCORE ≤ 10%)	10 мг/сут аторвастатина ^{1, 3} ; 20 мг/сут симвастатина ² ; 5 мг/сут розувастатина ⁴	До достижения целевого уровня ЛПНП**	< 2,5 ммоль/л
Пациенты с ИБС с исходно низким уровнем ЛПНП (< 1,8 ммоль/л)	20 мг/сут аторвастатина ^{1, 3} ; 40 мг/сут симвастатина ²	Без титрации	< 1,8 ммоль/л
Пациенты с неосложненными стабильными формами ИБС и ее эквивалентами по SCORE ≥ 10%	40 мг/сут аторвастатина ^{1, 3} ; 40 мг/сут симвастатина ²	Возможно титрование дозы до достижения целевого уровня липидов**	< 1,8 ммоль/л
Пациенты с сердечной недостаточностью ишемического генеза (I–II ФК по NYHA)	40 мг/сут аторвастатина ³	До 80 мг/сут	< 1,8 ммоль/л
Пациенты с СД 1-го и 2-го типа, высокого риска	20 мг/сут аторвастатина ³ ; 40 мг/сут симвастатина ²	Возможно титрование дозы до достижения целевого уровня липидов**	< 2,5 ммоль/л
Пациенты с СД 1-го и 2-го типа, очень высокого риска	40 мг/сут аторвастатина; 20 мг/сут при исходно низком уровне ЛПНП ¹	До 80 мг/сут	< 1,8 ммоль/л
Пациенты с ОКС	80 мг/сут аторвастатина в первые 4 дня (желательно с первого дня) ¹	80 мг в течение 24 недель, затем снижение дозы до 40 мг/сут*	< 1,8 ммоль/л
Пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения (ТИА и ишемический церебральный инсульт)	80 мг/сут аторвастатина, оптимально после первых 48 часов ¹	Адаптация дозы статина к поддержанию целевого уровня ЛПНП в пределах < 1,8 ммоль/л (не рекомендуется снижение дозы менее 40 мг/сут)	< 1,8 ммоль/л
Пациенты перед операциями реваскуляризации	Подготовка к операции: 80 мг аторвастатина за 12 часов, 40 мг за 2 часа ¹	Без титрации	< 1,8 ммоль/л
	После операции: 80 мг/сут аторвастатина ¹	Снижение дозы до 40 мг/сут*	< 1,8 ммоль/л

Примечание. Продолжительность терапии — неопределенно долго.
 * Доза должна быть достаточной для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП.
 ** При невозможности добиться целевых уровней ХС ЛПНП рассмотреть возможность комбинированной терапии и/или экстракорпоральных методов лечения.
 NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New York Heart Association).
¹ Заключение Совета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК); Национального общества по изучению атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР); Национальной ассоциации по борьбе с инсультами (НАБИ). «Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска» // Кардиосоматика. 2011, т. 2, № 4, с. 80–86.
² Инструкция по медицинскому применению препарата Зокор, П N013094/01, 02.11.11.
³ Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01, 04.03.13.
⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Крестор П N015644/01, 24.03.09; ЛП-000226, 16.02.11.

Липримар — это единственный препарат, в показаниях к применению которого указана как первичная, так и вторичная профилактика ССЗ. Так, первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений показана пациентам без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития — возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, АГ, СД, низкие концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т. ч. на фоне дислипидемии.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений должна проводиться у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя

смертности, ИМ, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации [12].

Следует особо отметить, что решение о начале лечения статинами принимается врачом на основании диагноза пациента (табл.). Это касается как любых клинических проявлений атеросклероза, так и заболеваний, ассоциированных с его прогрессированием, например, СД.

Особое внимание следует уделить больным с АГ, имеющим три и более факторов риска. Основными из них являются мужской пол, ожирение, наследственность, курение, метаболический синдром. В данных случаях следует проводить первичную

профилактику атеросклеротических заболеваний с реальной возможностью снизить частоту развития у этих больных инфарктов, инсультов.

При назначении статинов необходимо исследовать липидный профиль крови, сывороточные значения печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также общую креатинфосфокиназу (КФК). Через 4–6 недель лечения следует оценить переносимость и безопасность лечения (жалобы пациента, повторный анализ крови — липиды, АСТ, АЛТ, КФК).

При выборе дозы определяющими являются диагноз и анамнез пациента.

При титровании дозы в первую очередь ориентируются на переноси-

мость и безопасность лечения, во вторую — на достижение целевых уровней липидов. При повышении активности трансаминаз печени более 3 уровней от верхней границы нормы целесообразно повторить анализ крови еще раз. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии: прием алкоголя накануне, холелитиаз, обострение хронического гепатита или другие первичные и вторичные заболевания печени. Причиной повышения активности КФК могут служить повреждения скелетной мускулатуры: интенсивная физическая нагрузка накануне, внутримышечные инъекции, полимиозит, мышечные дистрофии, травмы, операции, поражения миокарда (ИМ, миокардит), гипотиреоз, застойная сердечная недостаточность и др.

В нашей практике накоплен большой опыт многолетних клинических наблюдений применения Липримара.

Клиническое наблюдение 1.

Женщина, 54 лет, с 49 лет страдает СД 2-го типа, компенсированным, наследственность неотягощена.

При обследовании: утолщение комплекса интима-медиа до 1,1 мм, бляшек нет (по данным ультразвуково-

го исследования (УЗИ) сонных артерий) — признак атеросклероза.

Креатинин крови в норме, но микроальбуминурия увеличена в 2,5 раза, начальное снижение скорости клубочковой фильтрации — признаки диабетической нефропатии. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) увеличен до 4,7 ммоль/л.

Клинических признаков атеросклероза нет, однако наличие и длительность СД 2-го типа характеризуется поражением органов-мишеней (почки, эндотелий), а, кроме того, по последним рекомендациям, СД приравнен к ИБС по степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Следовательно, пациентке целесообразно назначить статины — показан прием Липримара в дозе 40 мг/сут ввиду значительной высоты сердечно-сосудистого риска.

Через год — сохраняется компенсация СД 2-го типа, клинических проявлений атеросклероза нет, функции почек, печени в норме, микроальбуминурия не превышает 2-кратной нормы, достигнут целевой уровень ХС ЛПНП 1,9 ммоль/л.

Рекомендовано продолжить проводимую терапию, в том числе прием Липримара в дозе 40 мг/сут.

Клиническое наблюдение 2.

Мужчина, 57 лет, АГ 2-й степени, метаболический синдром, наследственность неотягощена.

При обследовании: уровень микроальбуминурии увеличен в 3,5 раза, ХС ЛПНП увеличен до 5,2 ммоль/л, инсулин крови в 1,5 раза. Получает лечение: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидный диуретик, антагонист кальциевых каналов, Аспирин. АД на целевом уровне. Назначать ли статины?

Для пациента с АГ и тремя факторами риска целесообразно назначить аторвастатин (Липримар в дозе 20 мг/сут) с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

При обследовании через 4 месяца: уровень микроальбуминурии снижен до 1,5-кратного, ЛПНП — 2,9 ммоль/л, АСТ, АЛТ, КФК в норме, инсулин крови на прежнем уровне.

Рекомендовано:

- продолжить лечение Липримаром в дозе 20 мг/сут;



ДЕВЯТНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Девятнадцатой Российской гастроэнтерологической недели.

Девятнадцатая Российская гастроэнтерологическая неделя проводится в соответствии с п. 46 Приказа Министерства Здравоохранения России № 93 от 26 февраля 2013 "Об утверждении Плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2013 год". Гастронеделя состоится в Москве с 30 сентября по 2 октября 2013 года в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро "Юго-Западная").

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

Особое место будет уделено обсуждению стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности "Гастроэнтерология".

В рамках Гастроэнтерологической недели будут проведены симпозиумы по эндоскопии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий. Мы приглашаем представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний принять участие в выставке и работе научного форума.

Перед Неделями 27–29 сентября 2013 года будет проведен X Клинический конгресс Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА, 79 Осенняя сессия.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для перепишки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»

Телефоны +7 926 213-25-52

E-mail: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

www.gastro.ru
www.liver.ru

- диета, в том числе для снижения веса;
- разработаны индивидуальные физические нагрузки — прогулки пешком 4 раза/нед по 40 мин.

Таким образом, приведенные клинические наблюдения показывают принцип принятия решения о назначении статинов с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Помимо исходящего из их механизма действия гипохолестеринового эффекта, для статинов описаны плейотропные (дополнительные, не связанные с гиполипидемическим) эффекты.

К ним относятся:

- улучшение функции эндотелия;
- влияние на воспаление в виде снижения уровня воспалительных маркеров (С-реактивный белок, провоспалительные цитокины);
- уменьшение агрегации тромбоцитов;
- снижение уровня перекисного окисления липидов.

У оригинального аторвастатина эти свойства выражены максимально, в том числе по сравнению с другими статинами. Именно сочетание гиполипидемического и фактически противовоспалительного эффектов определяет целесообразность применения аторвастатина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Противовоспалительный эффект оказывает воздействие на эндотелий, снижая выраженность агрессивных факторов прогрессирования атеросклероза на внутренней поверхности сосудов, а также позволяет замедлить рост атеросклеротических бляшек, поддерживать стабильное состояние уже сформированных бляшек.

Следует отметить чрезвычайно высокий уровень безопасности аторвастатина (Липримара) во всем спектре применяемых доз [17]. Препарат достоверно реже других статинов вызывает нежелательные явления, статистически доказано, что сравнение с плацебо демонстрирует меньшее число побочных эффектов терапии аторвастатином. Препарат не требует изменения дозы при снижении функции почек, его можно назначать даже в высоких дозах больным, находящимся на гемодиализе. Поражение печени, чаще всего оцениваемое по повышению трансаминаз, также отмечается нечасто при приеме аторвастатина и носит транзиторный характер. Если все-таки уровень АСТ, АЛТ у пациента, находящегося на терапии Липримаром, повысился и составляет более 3-кратного от верх-

ней границы нормы, следует исключить наиболее частые причины такого состояния. Чаще всего «виновником» является сам пациент, допустивший диетические погрешности, среди которых на первом месте — прием алкоголя, чрезмерное употребление богатых жирами продуктов (колбасные или кондитерские изделия, пища, приготовленная на животном жире), на втором — бесконтрольный прием лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, антиаритмические средства, цитостатики), на третьем — сопутствующие инфекционные и аутоиммунные заболевания печени. Большое количество выполненных исследований позволило накопить доказательную базу и показать безопасность применения аторвастатина, в том числе у пациентов с заболеваниями печени [18].

Совокупность эффектов, свойственных статинам, максимально проявляется у аторвастатина — современного лидера в этом классе препаратов. Возможность предотвращать сердечно-сосудистые катастрофы, снижать частоту ИМ, инсульта, внезапной сердечной смерти путем назначения аторвастатина у больных с ССЗ позволяет врачу-терапевту активно влиять на снижение сердечно-сосудистой смертности у своих пациентов.

В настоящее время терапия статинами рассматривается как долговременная стратегия первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелых ишемических исходов: смерть, инсульт, инфаркт миокарда. В данном классе лекарственных препаратов оригинальный препарат аторвастатин (Липримар) подтвердил эффективное влияние на снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений при хорошей переносимости и высокой безопасности. ■

Литература

1. Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 6. С. 5–10.
2. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Изд. 2-е, переработ. М.: Триада-Х, 2009. 248 с.
3. D'Agostino R. B., Sr., Vasan R. S., Pencina M. J. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study // Circulation. 2008; 117: 743–753.
4. Bitton A., Gaziano T. The Framingham Heart Study's Impact on Global Risk Assessment // Progress in Cardiovascular Diseases.

2010. Vol. 53, Issue 1, p. 68–78.

5. Mortality rates after 10. 5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // JAMA. 1990; 263: 1795–1801.
6. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я., Колтунов И. Е., Калинина А. М. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 9 (6): 4–9.
7. Ference B. A., Yoo W., Alesh I. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis // J Am Coll Cardiol. 2012, Dec 25; 60 (25): 2631–2639.
8. Чазов Е. И. Патогенетические основы предупреждения атеросклероза // Тер. арх. 1985. № 11. С. 29–33.
9. Чазов Е. И. Фундаментальные исследования и практическая кардиология. М.: Наука. 1981. С. 42–59.
10. Никитин Ю. П., Симонова Г. И. Липиды как факторы риска атеросклероза. В рекомендациях ВНОК «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр)».
11. Сусексов А. В., Константинов В. О., Зубарева М. Ю., Горнякова Н. Б. Медикаментозное лечение дислипидемий. В рекомендациях ВНОК «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр)».
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар от 02.06.2009.
13. Athyros V., Papageorgiou A., Mercouris B. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREACE study // Current Medical Research and Opinion. 2002; 18, 4: 220–228.
14. Doggrell S. A. Is atorvastatin superior to other statins? Analysis of the clinical trials with atorvastatin having cardiovascular endpoints // Rev Recent Clin Trials. 2006, May; 1 (2): 143–153.
15. Schwartz G. G., Olsson A. G., Ezekowitz M. D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial // JAMA. 2001, Apr 4; 285 (13): 1711–1718.
16. Amarenco P., Benavente O., Goldstein L. B. et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes // Stroke. 2009, Apr; 40 (4): 1405–1409.
17. Кухарчук В. В., Каминный А. И. Оценка гиполипидемической эффективности и безопасности различных доз аторвастатина // Кардиология. 2007. Т. 47, № 10. С. 51–57.
18. Сусексов А. В., Горнякова Н. Б. Доказательная база аторвастатина: международные и отечественные исследования // Consilium Medicum. 2008, т. 10, № 11, с. 71–79.



Липримар®
аторвастатин

моя жизнь в ваших руках

- **Снижает риск инфарктов, инсультов и обеспечивает достижение целевых значений липидного спектра у пациентов с ИБС^{1,2}**
- **Обладает оптимальным профилем безопасности во всем диапазоне доз³**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® (аторвастатин)²

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону); резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития, – возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевание печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и titруется с учетом исходного содержания ХС ЛПНП, целей терапии и индивидуального эффекта от проводимой терапии. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия

и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: стартовая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: стартовая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. **Побочное действие:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм, крапивница, кожный зуд, миалгия; миопатия: пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необычных болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг; 20 мг; 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

Липримар® – зарегистрированная торговая марка Pfizer Inc., Нью-Йорк, США.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Литература:
1. Lipitor (atorvastatin). Summary of Product Characteristics last updates on the eMC: 03/01/2012, <http://www.medicines.org.uk/EMC/>; loaded – 23.05.2011. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар®, Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009, Рег. удостовер. П/НФ 014014/01. 3. Newman C.B. et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14 236 Patients. Am J Cardiol 2006; 97:61–67.

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.



ЛП-12-06

Реклама

Влияние жирового компонента смесей на развитие ребенка

О. Н. Комарова, кандидат медицинских наук

ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: жирные кислоты, пальмитиновая кислота в S_N2 -положении, улучшение пищеварения, дети первых месяцев жизни, смесь на основе козьего молока, искусственное вскармливание.

Для правильного роста и развития ребенка необходимо сбалансированное питание с адекватным содержанием основных пищевых веществ — белков, жиров, углеводов, а также витаминов, макро- и микронутриентов. Каждый компонент питания выполняет в организме ребенка определенную функцию. При этом, учитывая максимальную энергоёмкость жирового компонента рациона (1 г жира = 9 ккал энергии), его роль заключается прежде всего в обеспечении организма энергией. Содержание жира в рационе здорового ребенка первого года жизни составляет 30–35% (белка — 15%, углеводов 50–55%). Таким образом, с жировой составляющей рациона ребенок получает до 50% энергии. При этом эффективность усвоения жира зависит от нескольких составляющих: размера жировой глобулы, жирнокислотного состава жира, а также расположения жирных кислот в молекуле глицерола.

По своей химической структуре пищевые жиры являются эфирами глицерина и жирных кислот. По этой причине для всасывания они должны быть предварительно расщеплены в желудочно-кишечном тракте до составляющих их компонентов. Ферментативное расщепление жиров происходит с участием панкреатической липазы, фосфолипазы и холестерол-эстеразы тонкого кишечника. Важно отметить, что активность панкреатической липазы у ребенка первого полугодия жизни снижена и липолиз происходит в основном в желудке с участием лингвальной и желудочной липаз, а также липазы грудного молока. При искусственном вскармливании следует учиты-

вать, что жировые глобулы козьего молока (и смесей на его основе) более доступны для воздействия липазы в сравнении с коровьим молоком, так как имеют в 10 раз меньшие размеры, что увеличивает площадь соприкосновения с липазой [1].

Всасывание жирных кислот имеет особенности в зависимости от длины углеродной цепи. Так, короткоцепочечные и среднецепочечные жирные кислоты (длина цепи C_2 – C_4 и C_6 – C_{14} соответственно), а также глицерин и холин являются гидрофильными соединениями, то есть способными растворяться в воде, и, следовательно, могут поступать непосредственно в кровь, минуя лимфатическую систему. Гидрофобные жирные кислоты (длина цепи более C_{14}), а также холестерин всасываются вначале в лимфатические сосуды кишечника, а далее через лимфатический проток поступают в венозную сеть. Среди жиров молока жирнокислотный состав жира козьего молока отличается высоким содержанием коротко- и среднецепочечных жирных кислот (C_6 – C_{14}). Их всасывание происходит без участия панкреатической липазы и желчных кислот и потому более эффективно [1].

Эффективность всасывания жирных кислот зависит не только от длины углеродной цепи, но и от места положения жирной кислоты в молекуле глицерола. Так, жирные кислоты коротко-, среднецепочечные, ненасыщенные всасываются независимо от их положения в молекуле глицерина [2], тогда как коэффициент всасывания свободных длинноцепочечных насыщенных жирных кислот (ДЦ НЖК) — пальмитиновой и других более длинных кислот — относительно низкий [3]. Причиной тому является высокая точка плавления ДЦ НЖК — выше температуры тела ($\sim 63^\circ\text{C}$), что определяет склонность данных жирных кислот фор-

мировать кальциевые соли жирных кислот при значении pH, характерном для кишечника [4]. Что клинически выражается в формировании плотного стула у детей и способствует запорам. Однако ДЦ НЖК, в том числе пальмитиновая кислота ($C_{16:0}$), являются преобладающими жирными кислотами в составе триглицеридов молочного жира и, следовательно, основными донаторами энергии. В процессе поглощения, всасывания и метаболизма пальмитиновой кислоты играет важную роль ее расположение в молекуле глицерола, которое отличается в грудном, коровьем и козьем молоке. В коровьем и козьем молоке, а также в классических детских смесях 80% пальмитиновой кислоты расположено S_N1 - и S_N3 -положениях, в то время как положение S_N2 (или β -положение), главным образом, занято ненасыщенными жирными кислотами (рис. 1) [5].

В результате пальмитат, находящийся в крайних положениях, легко вступает в соединение с кальцием, образуются мыла, которые выводятся из организма, а жирные кислоты, находящиеся в положении S_N2 , адсорбируются (рис. 1). Недостаточная абсорбция β -пальмитиновой кислоты приводит, с одной стороны, к снижению энергетической ценности рациона питания ребенка, с другой стороны, образующиеся гидратированные кальциевые мыла ухудшают консистенцию стула, способствуя запорам и коликам, а избыточное выведение кальция через кишечник создает предпосылки к нарушению развития костного скелета.

В грудном молоке пальмитиновая кислота является преобладающей насыщенной жирной кислотой и составляет 17–25% от общего количества жирных кислот в зрелом женском грудном молоке. При этом 70–75% всех молекул пальмитиновой кислоты фор-

мируют эфирную связь в положении S_N2 в триглицеридах (рис. 2) [6].

После усвоения ненасыщенные жирные кислоты, расположенные в крайних положениях, а также пальмитиновая кислота, прикрепленная к структурному остову молекулы, беспрепятственно всасываются из грудного молока человека через стенку кишечника и попадают в кровоток (рис. 2). Таким образом, при потреблении грудного молока ребенок получает необходимую энергию вследствие полного усвоения жира, а также создаются предпосылки для адекватного всасывания кальция.

Однако функция жира не исчерпывается лишь энергетической, пищевые жиры являются источником важного пластического материала для клетки — фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Фосфолипиды наряду с белками являются обязательным структурным компонентом биомембран клеток, необходимы для созревания и функционирования центральной нервной системы плода и ребенка. В составе фосфолипидов центральной нервной системы ребенка преобладают длинноцепочечные ПНЖК (докозагексаеновая (ДГК), арахидоновая кислоты (АК)). Так, в жирнокислотном составе фосфолипидов наружных палочек сетчатки ДГК составляет 50%. ДГК в большом объеме представлена и в зрительном нерве. Длинноцепочечные ПНЖК повышают текучесть мембран иммунокомпетентных клеток и уменьшают их вязкость. В синаптических мембранах их влияние на активность ионных насосов, нервную проводимость необходимо для миелинизации нервных волокон и модуляции нейротрансмиссии и, соответственно, осуществления моторных, сенсорных, поведенческих функций ребенка. Кроме того, ПНЖК являются предшественниками эйкозаноидов — простагландинов, простациклинов, тромбоксанов, лейкотриенов — регуляторов иммунитета и воспалительной реакции. Длинноцепочечные ПНЖК присутствуют в грудном молоке. В клинических исследованиях показано: при получении матерью дополнительно ДГК у ребенка определяется большее содержание ДГК в головном мозге и как результат — улучшение неврологического развития. При вскармливании смесью с дополнением ДГК и АК у ребенка улучшаются визуальные, неврологические и иммунологические показатели [7–9].



Рис. 1. Пальмитиновая кислота в положении S_N1 и S_N3

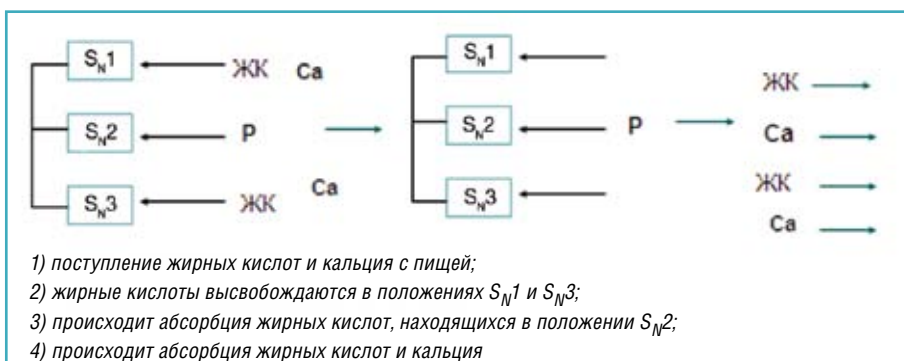


Рис. 2. Пальмитиновая кислота в положении S_N2

Таблица

Влияние содержания пальмитиновой кислоты в S_N2 -положении в смеси на консистенцию стула [11]

Консистенция стула	Смесь с 50% пальмитата в S_N2 -положении		Стандартная смесь		Грудное молоко
	6 недель	12 недель	6 недель	12 недель	
Плотный	0**	7	33**	20	0*
Кашицей	50	57	60	69	0*
Жидкий	14	7	0	0	100
Частота стула, раз/нед	11,9	11,3	12,8	12,4	–

Примечание. * $p < 0,05$ (Крускала–Уоллиса); ** $p = 0,004$, $p < 0,001$ (U-тест по Манну–Уитни)

При адаптации жирового компонента в классических детских смесях, как правило, производят частичную или полную замену жира коровьего/козьего молока на смесь природных растительных масел (подсолнечного, кукурузного, соевого, кокосового, пальмового и др.) с целью приведения соответствия жирнокислотного состава грудному молоку. Однако данная комбинация растительных масел не является источником ДЦ ПНЖК (АК и ДГК), а также не способна изменить положение пальмитиновой кислоты в молекуле глицерола. Для оптимизации жирового компонента детских смесей разрабатывались диеты с разным содержанием пальмитиновой кислоты в S_N2 -положении. Рядом

клинических исследований была проведена оценка влияния процентного содержания пальмитиновой кислоты в S_N2 -положении в смеси на показатели здоровья детей [10–13].

Так, A. Lopez-Lopez и соавт. обследовали три группы детей первых двух месяцев жизни, получавших разные диеты в течение двух месяцев: первая группа — грудное вскармливание, вторая и третья группы находились на искусственном вскармливании смесями с разным содержанием пальмитиновой кислоты в S_N2 -положении (19% и 44,5% соответственно) [10]. В полученных результатах указывается на статистически значимые различия по содержанию общего количества жирных

кислот, а также ДЦ НЖК и кальция в кале, в группе детей, получавших смесь с 44,5% содержанием пальмитиновой кислоты в S_{N2} -положении, в сравнении с детьми второй группы.

К. Kennedy и соавт. в исследовании у детей с периода новорожденности, продолжительностью 12 недель, также отметили меньшее содержание в кале кальциевых солей жирных кислот, а также более мягкий стул у детей, получавших смесь с 50% содержанием пальмитиновой кислоты в S_{N2} -положении в сравнении с классической смесью (отличия статистически значимые), причем частота и объем стула были сравнимы во всех группах обследованных (таблица) [11].

При измерении плотности костной ткани (методом денситометрии) на 12-й неделе исследования статистически значимых различий между группами детей получено не было. Однако плотность костной ткани у детей на грудном вскармливании и детей, получавших смесь с 50% содержанием пальмитиновой кислоты в S_{N2} -положении, была сопоставимой и большей в сравнении с детьми, получавшими классическую смесь [11].

Таким образом, по результатам исследований включение в состав жирового компонента смесей пальмитиновой кислоты в S_{N2} -положении:

- уменьшает экскрецию жирных кислот с калом, что способствует улучшению усвоения жира;
- уменьшает экскрецию кальция с калом, что ведет к улучшению усвоения кальция;
- уменьшает содержание кальциевых солей жирных кислот в кале, формируя мягкий стул;
- облегчает пищеварение.

Проведенные исследования показывают целесообразность модификации жирового компонента смесей для питания детей первого года жизни: обогащение длинноцепочечными ПНЖК — ДГК и АК, включение в состав смеси пальмитиновой кислоты в S_{N2} -положении. При выборе смеси для питания детей первого года жизни, получающих смешанное или искусственное вскармливание, важно учитывать не только количественный состав нутриентов и, в частности, жирового компонента, но и их качественный состав.

Так, жировая составляющая линейки смесей (1-я, 2-я и 3-я формулы) на основе козьего молока Kabrita® Gold (произведено в Голландии) имеет существенные отличия от жира сме-

сей на основе коровьего молока: меньшие размеры жировых глобул, которые являются более доступными для воздействия липазы; большее содержание коротко- и среднецепочечных жирных кислот в жирнокислотном составе. Кроме того, в состав жирового компонента смесей на основе козьего молока Kabrita® Gold включен DigestX® — липидный комплекс с высоким содержанием в нем пальмитиновой кислоты в S_{N2} -положении (42%) в молекуле глицерола, аналогично грудному молоку. Эффективность и безопасность DigestX® подтверждена клинически.

Таким образом, жир козьего молока и смесей на его основе отличается высокой усвояемостью, что также характерно для белкового компонента смесей Kabrita® Gold, который представлен 100% белком козьего молока, отличным от коровьего низким содержанием α -S1-казеина и высоким содержанием β -казеина. α -S1-казеин определяет уровень коагуляции белка, поэтому белок козьего молока образует мягкий, легко перевариваемый сгусток в желудке, подобный сгустку белка грудного молока [1].

Другие компоненты смеси: пребиотики галактоолигосахариды (ГОС) и фруктоолигосахариды (ФОС, FOS), пробиотик — бифидобактерии BB-12®, нуклеотиды — способствуют правильному пищеварению, формированию иммунной системы и развитию защитных функций организма [14, 15]. Так, пребиотики ГОС и ФОС, полученные из цикория и лактозы соответственно, стимулируют перистальтику кишечника, способствуют росту индигенной микрофлоры, а также улучшают биодоступность кальция. Дополнение смеси бифидобактериями BB-12® изменяет консистенцию стула у детей от твердой к мягкой и улучшает кишечный транзит [15].

Таким образом, состав смесей Kabrita® Gold — легкоусвояемый белок козьего молока и жир, дополненный DigestX®, пребиотики ГОС и ФОС, бифидобактерии BB-12®, нуклеотиды — в целом способствует улучшению пищеварения (нормализации пассажа по желудочно-кишечному тракту и характера стула), энергетического обеспечения, должному усвоению кальция. А наряду с дополнением смесей Kabrita® Gold длинноцепочечными ПНЖК — ДГК и АК, витаминами и минеральными веществами обеспечивает правильный рост и адекватное развитие ребенка с рождения. ■

Литература

1. Juarez M., Ramos M. Physico-chemical characteristics of goat milk as distinct from those of cows milk // *Int. Dairy Fed Bull.* 1986, № 202, p. 54–67.
2. Tomarelli R. M. et al. Effect of positional distribution on the absorption of the fatty acids of human milk and infant formulas // *J Nutr.* 1968. 95 (4): p. 583–590.
3. Jensen C., Buist N. R., Wilson T. Absorption of individual fatty acids from long chain or medium chain triglycerides in very small infants // *Am J Clin Nutr.* 1986. 43 (5): p. 745–751.
4. Small D. M. The effects of glyceride structure on absorption and metabolism // *Annu Rev Nutr.* 1991. 11: p. 413–434.
5. Mattson F. H., Volpenhein R. A. The specific distribution of fatty acids in the glycerides of vegetable fats // *J Biol Chem.* 1961. 236: p. 1891–1894.
6. Breckenridge W. C., Marai L., Kuksis A. Triglyceride structure of human milk fat // *Can J Biochem.* 1969. 47 (8): p. 761–769.
7. Birch E. E. et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants // *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2000. 42: 174–181.
8. Agostoni C. et al. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants at 4 months and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids // *Pediatr Res.* 1995. 38: 262–266.
9. Hoffman D. R. et al. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: A review of randomized controlled trials // *Prostaglandins, Leukotrienes and essential fatty acids* 2009. 81: 151–158.
10. Lopez-Lopez A. et al. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces // *Early Hum Dev.* 2001. 65 Suppl: p. S83–94.
11. Kennedy K. et al. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool bio- chemistry, stool characteristics, and bone mineralization // *Am J Clin Nutr.* 1999. 70 (5): p. 920–927.
12. Carnielli V. P. et al. Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996. 23 (5): p. 553–560.
13. Carnielli V. P. et al. Feeding premature newborn infants palmitic acid in amounts and stereoisomeric position similar to that of human milk: effects on fat and mineral balance // *Am J Clin Nutr.* 1995. 61 (5): p. 1037–1042.
14. Bruzzese E. et al. Early administration of Gos/Fos prevents intestinal and respiratory infections in infants // *J of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2006. 42: E95.
15. AFSSA. Rapport du groupe de travail «Alimentation infantile et modification de la flore intestinale». Juin 2003.

Теперь
в России!

Kabrita®

Отличное начало жизни!



ПРЕБИОТИКИ
БИФИДО-
БАКТЕРИИ

100%
не
содержит
коровье
молоко

DHA
+
ARA

+DIGESTX®



Детские молочные смеси Kabrita® GOLD на основе натурального козьего молока

- Адаптированные формулы Kabrita®1 GOLD (60:40) с рождения Kabrita®2 GOLD (47:53) с 6 месяцев
- Пребиотики FOS и GOS, пробиотики Bifidobacterium BB-12, комплекс триглицеридов особой структуры DigestX®, омега-кислоты DHA и ARA, пять нуклеотидов, таурин, L-карнитин и селен
- Оптимальное содержание белка, благоприятное соотношение линолевой и α-линоленовой жирных кислот
- Рекомендуются для ежедневного питания здоровых детей и на этапе расширения меню при диетотерапии аллергии на белки коровьего молока

Только для медицинских сотрудников

www.kabrita.ru

Подробная информация
о продукте

8 800 100 55 12

бесплатная горячая линия



Произведено
в Голландии

DigestX® (ДайжестЭкс) - комплекс масел особой структуры, приближенный к жирам материнского молока для регулярного мягкого стула и комфортного пищеварения.
Грудное молоко – лучшее питание для младенца.
Адаптированная молочная смесь Kabrita®1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 400 г и 800 г
Последующая адаптированная молочная смесь Kabrita®2 GOLD на основе козьего молока, с 6 месяцев, 400 г и 800 г
Сухой молочный напиток Kabrita®3 GOLD на основе козьего молока, с 12 месяцев, 400 г и 800 г

Результаты динамического наблюдения за пациентами с сахарным диабетом 1-го типа, находящимися на помповой инсулинотерапии

Н. В. Болотова, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Компаниец¹, кандидат медицинских наук

Н. Ю. Филина, кандидат медицинских наук

Н. В. Николаева, кандидат медицинских наук

В. К. Поляков, доктор медицинских наук

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

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, подростки, помповая инсулинотерапия, отдаленные результаты, качество жизни.

Помповая инсулинотерапия (ПИТ) в настоящее время заняла прочные позиции в лечении сахарного диабета (СД) 1-го типа [1, 2, 4]. В целом ряде проспективных клинических исследований, в том числе в детской популяции пациентов, показано, что использование постоянной подкожной инфузии инсулина позволяет улучшить показатели углеводного обмена, нивелировать феномен «утренней зари», значительно снизить частоту тяжелых гипогликемий (на 30–50% по данным разных авторов), улучшить показатели качества жизни детей и подростков с СД 1-го типа [3–10]. Однако данные выводы в основном базируются на кратковременных наблюдениях за пациентами, когда длительность применения ПИТ не превышала 12 мес [2, 10–13].

Целью работы было оценить отдаленные результаты применения ПИТ у детей, подростков и молодых людей, больных СД 1-го типа.

Материалы и методы исследования

Группу исследования составили 110 пациентов с СД 1-го типа

(девочки/девушки — 51%, мальчики/юноши — 49%) в возрасте от 3,3 до 22,8 года с длительностью болезни от 1 года до 20 лет (медиана — 6,37 года), использующих ПИТ. Данная группа была сформирована из числа пациентов клиники преемственности детских болезней Клинической больницы им. С.Р.Миротворцева (СГМУ им. В.И.Разумовского), находившихся на стационарном обследовании и лечении в период с сентября 2006 по февраль 2011 г. Это были пациенты из различных регионов Российской Федерации: Саратов и Саратовская область (26%), Кабардино-Балкарская республика (19,5%); Пензенская (13%), Ульяновская (10,1%), Тульская (3%) области, Пермский край (10,4%), Ставропольский край (5,9%), Республика Мордовия (3%), Удмуртия (1,8%), Нижний Новгород (2,4%).

Постановка инсулиновых помп Accu-Chek Spirit всем пациентам была проведена в рамках Федеральной программы по оказанию высокотехнологичных видов медицинской помощи.

Ретроспективно (по данным стационарных историй болезней и электронной базы данных учета пользователей инсулиновых помп) были проанализированы: значения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), кратность

измерений гликемии в течение суток, частота гипогликемических и кетоацидотических состояний, причины отказа от продолжения ПИТ (в случае выявления факта смены режима инсулинотерапии).

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью методов вариационной статистики в операционной системе Windows XP с использованием статистической программы Statistica 6.1 (StatSoft, США). При статистическом анализе результатов использовались методы непараметрической статистики. Количественные признаки представлены в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — с помощью критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В исследуемой группе исходно (на фоне режима многократных инъекций) показатель гликированного гемоглобина составил 8,9% (7,5; 10,5). Только 22 пациента (20%) имели

¹ Контактная информация: ovkompaniets@rambler.ru

удовлетворительные показатели углеводного обмена: HbA_{1c} соответствовал 6,9% (6,0; 7,2). Кратность самоконтроля гликемии на фоне многократных инъекций инсулина — 6,0 (4,9; 7,0) раз/день.

На момент сбора катамнеза длительность ПИТ варьировала от 3 мес до 9 лет. Распределение пациентов с учетом длительности использования ПИТ представлено в таблице.

Проведенный анализ динамики углеводного обмена показал, что через 6 месяцев применения режима ПИТ в 75% случаев установлено положительное изменение показателей HbA_{1c} , средний уровень HbA_{1c} по группе снизился до 7,9% (7,1; 8,1), компенсации углеводного обмена достигли 40,4% больных. Состояние декомпенсации сохранялось только у 15,4% пациентов, при этом следует отметить положительную динамику значений HbA_{1c} у них: с 12,4% (12,8; 13,4) до 10,2% (9,4; 10,3). Ухудшение компенсации произошло у одного ребенка 5 лет, HbA_{1c} вырос с 8,2% до 11,5% через 3 месяца, затем снизился до 9% через полгода от момента инициации ПИТ. Такая отрицательная динамика была обусловлена неадекватностью тера-

Длительность применения ПИТ, мес	Число пациентов
3–12	48
13–24	25
25–36	15
37–48	6
49–60	7
> 60	9

пии в силу недостаточной обученности родителей ребенка.

К концу первого года использования помповой терапии отмечалось небольшое повышение показателей HbA_{1c} в сравнении с предыдущим полугодием, в среднем по группе до 8,27% (7,9; 8,8). У 21,2% пациентов ухудшились показатели гликированного гемоглобина по сравнению со значениями, достигнутыми в первом полугодии, но оставались в пределах субкомпенсаторных значений. У троих подростков отмечено ухудшение компенсации СД по сравнению с исходным состоянием, обусловлен-

ное проявлениями девиаций поведения в отношении своего заболевания (отсутствие самоконтроля, нарушение пищевого поведения). Через 18 месяцев уровень гликированного гемоглобина у пациентов сохранялся на прежнем уровне, но отмечено уменьшение стандартного отклонения, что свидетельствовало о стабилизации компенсации у большинства пациентов. Однако к концу второго года ПИТ вновь отмечено повышение среднего уровня HbA_{1c} до 9,43% (8,2; 10,4). В дальнейшем использование ПИТ привело к значительному улучшению показателей компенсации:

90

лет

со дня
рождения
В.А.
Насоновой

2013

17–18 сентября, Якутск

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

17–19 октября, Ростов-на-Дону

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

24–25 октября, Нижний Новгород

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

20–22 ноября, Москва

VIII Национальный конгресс терапевтов
www.nc-i.ru



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



Подробности на сайте www.nc-i.ru

Реклама
16

Оргкомитет:

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

Технический секретариат:

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

через 30 месяцев HbA_{1c} 7,87% (7,1; 8,8), через 36 месяцев — 7,86% (7,6; 8,2).

Кратность проведения самоконтроля пациентами при ПИТ была выше (4,4 измерения в сутки), чем при режиме многократных инъекций инсулина (МИИ): 2,8 измерения/сутки, что является дополнительным фактором улучшения компенсации СД. Оптимизация контроля связана с пониманием пациентами вероятности быстрого развития кетоацидоза в связи с отсутствием депо инсулина и более выраженной мотивацией достижения компенсации, поскольку при постановке помпы обязательно учитывалось их желание. Несмотря на сопряженный с ПИТ риск быстрого развития кетоацидоза, частота этого острого осложнения снизилась по сравнению с режимом МИИ в 8 раз (с 1,39 до 0,17 эпизода/1 больно-го/год). Развитие кетоацидоза отмечено у 13 пациентов (11,6%).

В ходе проведения анализа результатов ПИТ отмечены различия в зависимости от возраста, поэтому далее оценка результатов применения помповой терапии осуществлялась в трех возрастных группах.

В 1-ю группу вошли пациенты дошкольного возраста ($n = 23$), 2-ю группу составили пациенты школьного возраста ($n = 26$), 3-ю группу — подростки ($n = 61$).

В 1-й возрастной группе длительность применения ПИТ варьировала от 3 мес до 4,2 года (медиана — 1,33 года). Значимого изменения кратности измерений гликемии в группе выявлено не было, численность исследований не превышала 6–7 раз/сут. Тяжелая гипогликемия (однократно) имела место у одной пациентки в течение 1-й недели после инициации ПИТ по причине ошибки в расчете болюсной дозы инсулина. Эпизоды легких гипогликемических реакций в виде адренергических проявлений возникали у всех пациентов по причине незапланированных физических нагрузок низкой степени интенсивности или в случае неверного подсчета количества хлебных единиц с частотой не более 2–3 раз/нед/1 пациента. Кетоацидотические состояния возникли у троих пациентов. В проведении интенсивной терапии в условиях стационара по тяжести состояния нуждались двое из трех пациентов. Причинами декомпенсации были: присоединение тяжелого интеркуррентного заболевания (в 1 случае), несво-

временная замена инфузионной системы с превышением допустимого времени эксплуатации (в 2 случаях), загиб каноули при отсутствии у пользователя автоматического прокалывателя — сертера (в 2 случаях).

За первые 6 мес применения ПИТ уровень HbA_{1c} снизился с 9,1% (6,4; 10,4) до 6,9% (6,5; 8,0) ($p < 0,05$). В последующие 12 мес медиана HbA_{1c} — 8,1% (7,8; 8,3), что соответствует уровню компенсации метаболического контроля у детей дошкольного возраста [1, 11, 13].

Во 2-ю группу вошли пациенты 8–12 лет с длительностью ПИТ от 9 мес до 4,6 года (медиана — 1,75 года). В данной группе тяжелая гипогликемия (дважды) имела место у одного и того же пациента по причине введения очередной болюсной дозы инсулина с целью коррекции гипергликемии без предшествующего самоконтроля гликемии. Легкие гипогликемии с частотой, не превышающей 3 эпизода/нед/1 пациента, возникают у 22 человек (84,6%). Кетоацидотическое состояние имело место однократно у одной пациентки 8 лет по причине длительной неадекватной базальной инсулинемии, коррекция которой проводилась эпизодически за счет болюсных введений.

В течение первых 3 мес терапии уровень HbA_{1c} снизился с 8,82% (7,1; 10,4) до 7,6% (6,8; 10,0) ($p < 0,05$). Однако в последующие 6 мес значения HbA_{1c} стали сопоставимы с исходными — 8,6 (8,4; 9,7). Значимого изменения HbA_{1c} не произошло и в следующие 20 мес применения ПИТ: через 12 мес после инициации ПИТ показатель HbA_{1c} составил 8,4% (7,3; 12,7), через 24 мес — 8,2% (7,4; 8,2), через 30 мес — 8,4% (7,8; 9,2). Вместе с тем нельзя не отметить тот факт, что только 62% пациентов данной группы осуществляют регулярный контроль HbA_{1c} на фоне применения ПИТ в соответствии с рекомендациями лечащего врача. Остальные пациенты контроль проводят не чаще 1 раза в год в ходе плановых обследований в стационаре, ссылаясь либо на удаленность специализированных лабораторий, либо на отсутствие возможности проведения данного анализа в коммерческих медицинских центрах/лабораториях.

3-я группа была сформирована из пациентов в возрасте 13–18 лет с длительностью ПИТ от 4 мес до 9 лет (медиана — 1,75 года). В данной возрастной группе кратность измерений гликемии

не превышала 4 раз в сутки. 19 чел (31%) осуществляли контроль гликемии только перед основными приемами пищи. Кетоацидотические состояния имели место в течение одного месяца после начала ПИТ у шести пациентов по причине загиба каноули, у двух пациентов декомпенсация была обусловлена низкой комплаентностью (отсутствие самоконтроля гликемии, беспорядочное введение болюсных доз инсулина, нарушения сроков замены инфузионных систем).

В данной группе за первые 9 мес применения ПИТ значения HbA_{1c} снизились с 9,5% (7,6; 11,5) до 7,8% (7,5; 7,9). В последующие 18 мес HbA_{1c} оставался на уровне 8,3–9,0%.

Большинство пациентов сохраняли удовлетворенность и приверженность ПИТ. Из общего числа пациентов к режиму МИИ вернулись 22 чел (20%). Причинами смены режима инсулинотерапии в группе дошкольников стали ощущение инородного тела и выраженная болезненность в месте установки катетера (2 человека), абсцедирование в месте установки катетера (1 человек), аллергическая реакция на пластырь (1 человек). Недостаток знаний по вопросам управления помпой и отдаленность специалиста ПИТ обусловили отказ от продолжения данного способа инсулинотерапии в 2 случаях. Обращает на себя внимание тот факт, что в обоих случаях управление помпой осуществляли люди старше 50 лет (бабушка, няня).

В средней и старшей возрастных группах основными причинами отказа от продолжения ПИТ стали ощущение инородного тела в месте установки катетера и невозможность для семьи обеспечивать расходные материалы к помпе (4 и 5 случаев соответственно). Как показал проведенный анализ, материальные затраты по обеспечению расходными материалами и тест-полосками к глюкометрам в среднем составляют 15–20% от общего дохода семьи.

В ходе сбора катамнеза было выяснено, что четверо пациентов, которым инсулиновая помпа была установлена в подростковом возрасте (14–16 лет), по достижении 19–20 лет были вынуждены вернуться к режиму многократных инъекций инсулина в связи с окончанием срока эксплуатации помп.

Полученные данные позволяют говорить о том, что ПИТ является приоритетным режимом инсулинотерапии у детей дошкольного возраста, больных СД 1-го типа. Применение данно-

го способа введения инсулина позволяет не только достичь уровня компенсации углеводного обмена у больных, но и поддерживать его в течение 18–24 мес с момента начала помповой инсулинотерапии. В семьях, где уход за больным ребенком осуществляют главным образом люди пожилого возраста, необходимо обучить принципам управления помпой нескольких человек. Недостаточная обученность пациента и отдаленность специалиста приводят к отсутствию эффекта ПИТ, что требует повторных госпитализаций пациентов в помповые центры через 9–12 мес после установки помпы, а также усовершенствования системы обучения как пациентов, так и врачей.

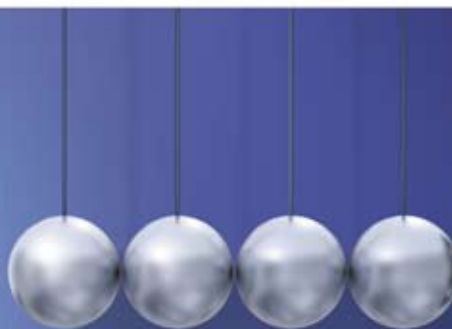
Учитывая, что наиболее частой причиной отказа от продолжения ПИТ является экономическая несостоятельность семьи по обеспечению расходными материалами, необходима государственная поддержки семей в этом вопросе. Кроме того, открытым остается и вопрос о возможности продолжения ПИТ по достижению пациентами возраста 19–20 лет в случае, когда срок эксплуатации помп окончен. ■

Литература

1. Дедов И. И., Петеркова В. А., Кураева Т. Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Фарматека. 2010. № 3. С. 7–14.
2. Емельянов А. О., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Инсулин лизпро и помповая терапия у детей и подростков // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 11. С. 929–931.
3. Колбасина Е. В., Воробьева В. А., Азова Е. А., Рассохин В. Ф. Качество жизни детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 5. С. 14–18.
4. Компаниец О. В. Качество жизни и оптимизация тактики лечения детей с сахарным диабетом 1-го типа: Автореф. дис... канд. мед. наук. Саратов, 2010. 24 с.
5. Болотова Н. В., Компаниец О. В., Филина Н. Ю., Николаева Н. В. Оценка качества жизни как составляющая мониторинга состояния детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Сахарный диабет. 2009. № 3. С. 57–59.
6. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Емельянов А. О. Помповая инсулинотерапия в педиатрической практике // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 5. С. 46–50.
7. Самойлова Ю. Г., Олейник О. А. Интегральные показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 5. С. 57–63.
8. Ahern J., Boland E., Doane R. et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower therapy HbA_{1c} levels across all age groups // Pediatric Diabetes. 2002. № 3. P. 10–15.
9. Hoogma R. P., Hammond R. J., Gomis R. et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injection (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of 5-national trial // Diabetic Medicine. 2006. № 23. P. 141–147.
10. Hesketh K. D., Wake M. A., Cameron F. J. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes: A prospective cohort study // Diabetes Care. 2004. № 27. P. 415–420.
11. MacMahon S. K., Airey F. L., Marangou D. A. et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvement in key parameters of diabetes management including quality of life // Diabetic Medicine. 2005. № 22. P. 92–96.
12. Valenzuela J. M., Patino A. M., McCullough J. et al. Insulin Pump Therapy and Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes // Journal of Pediatric Psychology. 2005. Vol. 31. № 6. P. 650–660.
13. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium // Pediatric Diabetes. 2009. Vol. 10. (Suppl. 12).

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ И ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

АККУ-ЧЕК® Комбо



Нажимаете кнопку здесь...

...помпа работает там

Интерактивная система Акку-Чек® Комбо

Система Акку-Чек® Комбо является двусторонней интерактивной системой, объединяющей «умный» пульт управления с надёжной инсулиновой помпой. Пациенты могут быстро и легко рассчитать болюсную дозу инсулина в пульте управления и незаметно ввести эту информацию в помпу, даже не прикасаясь к ней. Кроме того, электронный дневник обеспечивает быстрый обзор ключевых данных пациента.

Система Акку-Чек® Комбо – это эффективный контроль диабета в руках ваших пациентов.

Используйте свои возможности.

Для получения дополнительной информации об этой системе звоните по телефону

8-800-200-88-99 (звонок бесплатный для всех регионов России) или зайдите на интернет-сайт: www.accu-chek.ru/combo

АККУ-ЧЕК и АККУ-ЧЕК КОМБО являются товарными знаками Рош.
IDS-HCP-15/ Version 1 Реклама

АККУ-ЧЕК®



Постнатальная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста

С. Н. Денисова*, ¹, доктор медицинских наук
М. Ю. Белицкая**, кандидат медицинских наук
Т. Б. Сенцова***, доктор медицинских наук, профессор
С. В. Богданова*

*ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ,

ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, *ФГБУ НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: пищевая аллергия, атопический дерматит, естественное вскармливание, дети, диета матери.

Несмотря на несомненные преимущества естественного вскармливания, у некоторых детей проявления пищевой аллергии обусловлены не белками женского молока, а нарушениями питания кормящих матерей, поступлением пищевых антигенов и других иммунологических факторов в женское молоко [1–7]. Учитывая тот факт, что для больного ребенка одним из основных причинно-значимых аллергенов в рационе кормящей матери является коровье молоко, были разработаны соответствующие элиминационные диеты для их питания. Значительный интерес представляла не просто элиминация коровьего молока из рациона кормящих матерей, а его замена на адекватные продукты, свободные от антигенных детерминант, характерных для коровьего молока. Целью работы явилась клинико-иммунологическая оценка диетотерапии матерей у детей с атопическим дерматитом на фоне исключительно грудного вскармливания.

Под наблюдением находились 100 пар мать/дети, которые были разделены на две группы. У всех больных детей имел место атопический дерматит, ассоциированный с аллергией к белку коровьего молока (БКМ). Первую группу составили 43 пары мать/дети, при этом кормящие матери получали элиминационную диету с заменой коровьего молока и продуктов на его основе на полноценное быстрорастворимое новозеландское козье молоко Амалтея, предназначенное для кормящих матерей. Во вторую группу вошли 57 пар мать/дети,

кормящие женщины из этой группы получали только элиминационную диету с исключением всех видов молока. Для определения степени тяжести атопического дерматита использовалась полуколичественная шкала SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) [8]. Эффективность диетотерапии кормящих женщин оценивали по динамике клинических и иммунологических симптомов атопического дерматита у их детей через 1–3 месяца от начала лечения матерей и детей. Об иммунологической эффективности проводимого лечения у всех больных с аллергией к БКМ и атопическим дерматитом, находящихся на естественном вскармливании, судили по динамике показателей специфических IgE- и IgG-антител к белку коровьего молока, бета-лактоглобулину, казеину, соевому белку и к белку козьего молока и цитокинов.

Обработку полученных результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера.

Анализ показателей индекса SCORAD показал, что распределение детей до лечения по степени тяжести АД было одинаковым, в обеих группах больных преобладало тяжелое течение заболевания. У большинства пациентов обеих групп (94%) через 1–3 недели от начала лечения отмечалось клиническое улучшение кожных воспалительных процессов, показатели индекса SCORAD достоверно снизились. У части обследованных детей сохранялась сухость кожи, которая исчезла к 4–5-й неделе от начала лечения. Обострение атопического дерматита после введения в рацион кормящей мамы полноценного козьего молока Амалтея отмечалось только у 6 (13,9%) больных. После перевода женщин на безмолочную

¹ Контактная информация: sndenisova@rambler.ru

диету у этих детей была достигнута ремиссия атопического дерматита.

Как показало проведенное иммунологическое исследование, у 65 обследованных детей с атопическим дерматитом из обеих групп повышение в сыворотке крови уровня общего IgE > 15 МЕ/мл отмечалось у 12 (18,5%) больных первой группы и у 19 (29,2%) пациентов из второй группы. Самые высокие показатели общего IgE имели место во второй группе детей, матерям которых в дальнейшем была назначена гипоаллергенная безмолочная диета. На фоне проводимого лечения у больных из обеих групп с атопией значения общего IgE в крови достоверно снизились.

После перевода кормящих матерей на диетотерапию и проведения у наблюдаемых больных противоаллергической терапии у детей обеих групп отмечалось снижение концентрации аллергенспецифических IgE-антител к белкам коровьего молока в крови. Содержание аллергенспецифических IgE-антител к соевому белку и козьему белку в крови не превышало значений, соответствующих первому классу аллергии (низкая степень сенсibilизации) до лечения с дальнейшим понижением их концентрации до нормальных значений на фоне проводимого лечения. Обращало на себя внимание то, что в группе детей, матери которых употребляли козье молоко в составе получаемой гипоаллергенной диеты, аллергенспецифические IgE-антитела в крови к козьему молоку не были обнаружены. Достоверных различий в динамике показателей аллергенспецифических IgE-антител между группами наблюдаемых пациентов на фоне лечения не было зарегистрировано.

На фоне проводимой комплексной терапии матерей и детей концентрация IgG-антител к изучаемым видам белков

у наблюдаемых больных также снижалась и соответствовала первому классу аллергии (низкая степень). Достоверных различий между показателями IgG-антител у детей первой и второй групп на фоне лечения не отмечалось.

Кроме того, была проведена оценка динамики уровня аллергенспецифических IgE- и IgG-антител и общего IgE в молоке кормящих женщин на фоне проводимой диетотерапии. Содержание общего IgE в молоке кормящих женщин второй группы на фоне безмолочной диеты достоверно снижалось. В первой группе концентрация общего IgE была ниже, чем во второй, и сохранялась невысокой на фоне диеты с включением в рацион питания новозеландского козьего молока. В первой и второй группах матерей на фоне проводимой диетотерапии отмечалось исчезновение аллергенспецифических IgE-антител к козьему молоку в грудном молоке, а во второй группе — и к коровьему молоку. Что касается специфических IgG-антител в женском молоке, то в первой группе женщин IgG-антитела к коровьему молоку исчезали, а к козьему молоку не определялись ни до, ни после лечения.

Анализ динамики показателей интерлейкинов (ИЛ) в крови у больных детей на фоне проводимой комплексной терапии и в зависимости от рационов питания их матерей показал, что имела место тенденция к снижению концентраций ИЛ-2 и ИЛ-13 в крови у пациентов обеих групп. Зафиксирована положительная динамика показателей интерферона-γ, фактора некроза опухоли-α, а также факторов миграции лейкоцитов — молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ММКА-1) и sE-selectinE-селектина в крови в сторону их снижения в обеих группах больных на фоне лечения.

смеси НЭННИ®



смеси для детей
на основе
НАТУРАЛЬНОГО
козьего молока

НЭННИ классика
адаптированная сухая молочная смесь для детей с рождения до 1 года

НЭННИ 1 с пребиотиками
адаптированная сухая молочная смесь для детей от 0 до 6 месяцев

НЭННИ 2 с пребиотиками
адаптированная сухая молочная смесь для детей с 6 месяцев

НЭННИ 3
сухой молочный напиток для детей от 1 года



из Новой Зеландии

МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ НЭННИ - ЭТО ПОЛНОСТЬЮ АДАПТИРОВАННЫЕ КАЗЕИНОВЫЕ ФОРМУЛЫ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНОГО КОЗЬЕГО МОЛОКА

- Без добавления молочной сыворотки
- Прошли 12-летние мультицентровые исследования в России
- Безопасность и эффективность смесей на основе новозеландского козьего молока для питания детей доказана 6-и летними клиническими исследованиями и признана в Европе (Заключение EFSA 2012; 10(3):2603)

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Здоровым детям при невозможности грудного вскармливания
- Для профилактики непереносимости белков коровьего молока и риска развития пищевой аллергии у детей
- Детям с непереносимостью белков коровьего молока
- Детям с недостаточным набором веса
- Детям с функциональными нарушениями пищеварения при отсутствии лактазной недостаточности
- Детям со склонностью к запорам*
- Детям с неустойчивым стулом**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Лактазная недостаточность
- Аллергия и/или сенсibilизация к козьему молоку

*- только НЭННИ 1 с пребиотиками, НЭННИ 2 с пребиотиками, НЭННИ 3
**- только НЭННИ классика и НЭННИ 3

Лучшее питание для младенца - грудное молоко. При невозможности или недостаточности грудного вскармливания, перед применением смеси посоветуйтесь с врачом. Дети, склонные к острым аллергическим реакциям, должны получать любые молочные смеси под наблюдением врача.

Реклама. Товар сертифицирован.

Полная информация:
www.bibicall.ru



Телефон горячей линии
8 800 200 888 0

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка
на журнал «Лечащий Врач»
Книга Издательства
«Практическая медицина»
на выбор*

Стоимость пакета
1210 руб.

Полный
перечень
ЗДЕСЬ
www.lvrach.ru/special/book

СИМПТОМЫ
И
СИНДРОМЫ
«Краткий справочник»

ДЕТСКАЯ
ДЕРМАТОЛОГИЯ

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 30 октября 2013 г.

16+

Таким образом, на фоне проведенного лечения, которое включало диетотерапию кормящих матерей и противоаллергическое лечение их детей, у пациентов обеих групп была получена не только ремиссия заболевания, но и было сохранено грудное вскармливание. Сохранение грудного вскармливания у таких детей будет способствовать снижению риска пищевой сенсibilизации и формированию иммунологической толерантности к пищевым антигенам с помощью эффекта иммуномодуляции и влияния на мукозальный иммунитет. Диетотерапия, проводимая у кормящих матерей, оказывала положительное влияние на уровень в грудном молоке общего IgE и аллергенспецифических IgE- и IgG-антител к белкам коровьего и козьего молока. В группе матерей, получавших в составе пищевого рациона новозеландское козье молоко Амалтея взамен коровьего молока, отмечалось исчезновение в грудном молоке аллергенспецифических IgE-антител к козьему молоку, что указывает на целесообразность использования козьего молока в диетическом и лечебном питании [9–11]. Полученные результаты подтверждают целесообразность проведения диетологических мероприятий у кормящих матерей, имеющих детей с атопическим дерматитом, особенно если атопический дерматит вызван аллергией к белкам коровьего молока. ■

Литература

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2010, с. 29–33.
2. Денисова С. Н., Белицкая М. Ю., Сенцова Т. Б. Результаты антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009, 54 (5), с. 109–113.
3. Greer F. R., Sicherer S. H., Burks A. W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas // Pediatrics. 2008, 121, p. 183–191.
4. Bottcher M. F., Jenmalm M. C., Björkstén B. Cytokine, chemokine and secretory IgA levels in human milk in relation to atopic disease and IgA production in infants // Pediatr. Allergy Immunol. 2003. 14 (1). P. 35–41.
5. Laiho K., Lampi A. M., Hamalainen M. Breast milk fatty acids, eicosanoids and cytokines in mothers with and without allergic disease // Pediatr. Res. 2003. 53. P. 642–647.
6. Kramer M. S. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and golden jubilee of controversy // J. Pediatr. 1988. 112. P. 181–190.
7. Yang Y. W., Tsai C. L., Lu C. Y. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Br. J. Dermatol. 2009. 161. P. 373–383.
8. Kunz B., Oranje A. P., Labreze L., Stalder J. F., Ring J., Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis // Dermatology. 1997. 195. P. 10–19.
9. Денисова С. Н., Вахрамеева С. Н., Иванова Е. К., Конно В. И., Конь И. Я. Эффективность адаптированной смеси на основе козьего молока у детей первого года жизни с атопическим дерматитом // Детский доктор. 2001. № 4. С. 70–73.
10. Bevilacqua C. et al. Goat's milk of defective alpha (s1)-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs // J. Dairy Res. 2001. 68. P. 217–227.
11. Боровик Т. Э., Семенова Н. Н., Лукьянова О. Л., Звонкова Н. Г., Скворцова В. А., Захарова И. Н., Степанова Т. Н. О возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании // Вопросы современной педиатрии. 2013. 12 (1). С. 1–8.

Комплексное лечение тоннельных невропатий тазового пояса при патологии поясничного отдела позвоночника

А. Н. Баринов, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: мононевропатии, тоннельные невропатии, МАС-синдром, медикаментозные блокады.

Пациенты, обращающиеся за медицинской помощью в связи с периодически возникающим асимметричным онемением и/или парестезиями в тазовой области и/или ногах, в большинстве случаев страдают тоннельными невропатиями: компрессией и нарушением микроциркуляции периферических нервов в анатомически узких фиброзных и фиброзно-костных каналах (тоннелях). Тоннельные невропатии, относящиеся по классификации к мононевропатиям, составляют 1/3 поражений периферических нервов и часто наблюдаются на фоне эндокринных заболеваний (сахарный диабет, гипотиреоз, акромегалия), заболеваний суставов (деформирующий остеоартроз, ревматоидный артрит, подагра), объемных образований самих нервов (шваннома, неврома) и вне нерва (саркома, липома), депозитарных невропатий (амилоидоз), при наследственной склонности к параличам от сдавления, а также при некоторых физиологических изменениях гормонального статуса (беременность, климакс). Около половины таких больных имеют сочетанное поражение нервных стволов помимо дистального еще и на проксимальном уровне: аксоплазматический ток скомпрометирован вследствие дискорадикулярного конфликта, что облегчает возникновение тоннельных невропатий и обозначается в литературе как «синдром двойного аксоплазма-

тического сдавления» (double crush syndrome). Как будет показано ниже, аксоплазматическое сдавление может быть не только двойным, но и тройным, и даже более. Именно поэтому уместнее употреблять термин «множественное аксоплазматическое сдавление» — МАС-синдром. Выявление МАС-синдрома позволяет снизить гипердиагностику спондилогенных радикулопатий и избежать необоснованных нейрохирургических вмешательств на позвоночнике. С другой стороны, понимание роли спондилогенного фактора в развитии периферических тоннельных невропатий дает возможность применения патогенетически обоснованных методов лечения, направленных на восстановление аксоплазматического тока за счет купирования дискорадикулярного конфликта или устранения сдавления проксимальных отделов нерва в составе сосудисто-нервных сплетений.

Существует ряд теорий, объясняющих причину возникновения тоннельных невропатий: дисметаболическая, воспалительная, гормональная, сосудистая, механическая, аномалийная, функциональная и многие другие, однако ни одна из них не может претендовать на роль всеобъемлющей. Вероятно, следует говорить о мультифакториальной природе тоннельных невропатий: для развития данного заболевания необходима генетическая предрасположенность, а для проявления его — воздействие различных средовых факторов: экзогенных и эндогенных.

К эндогенным относят анатомические варианты строения костей и свя-

зок, а также периферических нервов; особенности функционирования двигательного аппарата; сопутствующие эндокринные и метаболические расстройства. К экзогенным — механические и инфекционные факторы.

Во всех существующих теориях развития тоннельных невропатий фигурируют два фактора: декомпенсация в трофических системах нерва (нарушение аксоплазматического тока, кровоснабжение *vasae nervorum*) и локальные микротравмы периферических нервов. Известно, что по наследству могут передаваться как недостаточность трофических систем периферических нервов, так и узость фиброзно-костных каналов (за счет особенностей строения и двигательного стереотипа). По этой причине неудивительно частое выявление больных тоннельными невропатиями в отдельных семьях с наличием соответствующей патологии.

Патогенез механического поражения периферических нервов достаточно хорошо изучен: особенностью периферических нервов является их устойчивость к изменениям длины — они приспособляются к выраженным изменениям положения конечностей с помощью скользящих движений нерва в ложе. Эта адаптация осуществляется вследствие высокоамплитудных, недифференцированных движений, во время которых нерв перемещается внутри ограниченного тоннеля, производя экстраневральное движение. При интраневральных движениях отдельный пучок скользит относительно других в пределах нерва. Патологические процессы, такие как наличие крови в эпиневральном про-

странстве, отек ложа нерва или интраневрального пространства, а также разволокнение или утолщение в тоннеле окружающей нерв фиброзной ткани (например, при коллагенозах, стенозирующем лигаментите), могут нарушать работу этого механизма. Движения конечностей при этом обуславливают значительный рост напряжения проксимальнее и дистальнее области патологических изменений. Диаметр нерва уменьшается, и интраневральное давление возрастает. Если интраневральное давление превышает давление в эпинеуральных артериолах, наступает преходящая ишемия нервных волокон. Это может приводить к формированию отека, усилению воспалительной реакции, нарастанию адгезии и к дальнейшему уменьшению объема скользящего движения нерва или росту напряжения. В нервных стволах, особенно в участках нерва, прилегающих к зоне стенозирования, образуются веретенообразные утолщения; в волокнах ствола происходят различные патоморфологические изменения (от демиелинизации до фрагментации осевых цилиндров и исчезновения аксонов).

Помимо патологии соединительной ткани, диаметр тоннелей, в которых находится нерв, могут существенно менять форсированные движения, стереотипные длительные тонические и статические позиции и привычные характерные позы (сидение в позе «нога на ногу», вызывающее компрессию малоберцового нерва; поза «на корточках», приводящая к микротравматизации 4-го межплюсневового нерва в канале Мортонa и т. п.), что способствует возникновению ишемии нерва, особенно если он при этом подвергается компрессии в проксимальном отделе в связи с дисфункцией поясничного отдела позвоночника.

Таким образом, патогенез тоннельных компрессионно-ишемических невропатий включает: 1) увеличение объема периневральных тканей, 2) повышение тканевого давления внутри тоннеля, 3) нарушения кровообращения в компримированном участке, 4) гиперфиксацию нерва. Имеет значение изначальное состояние периферического нерва, подвергающегося компрессии, — тоннельные невропатии легче возникают в случаях, когда аксональные транспортные системы уже скомпрометированы в проксимальном отделе (синдром множественного аксоплазматического

сдавления при плексопатии или радикулопатии) или дистально (полиневропатии или множественные мононевропатии) на фоне дефицита аксоплазматического тока и нейротрофических факторов, требующихся для регенерации аксона. При обсуждении патогенеза МАС-синдрома необходимо учитывать не только дискогенное поражение корешков спинномозговых нервов, но также миофасциальные и мышечно-тонические синдромы, вызывающие компрессию сосудисто-нервных стволов. В их генезе указывается на «рассогласование деятельности» волокон в мышце и болезненное сокращение отдельных ее пучков при выполнении неподготовленного движения. Определенная роль в патогенезе мышечно-тонических синдромов отводится «рефлекторным» механизмам — повышению возбудимости сегментарных спинальных структур в ответ на афферентную импульсацию от раздражения рецепторов синувентрального нерва в области пораженного диска. К другим рефлекторным механизмам, приводящим к формированию мышечно-тонического синдрома, относятся так называемые «висцеромоторные» реакции в виде спазма мышцы в миотоме, соответствующем афферентации от пораженного внутреннего органа («висцеросоматический» рефлекс).

Именно поэтому у каждого конкретного больного для уточнения механизмов патогенеза тоннельного синдрома и подбора оптимальной тактики терапии необходимо учитывать острые, подострые и хронические повреждения на всех возможных уровнях периферической нервной системы, «проявляющие» наследственную или приобретенную узость фиброзно-костного канала.

Клинические проявления тоннельных невропатий включают симптомы нарушения сенсорных, вегетативно-трофических (если нерв смешанный, то и моторных) функций с возможными невропатическими болями в зоне, иннервируемой пораженным нервом, а также ноцицептивными болями в области компрессии нерва — болезненность при поколачивании, растяжении, давлении (статическая гипералгезия). Эти симптомы могут усиливаться после физической нагрузки или в ночное время в связи с нарушением кровоснабжения нерва в области тоннеля. Клинические проявления невропатического болевого син-

дрома включают симптомокомплекс спонтанных и стимулзависимых болей в зоне иннервации периферического нерва дистальнее зоны тоннельной компрессии. Интенсивные стреляющие, дергающие боли обычно возникают в виде пароксизмов и не бывают постоянными, в то время как жгучие, ноющие боли могут быть постоянными и периодически весьма высокой интенсивности. Во многих случаях боли усиливаются при физической активности, длительной статической нагрузке или охлаждении. Спонтанные боли сопровождаются, как правило, стимулзависимыми болями — аллодинией, статической и динамической гипералгезией. В дебюте заболевания позитивная неврологическая симптоматика (боли, парестезии и онемение) преобладают над симптомами выпадения (негативной невропатической симптоматикой), которые появляются снижением чувствительности различных модальностей, а при вовлечении двигательных волокон — гипорефлексией, слабостью и атрофией мышц. Однако дефицитарные двигательные расстройства встречаются достаточно редко. Чаще всего при МАС-синдроме пациенты жалуются на боли в позвоночнике или в мышцах тазового пояса, варьирующие по выраженности от легкого дискомфорта до высокой интенсивности, которые значительно уменьшаются после отдыха, растирания, разминания и растягивания мышцы. Визуально можно определить изменение контура, «выбухание» мышцы, которая при пальпации может иметь каменистую плотность. Произвольные движения с вовлечением спазмированной мышцы (например, грушевидной) совершаются в неполном объеме из-за выраженной боли. Хроническое течение мышечно-тонических синдромов чаще всего отмечается в тех мышцах, которые испытывают постуральные перегрузки, например, при асимметрии конечностей, таза, выраженном сколиозе, патологии внутренних органов. Боль в этих случаях бывает, как правило, слабой или умеренной интенсивности. Пациенты предъявляют жалобы на ощущение дискомфорта, чувство тяжести после физической нагрузки, которые уменьшаются после разминания мышцы, ее согревания. Болезненность в мышце определяется при ее активном сокращении и обычно отсутствует при растяжении. При

компрессии сосудисто-нервных образований при мышечно-тонических синдромах могут возникать иррадиация боли в конечность, а также двигательные, чувствительные и вегетативные нарушения, локализующиеся в зоне иннервации и васкуляризации компримированных нервных и сосудистых образований в рамках МАС-синдрома. При вовлечении артерий и вен возможно развитие сосудистых расстройств, что проявляется побледнением, снижением локальной температуры или появлением цианоза и отека в области поражения. Однако при изолированном поражении нерва сосудистые и трофические изменения тоже возможны за счет вовлечения автономных волокон, хотя выражены они чаще всего незначительно.

Локализация нарушений чувствительности при всей их топографической типичности весьма варьирует у разных пациентов вследствие преморбидных вариантов сенсорной иннервации кожи, существования зон перекрытия смежными нервами, а также нередкой асимметричности компрессии нервного ствола. То же самое можно сказать и о мышечной слабости, которая нередко носит анталгический, а иногда и психогенный характер. В силу деликатности или непостоянства объективных признаков повреждения нерва, традиционное неврологическое исследование должно быть дополнено специальными клиническими тестами, провоцирующими парестезии и боли, направленными на поиск места компрессии:

1. Тест Тинеля — при перкуссии в зоне повреждения над проекцией нерва появляются боли и/или парестезии в области иннервации нерва, дистальнее места перкуссии.
2. Тест пальцевой компрессии Гольдберга — аналогично тесту Тинеля производится сдавление большим пальцем или локтем на протяжении 1 минуты седалищного нерва в проекции грушевидной мышцы и т. д. В ответ возникают парестезии и боли по ходу компримированного нерва.
3. Турникетный (манжеточный) тест — проксимальнее места предполагаемой компрессии нерва (на бедре или голени) накладывают манжету тонометра и повышают в ней давление до уровня обычного систолического или слегка выше его. Выжидают

1 мин. При наличии тоннельного синдрома появляются парестезии в зоне иннервации компримированного нерва. Этот тест может быть использован и для суждения о степени тяжести заболевания, если измерять время от начала манжетной компрессии до появления парестезии. С равным успехом применим он для контроля за эффективностью лечения.

4. Тест поднятия конечностей (элевационный) — при невропатиях ног в положении лежа поднимается поочередно на 1 минуту выпрямленная одна, а затем другая нога. Вследствие уменьшения гидростатического давления в артериях конечностей нарушается кровоснабжение нервов и возникают парестезии.

5. Тест форсированных максимальных по объему пассивных движений — выбирают такое направление движения, при котором пораженный нерв оказался бы в еще большей степени компрессии и добавочного натяжения. При подозрении на синдром грушевидной мышцы выполняют пробу Бонне — в положении лежа на животе согнутую в колене ногу отводят в сторону, растягивая грушевидную мышцу, появление боли и парестезий по ходу седалищного нерва свидетельствует о его компрессии в подгрушевидном пространстве. При мeralгии Бернгардта–Рота применяют обратный симптом Ласега — переразгибание бедра вызывает тракционную боль в проекции латерального кожного нерва бедра. Механизм всей этой группы пассивных провоцирующих движений, по существу, может быть отнесен к тракции нерва, нередко дополняемой и его гиперангуляцией и компрессией.

Не все вышеописанные тесты бывают положительными даже на поздних стадиях тоннельных невропатий. Поэтому для точной диагностики поражения периферических нервов и наличия МАС-синдрома при дисфункции поясничного отдела позвоночника, определяющей стратегию терапии, необходимо точное знание особенностей наиболее типичных тоннельных синдромов тазового пояса и ног и их связи с корешками спинномозговых нервов.

К тоннельным синдромам тазового пояса относятся:

1. Парестетическая мeralгия Бернгардта–Рота (L2-L3): невropa-

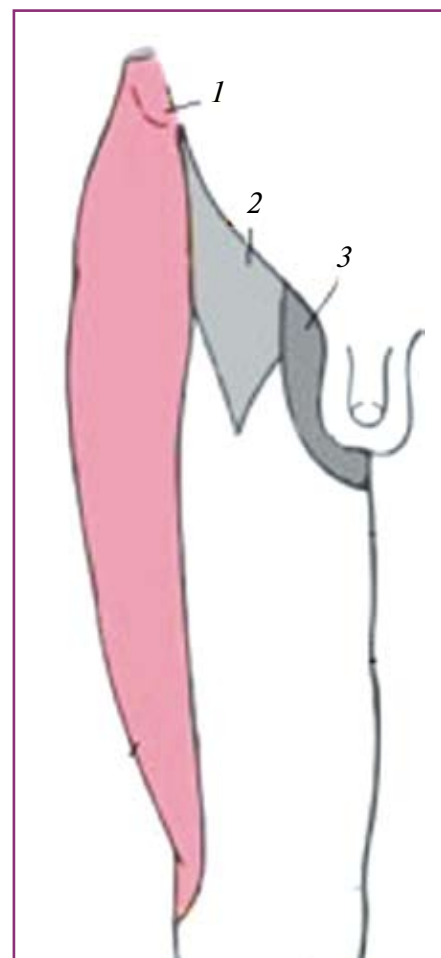


Рис. 1. Тоннельные синдромы тазового пояса

тия наружного кожного нерва бедра вследствие компрессии в тоннеле под паховой (пупартовой) связкой либо на уровне передней верхней ости подвздошной кости (избыточное отложение жира, ношение тугого пояса и др). Проявляется болями и чувствительными нарушениями на переднебоковой поверхности бедра, иногда сопровождающимися нарушением потоотделения и роста волос. Симптом Гольдберга положителен при пальпации паховой складки на 2–3 пальца медиальнее передней верхней ости подвздошной кости (рис. 1).

2. Компрессионно-тракционная невропатия подвздошно-пахового нерва (L1) вследствие перерастяжения и компрессии нервов в межмышечных слоях нижних частей брюшной стенки и в области внутреннего отверстия пахового канала паховой грыжей или спаечным процессом после ее удаления. Проявляется болевым синдромом в паховой зоне, иррадиирующим по верхневнутренней поверхности бедра, усиливающимся при напря-

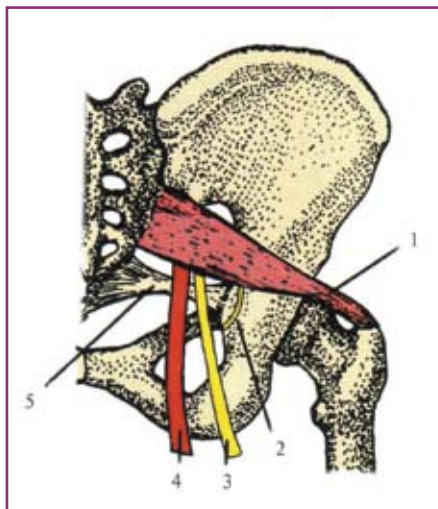


Рис. 2. Схематическое изображение взаимоотношений грушевидной мышцы (1); крестцово-остистой связки (5); нижней ягодичной артерии (4), седалищного (3) и полового (2) нервов

жении брюшной стенки, а также эректильной дисфункцией у мужчин (в последнем случае этот синдром называется в честь описавших его в 1956 г. невролога Е. Е. Гольдберга и уролога Р. Д. Амеляра). Характерна семенящая походка с наклоном вперед, боль уменьшается при сгибании бедра с ротацией внутрь. При вовлечении в процесс подвздошно-подчревного нерва (Th12-L1) характерны боли в области крестцово-подвздошного сочленения, имитирующие сакроилеит (рис. 1).

3. Синдром Мейджи–Лайона — тракционная невропатия бедренно-полового нерва (L1-L2) в месте его перегиба через крестцово-остистую связку или седалищную ость. Проявляется болями в аногенитальной и ягодичной области и на передневнутренней поверхности верхней трети бедра, усиливающимися при ходьбе, в положении сидя, при дефекации. Проба на растяжение крестцово-остистой связки (приведение согнутого бедра к противоположному плечу) провоцирует боль (рис. 1). Каузалгию паховогенитальной зоны (синдром Мументалеров) большинство зарубежных авторов относят к психосоматической патологии.

4. Промежностная невралгия (S2-S4) или синдром велосипедиста — компрессия внутреннего срамного нерва в ишиоректальной ямке между седалищной костью и внутренней запирающей мышцей в канале

д'Алкока. При одностороннем поражении характерны боли и чувствительные нарушения в промежности, усиливающиеся в положении стоя, эректильная дисфункция. При двустороннем поражении присоединяются нарушения функции наружных сфинктеров.

5. Синдром грушевидной мышцы — компрессия седалищного нерва (L4-S3) между грушевидной мышцей и крестцово-остистой связкой проявляется болевым синдромом преимущественно по задней поверхности ноги, чувствительными и двигательными нарушениями в области иннервации большеберцового и малоберцового нервов. Характерна положительная проба Бонне (см. выше). Это один из самых частых тоннельных синдромов тазового пояса, встречающихся в практике вертеброневрологов (рис. 2).

6. Синдром запирающего канала — компрессия запирающего нерва (L2-L4) в запирающем канале за счет фиброза, остеофитов лонных костей, грыжи канала, травматического отека мягких тканей проявляется болями и чувствительными нарушениями на внутренней поверхности коленного сустава (феномен Хаушипа–Ромберга), спазмами или парезом приводящих мышц бедра — при ходьбе в фазе, когда нога находится в воздухе, наблюдается избыточное отведение стопы.

7. Компрессионная невропатия подкожного бедренного нерва (L1-L4) в «подпортняжном» или гунтеровском (Хантеровском) канале бедра проявляется болями и чувством тяжести в дистальной части бедра и голени, нарастающими при ходьбе, а также чувствительными нарушениями и снижением секреции потовых желез на внутренней стороне голени.

Для объективной оценки тяжести поражения и процессов восстановления функции нерва, особенно на ранних стадиях заболевания при отсутствии объективной неврологической симптоматики, применяются нейрофизиологические исследования: стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), количественное сенсорное тестирование. При ЭНМГ определяется снижение амплитуды и скорости проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам и увеличение резидуальной латенции в месте компрессии нерва и дистальнее.

Относительно новой, но весьма перспективной методикой оценки морфологических изменений в периферических нервах является ультразвуковая диагностика. Для ультразвуковых исследований используются датчики с частотой 7–17 МГц. Изображение нерва имеет ряд характерных признаков: в поперечной проекции он выглядит как овальное или округлое образование с четким гиперэхогенным контуром и внутренней гетерогенной упорядоченной структурой («соль — перец», «медовые соты»), а в продольной проекции нерв лоцируется в виде линейной структуры с четким эхогенным контуром, в составе которой правильно чередуются гипо- и гиперэхогенные полосы — «электрический кабель». В процессе сканирования оценивают анатомическую целостность нервного ствола, его структуру, четкость контуров нерва и состояние окружающих тканей. Метод ультразвуковой диагностики позволяет не только выявлять объемные новообразования (шванномы, невриномы и т. п.), вызывающие повреждение нерва, но и оценивать подвижность нерва в тоннеле при динамических пробах, наличие рубцово-спаечных изменений, воспалительного отека или, наоборот, атрофии нерва при сопоставлении с нервом интактной конечности. Данные ультразвуковой диагностики полезны для определения тактики терапии: невролиза — при спаечном процессе, патогенетического воздействия на процессы реиннервации — при атрофии, блокад с глюкокортикоидами — при воспалительном отеке, блокад с анестетиками и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) (раствор 8 мг Ксефокама с 4 мл 2% Лидокаина или 5 мл 0,5% Новокаина) в миофасциальные триггеры в структуре МАС-синдрома или в «заинтересованные» мышцы (например, в грушевидную). Кроме того, ультразвуковой контроль малоинвазивных лечебно-диагностических воздействий (параневральных и паравертебральных блокад) позволяет проводить их с максимальной точностью, а следовательно — эффективностью.

В целях проверки диагностического предположения о наличии компрессии нерва *ex juvantibus* используются блокады с местными анестетиками параневрально в точки наибольшей болезненности («ловушечный пункт») или в точки предполагаемого сдавления, находимые по топографическим

ориентирам. Купирование парестезии и более свидетельствует о том, что диагноз поставлен правильно. Проба отличается высокой чувствительностью при условии точного выполнения техники блокады, но не самой высокой специфичностью. Плацебо-эффект блокад при синдроме психогенных акропарестезий исключается при использовании 0,9% раствора NaCl вместо анестетика.

Для того чтобы лечение тоннельного синдрома было эффективным, необходимо понять причину и механизмы возникновения компрессии и применить комплексный подход к терапии. Радикальным методом лечения большинства тоннельных синдромов является оперативное вмешательство, которое заключается в рассечении тканей, сдавливающих нерв, и в создании оптимальных условий для нервного ствола, предупреждающих его травматизацию. Наличие грубых выпадений двигательных и чувствительных функций, быстрое нарастание симптоматики с развитием контрактур является абсолютным показанием к операции. Однако в подавляющем большинстве случаев прибегнуть к операции больных вынуждает безуспешность консервативного лечения, а не абсолютные показания, что особенно часто наблюдается при МАС-синдромах, когда источник проксимальной компрессии нерва не установлен и не подвергается терапевтическому воздействию.

С позиции клинической практики необходимо заметить, что даже задержка восстановительных процессов в нерве в течение нескольких месяцев не является показанием к оперативному лечению, так как в подавляющем числе наблюдений проводимая больным консервативная терапия не адекватна ни этиологической predisпозиции, ни патогенетическим механизмам развития компрессии нерва. Прежде всего, для успешной консервативной терапии необходима фиксация конечности в функционально-выгодном положении — необходимо прекратить физическое воздействие в области компрессии. Для этого существуют специальные ортопедические приспособления: ортезы, бандажи, лангеты, которые позволяют добиться иммобилизации именно в зоне повреждения. При наличии МАС-синдрома необходимо воздействие на всех уровнях поражения аксональных транспортных систем, в том числе и на вертебральном, что также может требовать

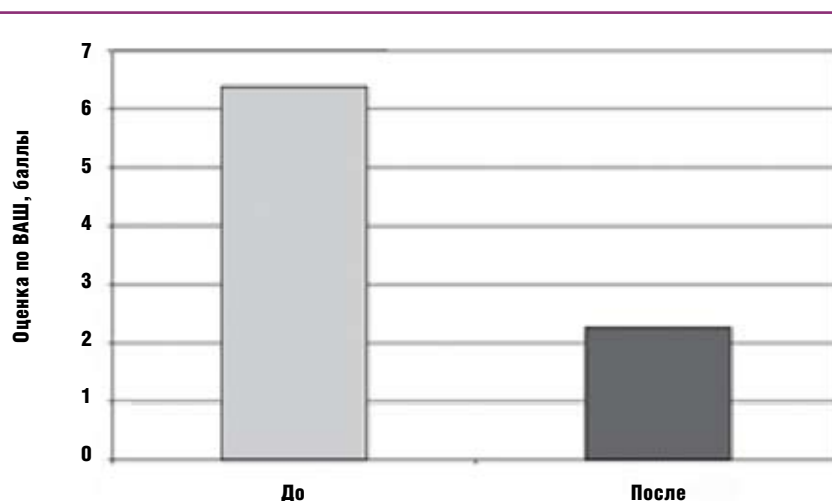


Рис. 3. Интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до и после курса эпидуральных блокад с Ксефокамом

введения в триггерные зоны «заинтересованных» мышц, компримирующих сосудисто-нервные стволы, растворов анестетика (2% Лидокаина или 0,5% Новокаина) и 8 мг Ксефокама путем локальных инфильтраций (блокад). Показана также эффективность курса сакральных эпидуральных блокад с использованием раствора 8 мг Ксефокама в 16 мл 0,25% Лидокаина в качестве патогенетической терапии дискорадикулярного конфликта в структуре хронических радикулопатий, играющих ключевую роль в развитии МАС-синдрома (рис. 3).

Вторым направлением успешного консервативного лечения тоннельных невропатий и профилактики возникновения последующих тоннельных синдромов является этиотропная терапия, направленная на восстановление нарушенного метаболизма в поврежденном нерве при эндокринных, инфекционных и дизимунных поражениях периферической нервной системы.

Самым коротким и действенным путем для купирования боли при наличии у врача необходимых манипуляционных навыков являются медикаментозные блокады. Инъекции глюкокортикоидов непосредственно в соответствующие каналы или ткани, окружающие нерв, являются методом патогенетического лечения тоннельных невропатий. Применение глюкокортикоидов обосновано противовоспалительным и противоотечным действием непосредственно в тканях, в которые они вводятся, а также ремиелинизирующим действием при локальных аутоиммунных поражениях пери-

ферических нервов. Однако необходимо учитывать и возможное системное действие гормонов, поэтому в начале терапии целесообразно применение растворов короткодействующих глюкокортикоидов для оценки не только эффективности, но и безопасности этого вида лечения, а при отсутствии значимых побочных явлений (отеки, дисменорея, неконтролируемая гипергликемия и/или артериальная гипертензия и т. п.) и в случае недостаточной эффективности препаратов короткого действия возможно осторожное применение микрокристаллических суспензий. Альтернативной методикой являются компрессы с Димексидом (5,0 мл), анестетиками (2 мл 0,5% Новокаина или 2% Лидокаина), глюкокортикоидами (2 мл суспензии гидрокортизона) или НПВС (8 мг лиофилизата Ксефокама) и витаминами группы В (раствор Нейробiona 3 мл) на 20–30 минут в области повреждения нерва.

Для симптоматической терапии невропатического болевого синдрома при тоннельных невропатиях применяются антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты и трансдермальные системы с Лидокаином. Антидепрессанты повышают активность эндогенной подавляющей боль (антиноцицептивной) системы мозга за счет повышения концентрации ключевого нейромедиатора антиноцицептивной системы — норадреналина. Антиконвульсанты со своей стороны эффективно «успокаивают» расторможенные ноцицептивные структуры головного и спинного мозга, подавляя периферическую

и центральную сенситизацию, являющуюся основным патогенетическим механизмом формирования невропатической боли при поражении периферических нервов.

Для патогенетической терапии тоннельных невропатий в зависимости от преобладающих механизмов поражения нервов также могут применяться антиоксиданты (альфа-липоевая кислота), ингибиторы холинэстеразы (Прозерин, Ипидакрин), вазоактивные препараты (Пентоксифиллин, гинкго билоба и др.), репаранты (Солкосерил, Актотегин). В качестве физиотерапевтических мероприятий наиболее эффективны массаж дистальнее и проксимальнее места компрессии, ультразвук с глюкокортикоидами на область компрессии, электрофорез с лидазой и ударно-волновая терапия высокой частоты и низкой интенсивности. Используются методики мануальной терапии (неоперативный невролиз), позволяющие воздействовать на механизм гиперфиксации нерва за счет уменьшения рубцово-спаечного процесса в тоннеле.

Для активации регенеративных процессов в периферических нервах успешно применяется нейротропный комплекс, содержащий большие дозы витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂). Эффективность комбинированного препарата Нейробион для парентерального введения (В₁ — 100 мг, В₆ — 100 мг, В₁₂ — 1 мг) изучалась с помощью ретроспективного анализа (S. Worschhauser и соавт.) 1082 пациентов с различными болевыми синдромами. Оценка имеющихся данных позволила констатировать, что вне зависимости от диагноза 481 пациент получал лечение Нейробионом в ампулах без использования каких-либо других лекарственных средств. В 78% всех случаев лечения Нейробионом в ампулах, независимо от сопроводительной терапии, был описан положительный результат. Помимо высокой эффективности, Нейробион отличается высокой безопасностью ввиду того, что не содержит Лидокаин, способный вызывать тяжелые аллергические реакции. Однако отсутствие анестетиков в составе препарата может снижать compliance пациентов ввиду болезненности процедуры инъекции. При отсутствии указаний на непереносимость местных анестетиков, Нейробион может быть смешан с любым из них (0,5% Новокаином, 2% Лидокаином или 7,5% Наропином).

Применение витамина В₁₂ способствует не только ремиелинизации, но и снижению интенсивности болевого синдрома. Пиридоксин в составе Нейробиона участвует в синтезе сфингозина — структурного элемента мембраны нервного волокна и нейромедиаторов (серотонина, норадреналина). Таким образом, оба нейротропных компонента улучшают скорость проведения нервного импульса, улучшают его репаративные свойства. Доказано патогенетическое воздействие тиамина на улучшение аксоплазматического тока и восстановление трофической функции нейрона.

Лечение тоннельных невропатий целесообразно начинать с парентерального введения Нейробиона (ежедневно по 3 мл внутримышечно, курс 6–12 инъекций), а после достижения клинического улучшения для обеспечения стабильного патогенетического действия, направленного на восстановление функции нерва, перейти на прием таблетированной формы 3 раза в сутки в течение 1–3 месяцев.

Понимание патогенетических механизмов развития тоннельной невропатии у каждого конкретного пациента обуславливает индивидуальный подбор этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, способной не только облегчить состояние больного (уменьшить выраженность болевого синдрома, купировать воспаление и отек, улучшить вегетативно-трофические функции), но и предотвратить появление повторных компрессий периферических нервов. Прогноз пациента с тоннельной невропатией зависит от своевременного начала терапии, до наступления необратимых метаболических процессов в нерве, а также атрофии и контрактур в иннервируемых мышцах. ■

Литература

1. Алексеев В. В., Баринев А. Н., Кукушкин М. Л., Подчуфарова Е. В., Строчков И. А., Яхно Н. Н. Боль: руководство для врачей и студентов / Под ред. Н. Н. Яхно, М.: МедПресс. 2009. 302 с.
2. Баринев А. Н. Невропатическая боль: клинические рекомендации и алгоритмы // Врач. 2012, № 9, с. 17–23.
3. Баринев А. Н. Тоннельные невропатии: обоснование патогенетической терапии // Врач. 2012, № 4, с. 31–37.
4. Бублик Л. А. с соавт. Эпидуральные блокады при выраженном корешковом и болевом синдроме, обусловленном патологией межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника, с применением Ксефокама

- и лидокаина // Международный неврологический журнал. 2006, № 1 (5), с. 12–17.
5. Данилов А. Б. Витамины группы В в лечении боли // Лечащий Врач. 2009, № 9, с. 1–3.
6. Еськин Н. А., Матвеева Н. Ю., Приписова С. Г. Ультразвуковое исследование периферической нервной системы // SonoAce-Ultrasound. 2008, № 18, с. 65–75.
7. Мельцер П. И., Ошукова С. М., Иванова И. У. Нейрокомпрессионные синдромы: Монография. Петрозаводск: ПетрГУ. 2002. 134 с.
8. Миронов С. П., Еськин Н. А., Голубев В. Г. и др. Ультразвуковая диагностика патологии сухожилий и нервов конечностей // Вестник травматологии и ортопедии. 2004. № 3. с. 3–4.
9. Яхно Н. Н., Баринев А. Н., Подчуфарова Е. В. Невропатическая и скелетно-мышечная боль. Современные подходы к диагностике и лечению // Клиническая медицина. 2008. Т. 86, № 11. С. 9–15.
10. Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination // Fortschr Med. 1992, Oct 20; 110 (29): 544–548.
11. Gelberman R. H., Szabo R. M., Williamson R. V. et al. Sensibility testing in peripheral-nerve compression syndromes. An experimental study in humans // J Bone Joint Surg Am. 1983; Jun, 65 (5): 632–638.
12. Graham R. G., Hudson D. A., Solomons M. A prospective study to assess the outcome of steroid injections and wrist splinting for the treatment of carpal tunnel syndrome // Plast Reconstr Surg. 2004; 113 (2): 550–556.
13. Jarvik J. G., Comstock B. A., Kliot M., Turner J. A., Chan L., Heagerty P. J. et al. Surgery versus non-surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallel-group trial // Lancet. 2009; Sep 26, 374 (9695): 1074–1081.
14. Kwon B. C., Jung K. I., Baek G. H. Comparison of sonography and electrodiagnostic testing in the diagnosis of carpal tunnel syndrome // J Hand Surg [Am]. 2008; Jan, 33 (1): 65–71.
15. Lo S. F. Clinical characteristics and electrodiagnostic features in patients with carpal tunnel syndrome, double crush syndrome, and cervical radiculopathy // Rheumatol Int. 2012; 01 May, 32 (5): 1257–1263.
16. Pomerance J., Zurakowski D., Fine I. The cost-effectiveness of nonsurgical versus surgical treatment for carpal tunnel syndrome // J Hand Surg Am. 2009; Sep, 34 (7): 1193–1200.
17. Schmid A. B. The double crush syndrome revisited — a Delphi study to reveal current expert views on mechanisms underlying dual nerve disorders // Man Ther. 2011; 01 Dec, 16 (6): 557–562.
18. Violante F. S., Armstrong T. J., Fiorentini C. et al. Carpal tunnel syndrome and manual work: a longitudinal study // J Occup Environ Med. 2007; 49 (11): 1189–1196.
19. Upton A., McComas A. The Double Crush in Nerve-Entrapment Syndromes // Lancet. 1973, 18, p. 359–362.



Боль
в ноль!

Мощный¹ и быстрый⁶ НПВП для лечения болевого синдрома

- Сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2
- Мощный анальгетический и противовоспалительный эффект^{1,5}
- Удобство применения (перорально, в/в, в/м)
- Наличие формы с быстрым высвобождением **Ксефокам Репид**
- Короткий период полувыведения – 4 часа²
- Высокий уровень безопасности, хорошая переносимость у различных групп пациентов^{3,4,5}



Реклама

1. Norholt S.E. et al. Pain 67 (2-3), 335-343, 1996. 2. Skjodt NM, Davies NM. Clin Pharmacokinet. 1998 Jun; 34 (6): 421-8. 3. Петрова В.В., Осипова Н.А. и соавт. Анестезиология реаниматология №5, 2005. 4. Homdrum E.M. et al. Eur Surg, 38 (5), 342-352, 2006. 5. Möller PL, Norholt SE. Clin Drug Investig. 2008; 28 (12): 757-66. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. номера МЗ РФ: П № 014845, ЛС-000323, П № 011189. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

Сокращенная информация по назначению препарата Ксефокам/Ксефокам Репид. МНН: лорноксикам. Показания к применению: кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения. Симптоматическая терапия ревматических заболеваний. **Противопоказания:** аллергия к лорноксикаму или к другим НПВС; нарушения свертывания крови, состояние после операций, сопряженных с риском кровотечения; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения; выраженное нарушение функции печени; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; выраженная тромбоцитопения; желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг; тяжелая сердечная недостаточность и гиповолемия; период беременности и лактации; возраст до 18 лет. **Побочные эффекты:** боль в животе, диарея, тошнота, рвота, изжога, гастрит, эзофагит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ и/или кровотечения из ЖКТ; высыпания на коже, экзема; тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения, анемия; развитие или усугубление сердечной недостаточности, повышение или снижение АД, сердцебиение, тахикардия; головокружение, головная боль; одышка, бронхоспазм, кашель; дизурия, острая почечная недостаточность; миалгия; конъюнктивит, нарушения зрения; бронхоспазм, крапивница. **С осторожностью:** язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, длительное использование НПВС, сахарный диабет, возраст старше 65 лет. **Дозирование:** Рекомендуемая доза 8-16 мг/сут., поделенная на 2-3 приема.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия,
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625,
www.xefocam.ru, www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: август 2013



Патогенетическое и клиническое значение тизанидина в терапии анкилозирующего спондилоартрита

В. В. Бадюкин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: молодые пациенты, анкилозирующий спондилоартрит, поражение осевого скелета, деформация позвоночника, боль, ригидность, мышечный гипертонус, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) является основной формой воспалительных заболеваний позвоночника и занимает ведущее положение среди других спондилоартритов. АС характеризуется хроническим прогрессирующим течением и приводит к анкилозированиям илеосакральных и межпозвонковых суставов, обызвествлению спинальных связок и ограничению подвижности позвоночника, являясь причиной ранней инвалидизации пациентов.

Спектр патологических изменений АС не ограничивается только вовлеченностью осевого скелета. Для него характерны артриты периферических суставов (асимметричный олигоартрит), прежде всего тазобедренных, коленных, голеностопных и плечевых суставов, что наблюдается у каждого третьего больного. Энтезиты при АС, одно из наиболее типичных проявлений всех спондилоартритов, имеет место у 25–40% больных, при этом наиболее часто в патологический процесс вовлекается ахиллово сухожилие, плантарная фасция, соединение рукоятки с телом грудины, лобковый симфиз, область прикрепления связок к остистым отросткам, вертелы бедренной кости, надколенники, ключицы и пяточные кости (место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза) [1]. Нередко встречается остеопороз позвоночника, который приводит к его переломам у больных молодого возраста [2]. Системные проявления характеризуются поражением сердца (аортит, формирование органических пороков сердца (1–10%), нарушение ритма и сердечной проводимости, а также относительно высокий риск развития атеросклероза венечных и других сосудов), легких (рестриктивная и обструктивная дыхательная недостаточность, апикальный фиброз легких), почек (IgA-нефропатия, AA-амилоидоз), глаз (острый передний увеит у 25–30% больных с острой болью, снижением остроты зрения, последующим формированием синехий и глаукомы) [3].

АС обычно начинается в молодом возрасте, а его развитие в возрасте старше 45 лет наблюдается крайне редко. Средний возраст дебюта этой болезни приходится

на 24 года [4]. Это заболевание чаще встречается у мужчин, но нередко наблюдается и у женщин, хотя у них оно обычно протекает более доброкачественно и не приводит к выраженной деформации позвоночника. Некоторые авторы, напротив, не находят существенного различия в клинических проявлениях и течении этого заболевания в зависимости от половой принадлежности больных. Если учитывать все случаи АС, включая его латентное течение, то соотношение мужчин и женщин составляет 2:1–3:1. Распространенность АС ассоциируется с частотой встречаемости антигена HLA-B27 среди населения и варьирует в широких пределах — от 0,15% в Финляндии до 1,4% в Норвегии и даже до 2,5% среди взрослого населения эскимосов Аляски, но в целом составляет 1:200 взрослого населения, т.е. составляет 0,05% [5].

Рассматривая различные аспекты спондилоартритов, обращает на себя внимание поздняя их диагностика. Это обстоятельство затрудняет своевременное проведение адекватной патогенетической терапии. В мире достоверный диагноз АС устанавливается у мужчин в среднем через 8,4 года, а у женщин — только через 9,8 года после появления первых симптомов заболевания [4]. Отечественными исследователями получены аналогичные данные [6]. Поздняя диагностика АС обусловлена низким уровнем осведомленности врачей первичного звена об особенностях клинических проявлений и клинической гетерогенности АС и других спондилоартритов.

Первостепенное значение в диагностике АС имеют общепринятые диагностические критерии, но должны учитываться и другие характерные проявления. При диагностировании АС следует иметь в виду возможность его субклинического течения, постепенное начало заболевания у лиц молодого возраста, высокая заболеваемость мужчин, асимметричный моно- или олигоартрит средних и крупных суставов нижних конечностей, болезненность при пальпации пояснично-крестцовых суставов, ощущение скованности в пояснице, ранние признаки двустороннего сакроилиита (рентгенографические или по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)). Неправильная диагностика во многом связана с поздним появлением характерных рентгеноло-

гических изменений в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике, с трудностью в их интерпретации, как и с неправильной интерпретацией имеющейся симптоматики опорно-двигательного аппарата или системных проявлений, а также воспалительной боли в позвоночнике — одного из наиболее информативных симптомов комплексов этого заболевания. С появлением МРТ появилась возможность ранней диагностики АС до появления его рентгенологических стигматов и, прежде всего, сакроилиита.

При спондилоартритах имеется общность морфологических изменений, ассоциация с HLA-B27 и схожесть ответа на лекарственные препараты. Так, при таких заболеваниях наблюдается более высокая эффективность локальной терапии глюкокортикоидами по сравнению с системным применением и низкая эффективность пульс-терапии сверхвысокими дозами метипреда, неэффективность метотрексата, как и других иммуносупрессоров при АС, и лишь симптоматический эффект метотрексата при псориатическом артрите без его активного влияния на рентгенологическое прогрессирование артрита и спондилита.

Чем объясняются вышеприведенные особенности? Они, прежде всего, связаны с заинтересованностью энтезисов. В настоящее время энтезис рассматривается как самостоятельный орган с особенностями патоморфологии и иммунологии и высокой метаболической активностью. Как при АС, так и при спондилоартритах, первичным и основным плацдармом патологического процесса являются энтезы и кость с развитием энтезита и остита, а синовит рассматривается как следствие распространения патологического процесса на синовиальную оболочку, т. е. является вторичным по отношению к пораженным энтезам [7]. Показано, что уже на ранней стадии развития энтезита имеются макрофагальные и воспалительные инфильтраты с большим количеством Т-лимфоцитов, которые локализуются в близлежащем волокнистом хряще и, в меньшей степени, в кости. При АС наблюдаются энтезиты как на периферии, так и в позвоночнике, причем кокситы и формирование синдесмофитов можно рассматривать как частный вариант распространенной энтезопатии.

С особенностями патоморфологии АС связаны и особенности ответа больных на лекарственные препараты. По-существу, нет базисных противовоспалительных препаратов, применяемых при этом заболевании, кроме сульфасалазина, который оказывает небольшой положительный эффект при артрите периферических суставов, но не при воспалительном процессе в позвоночнике. В этой связи особенно большое значение приобретают симптоматические средства, прежде всего, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП при АС не только уменьшают боль в позвоночнике и суставах и снижают воспалительную активность, но и тормозят рентгенологическое прогрессирование в осевом скелете [8, 9]. В проспективном исследовании изучалось влияние длительной терапии НПВП на динамику рентгенологических изменений у 215 больных, которые принимали целекоксиб по 200 мг/сут в течение 52 недель. Оказалось, что у больных, регулярно принимавших целекоксиб, рентгенологическая динамика в позвоночнике была в 4 раза менее выражена по сравнению с группой больных, принимающих НПВП по своему усмотрению.

В другом исследовании у 150 больных АС рентгенологическое прогрессирование по индексу mSASSS оказалось почти в 4 раза меньше в группе непрерывного приема НПВП в сравнении с группой приема НПВП по требованию, при этом препарат принимали 2 года. Эти данные представляют большой интерес и позволяют рассматривать НПВП при АС как средства патогетического действия, что не наблюдается при ревматоидном артрите или каких-либо других заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

При АС наблюдается выраженная гетерогенность и многообразие течения. Однако в клинической картине доминируют два основных его проявления — боль воспалительного типа и ригидность. Согласно критериям Международного общества по спондилоартритам (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS, 2009) боль воспалительного типа в спине характеризуется постепенным началом, ее развитием в период до достижения 40-летнего возраста, уменьшением после физической нагрузки, отсутствием улучшения в покое и болями в ночные часы [10]. Динамика воспалительной боли в позвоночнике является одним из критериев ответа на проводимую терапию и критерием ремиссии этого заболевания.

Причинами болевого синдрома при АС являются воспалительные изменения в периферических, корневых и крестцово-подвздошных суставах, а также в межпозвонковых суставах, телах позвонков, связках позвоночника, межпозвонковых дисках (дисцит). Корешковые боли могут быть обусловлены их сдавлением вследствие деформации позвоночника. Как известно, все структуры позвоночного столба, за исключением костной ткани, содержат нервные окончания и могут быть причиной боли [5]. Свободные нервные окончания, выполняющие функцию болевых рецепторов, выявлены в капсулах межпозвонковых суставов, задней продольной и межостистой связках, перисте позвонков, стенках артериол и вен, сосудах паравертебральных мышц, наружной трети фиброзного кольца межпозвонковых дисков.

Дорсалгии при этом заболевании могут быть проявлением вертеброгенного корешкового синдрома (радикулопатия) или рефлекторных болевых синдромов. Возможны и другие причины развития дорсалгии при АС, такие как спондилолистез, остеопороз или несостоятельность структур, обеспечивающих вертикальное положение тела. Причинами стеноза позвоночного канала при АС могут быть задние остеофиты, грыжи межпозвонковых дисков, вторичный артроз межпозвонковых (фасеточных суставов), явления спондилеза.

Не меньшее значение имеет ригидность или скованность. Этот симптом в начале заболевания определяется только в пояснице и в дальнейшем распространяется на весь осевой скелет. Ригидность обычно наблюдается в ранние утренние часы, но у некоторых больных с высокой активностью воспалительного процесса она держится на протяжении всего дня. Интенсивность и длительность ригидности обычно соответствует интенсивности болей в суставах и позвоночнике, подчеркивая их единый генез. Наличие воспалительного процесса в позвоночнике вызывает рефлекторное напряжение мышц спины, что, в свою очередь, приводит к изменению осанки и деформации позвоночника (нивелируется физиологический

лордоз в поясничном отделе позвоночника, подчеркивается кифоз грудного отдела и развивается гиперлордоз шейного отдела). В далеко зашедших случаях формируется характерная для больных АС «поза просителя» с положительным симптомом Форестье, высокими значениями теста Томайера и значительным нарушением функциональной способности позвоночника. Деформация позвоночника поддерживается не только структурными изменениями в суставах позвоночника, его связках и непосредственно в телах позвонков, но и гипертонусом мышц спины.

Выраженность и длительность ригидности адекватно отображает активность воспалительного процесса при АС, причем в большей степени, чем такие общепринятые лабораторные тесты, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка, а ее динамика, как и динамика боли, имеет большое значение в оценке эффективности проводимой терапии. Анализ этих двух основных симптомов важен для оценки воспалительной активности АС, т. к. при этом заболевании нет адекватных лабораторных тестов ее определения, а значения реактантов острой фазы далеко не всегда совпадают с выраженностью тканевых изменений. В настоящее время основным инструментом для оценки активности АС принят индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), в который включено 6 пунктов, 5 из которых касаются выраженности боли, а также выраженности и продолжительности утренней ригидности. Интенсивность и длительность ригидности обычно соответствуют интенсивности болей в суставах и позвоночнике, подчеркивая их единый генез.

Ригидность и активность анкилозирующего спондилита:

- ригидность, наряду с болью в позвоночнике, является наиболее характерным симптомом АС;
- между болью и скованностью в позвоночнике существует тесная взаимосвязь;
- скованность в поясничном отделе позвоночника является ранним симптомом АС, этот признак лучше отображает воспалительную активность, чем СОЭ и реактанты острой фазы;
- длительность утренней скованности и ее выраженность входят в индекс BASDAI (индекс активности АС).

При АС нередко имеют место рефлекторные (мышечно-тонические) синдромы, которые обусловлены раздражением рецепторов в ответ на изменения в дисках, связках и суставах позвоночника. Импульсы от рецепторов достигают двигательных нейронов спинного мозга, что сопровождается повышением тонуса соответствующих мышц. Одним из симптомов такой дисфункции является симптом «вожжей», обусловленный спазмом длинных мышц спины. Спазмированные мышцы приводят к ограничению подвижности определенного сегмента позвоночника, а также становятся вторичным источником боли, запустив порочный круг «боль — мышечный спазм — боль» и способствуя формированию миофасциального синдрома. Следует отметить, что в генезе развития контрактур и фиброза мышц также принимает участие гипертонус поперечно-полосатой мускулатуры. Некоторые авторы рассматривают повышение мышечного тонуса как один из факторов риска быстрого прогрессирования функциональной недостаточности позвоночника при этом заболевании. О значении мышечно-тонического ком-

понента при АС свидетельствуют хорошие результаты эпидуральной анестезии, которая приводит к существенному увеличению объема движений в позвоночнике даже у безнадежных в функциональном отношении больных. Следует отметить, что выраженная и длительная ригидность рассматривается как фактор риска неблагоприятного течения АС, а также как фактор, способствующий хронизации боли:

- ригидность (скованность) является характерным признаком воспалительных и (в меньшей степени) дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника;
 - интенсивность и длительность ригидности обычно соответствует интенсивности болей в суставах и позвоночнике, подчеркивая их единый генез;
 - между ригидностью и болью имеется тесная взаимосвязь и взаимообусловленность;
 - скованность оказывает существенное влияние на функциональное состояние опорно-двигательного аппарата;
 - динамика этого показателя позволяет судить об эффективности проводимой терапии;
 - повышение мышечного тонуса рассматривается как один из факторов риска быстрого прогрессирования заболевания и его неблагоприятного прогноза.
- Ригидность и гипертонус мышц при АС способствуют:
- деформации позвоночника;
 - формированию «позы просителя» и «доскообразной» спины;
 - нарушению статики, изменению походки;
 - формированию сгибательных контрактур тазобедренного и других суставов;
 - ограничению подвижности позвоночника и уменьшению объема активных движений;
 - ранней инвалидизации пациентов.

Для купирования ригидности или существенного уменьшения ее интенсивности и длительности используют миорелаксанты. Кроме того, они снижают мышечный гипертонус и уменьшают тоническое напряжение мышц, что способствует уменьшению боли и увеличению объема движений в суставах и позвоночнике. У больных АС наблюдается и рефлекторное напряжение мышц, которое, в свою очередь, еще более способствует ограничению подвижности позвоночника, вызванного, прежде всего, структурными изменениями. В этих случаях применение миорелаксантов увеличивает амплитуду движений в позвоночнике и периферических суставах, что и делает их назначение целесообразным. Следует отметить, что рефлекторное напряжение мышц создает неблагоприятные условия для кровоснабжения тканей, что способствует усугублению метаболических расстройств.

Особое место среди миорелаксантов занимает тизанидин (Сирдалуд). Он является эффективным препаратом для лечения мышечно-тонических синдромов и миофасциального болевого синдрома, спастичности различного генеза [11]. Сирдалуд относится к миорелаксантам центрального действия и является агонистом α_2 -адренергических рецепторов. Препарат реализует свой эффект на спинальном и супраспинальном уровнях. Тизанидин снижает мышечный тонус за счет стимулирующего действия на моноаминергетические ядра ствола головного мозга. Это приводит к угнетению полисинаптических рефлексов спинного мозга, ответственных за гипертонус мышц, и подавлению

- снижает выраженность симптомов вегетативной дисфункции;
- оказывает легкое седативное действие и способствует нормализации сна;
- имеет гастропротективные свойства.

При внезапной отмене препарата может произойти некоторое усиление мышечного тонуса, поэтому отмена должна быть постепенной. Синдром «рикошета» наблюдается и при быстрой отмене некоторых других миорелаксантов.

Интересным представляется гастропротективное действие препарата, что связано с его адренергической активностью [15]. Это тем более важно, что больные АС практически постоянно принимают НПВП и у них часто развивается медикаментозная гастропатия и энтеропатия, повышение артериального давления и другая кардиальная симптоматика, гастро- и нефротоксичность. Установлено, что Сирдалуд улучшает переносимость НПВП, в частности диклофенака, и усиливает их обезболивающее действие. Применение пироксикама, дифлунизала и диклофенака в комбинации с тизанидином (4 мг/сут), назначавшихся в течение 10–12 дней, показало значительное уменьшение боли и улучшение подвижности позвоночника в последней группе. При этом показатели опросников Освестри, рекомендованных Всемирной Организацией Здравоохранения для больных с болями в спине, улучшились на 25%, а визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с 56 мм снизилась до 34 мм. Переносимость диклофенака и тизанидина при их сочетанном применении была хорошей [16].

Доказательства гастропротективного действия тизанидина получены и в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании, в котором участвовало 405 больных. Гастропатия была выявлена у 12% пациентов, получавших комбинацию диклофенака и тизанидина, а в группе больных, которые принимали диклофенак и плацебо, — у 32% [17]. В многоцентровом двойном слепом исследовании комбинация тизанидина с ибупрофеном достоверно превосходила по эффективности у пациентов с болью в нижней части спины комбинацию плацебо с ибупрофеном и монотерапию ибупрофеном [18].

Сирдалуд в малых дозах редко приводит к нежелательным реакциям. Помимо сонливости, заторможенности и снижения концентрации внимания, может наблюдаться головокружение, сонливость, сухость во рту, повышенная утомляемость, явления кишечной диспепсии и, крайне редко, повышение печеночных аминотрансфераз. На фоне приема Сирдалуда возможно умеренное снижение артериального давления, тем более что он способен потенцировать гипотензивные препараты. Снижение артериального давления наблюдается и у больных, принимающих одновременно с Сирдалудом ингибиторы СУРА, например ципрофлоксацин. Возможны расстройства сна, бессонница, брадикардия, нарушения ритма сердца, удлинение интервала QT. Но в целом препарат характеризуется хорошей переносимостью как при краткосрочном, так и при длительном применении, а имеющие место нежелательные явления носят преходящий характер и не приводят к его отмене. Сирдалуд в отличие от других миорелаксантов не вызывает мышечной слабости, что является его большим преимуществом, и в целом обладает лучшей переносимостью [14].

Таким образом, назначение Сирдалуда при АС способствует быстрому регрессу боли и ригидности как в позвоночнике, так и в периферических суставах, улучшению подвижности позвоночника, существенному снижению вероятности развития при этом заболевании контрактур и мышечных атрофий. Снижение рефлекторного мышечного напряжения улучшает двигательные функции и облегчают проведение реабилитационных мероприятий. ■

Литература

1. Maksymowych W., Mallon C., Morrow et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index // *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 948–953.
2. Van Der Weijden M., Claushuis T., Nazari T. et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review // *Clin Rheumatol.* 2012 (epub ahead of print).
3. Van der Horst-Bruinsma I. E., Nurmohamed M. T. Management and Evaluation of Extra-articular Manifestations in Spondyloarthritis // *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2012; 4 (6): 413–422.
4. Kahn M. A. Ankylosing spondylitis: the facts. Oxford medical publications, 2002.
5. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing spondylitis: an overview // *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (Suppl III): 8–18.
6. Дубинина Т. В. Воспалительная боль в спине и диагностика спондилоартритов в клинической практике. Автореферат канд. дисс. М., 2011.
7. Mc Gonagle D., Khan M. A., Mazzo-Ortega H. Enthesitis in spondyloarthropathy // *Curr Opin Rheum.* 1999; 11: 244–250.
8. Wanders A., van der Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1756–1765.
9. Van der Heijde D., Baraf H. S. B., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1205–1216.
10. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (6): 777–783.
11. Coward D. M. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action // *Neurology.* 1994; 44, 11 (Suppl. 9): 6–11.
12. Данилов А. Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуда) в клинической практике. Обзор литературы // *РМЖ.* 2009; 20: 1370–1375.
13. Широков Е. А. Синдром повышенного мышечного тонуса в практике невролога и его лечение Сирдалудом // *Русский медицинский журнал.* 2005. № 22. Т. 13, 1466–1468.
14. Ушкалова Е. А. Миорелаксант центрального действия тизанидин в клинической практике // *Consilium medicus.* 2005; 7 (8): 681–683.
15. Emre M. The gastroprotective effects of Tizanidine: an overview // *Current Therapeutic Research.* 1998; 59 (1): 2–12.
16. Насонова В. А. Боль в нижней части спины — большая медицинская и социальная проблема, методы лечения // *Consilium medicus.* 2004; 6 (8): 536–541.
17. Sirdalud Ternelin Asia-Pacific Study Group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms // *Curr Ther Research.* 1998; 59 (1): 13–22.
18. Berry H., Hutchinson D. R. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice // *J Int Med Res.* 1988, Mar-Apr; 16 (2): 83–91.

Случаи эхинококкоза (альвеококкоза) в Красноярском крае

Н. А. Масленникова*, ¹

Е. П. Тихонова**, доктор медицинских наук, профессор

Т. Ю. Кузьмина

С. Н. Масленников

Д. Л. Ложкин

* ККБ № 1, ** ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск

Ключевые слова: редкие гельминтозы, эхинококкоз, альвеококкоз, диагностика, клинические случаи.

Гельминтозы — наиболее распространенные паразитарные болезни человека, вызываемые различными представителями низших червей — гельминтов. На территории России встречается около 20 видов гельминтозов, из них наиболее распространенными являются нематодозы (аскаридоз, энтеробиоз, стронгилоидоз, токсокароз, трихинеллез); кроме того, следует отметить, что в настоящее время не улучшается эпидемическая обстановка в очагах распространения таких биогельминтозов, как описторхоз, дифиллоботриоза и эхинококкозов [2, 3]. Так, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2010 г. альвеолярный эхинококкоз (29 случа-

ев) был зарегистрирован в 14 субъектах Российской Федерации: в Алтайском, Красноярском, Хабаровском краях, республиках Башкортостан, Мордовии, Алтай, Удмуртской Республике, Кемеровской, Кировской, Нижегородской, Новосибирской, Смоленской, Челябинской, Ярославской областях. Всего в Российской Федерации был зарегистрирован 551 случай (0,39 на 100 тыс. населения) эхинококкоза и альвеококкоза. На долю детей младше 14 лет приходится 11,2% (61 случай), в том числе 9 случаев у детей в возрасте от 3 до 6 лет. Анализ многолетней заболеваемости населения эхинококкозом в субъектах Российской Федерации показал, что уровень заболеваемости этим гельминтозом превышает среднероссийские показатели в Ямало-Ненецком (в 10,6 раза), Чукотском (в 13,7 раза) автономных округах, Карачаево-Черкесской Республике (в 11,7 раза), республи-

ках Алтай (в 8,8 раза), Калмыкии (в 2,76 раза), Саха (Якутия) (в 4,4 раза), Башкортостан (в 3,9 раза), Оренбургской (в 7,3 раза), Саратовской (в 4,7 раза), Курганской (в 2,4 раза) областях [1, 7]. В Красноярском крае на долю альвеококкоза и эхинококкоза приходилось около 0,6% от всех редких гельминтозов. Однако практика последних лет показывает явную тенденцию к росту данной инвазии, расширению ареала этого гельминтоза (рис. 1). С 1988 г. по 2010 г. отмечается рост заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом в Красноярском крае от 0,02 до 0,69 на 100 тыс. населения.

Неравнозначна заболеваемость эхинококкозом и альвеококкозом в районах Красноярского края и в городе Красноярске: наибольшая заболеваемость регистрируется в городе Красноярске и западных районах края, что связано, вероятнее всего, с мигра-

¹ Контактная информация: frosya19751@rambler.ru

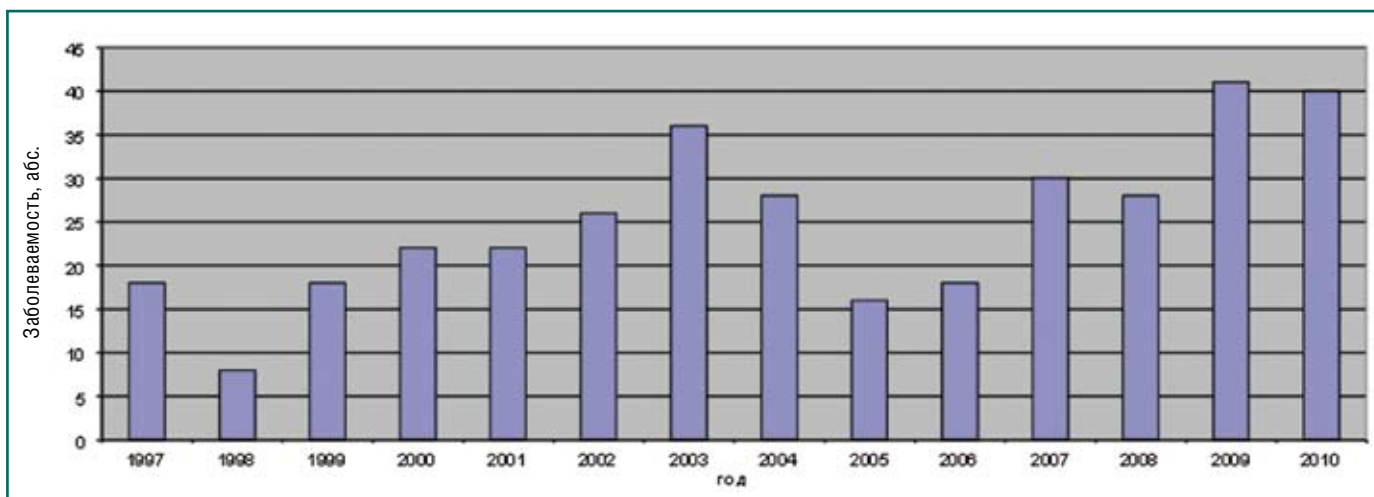
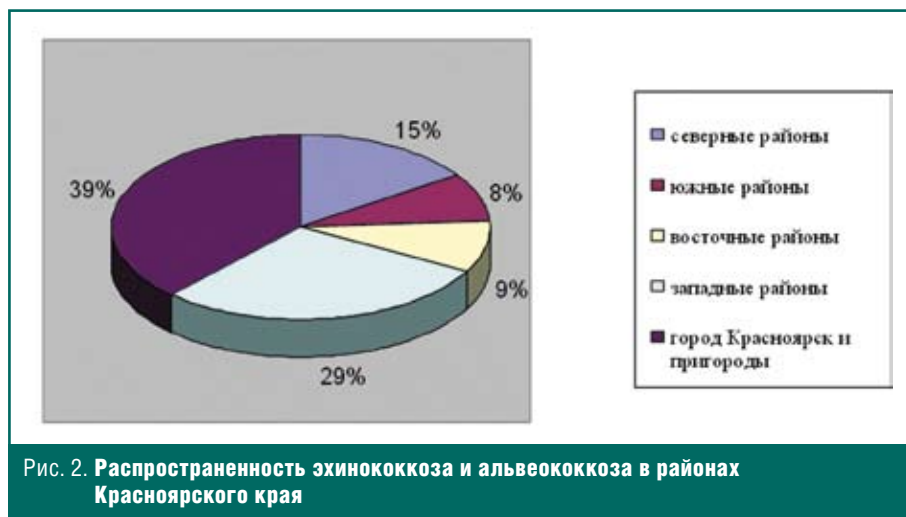


Рис. 1. Заболеваемость эхинококкозом и альвеококкозом в Красноярском крае



цией населения и более доступной медицинской помощью (рис. 2).

Эхинококкозы представлены у человека двумя видами инвазий: эхинококкозом и альвеококкозом. Эхинококкоз — зоонозный биогельминтоз, вызываемый личиночной стадией цепня *Echinococcus granulosus*, характеризующийся хроническим течением и развитием преимущественно в печени, реже в легких и других органах солитарных или множественных кистозных образований, склонных к экспансивному росту. Альвеококкоз — зоонозный биогельминтоз, вызываемый личиночной стадией *Echinococcus multilocularis*, *vogeli*, *oligarthrum* и характеризующийся хроническим прогрессирующим течением с развитием в печени или других органах множественных кистозных образований, способных к инфильтративному росту и метастазированию. Жизненный цикл и эпидемиология у данных паразитарных заболеваний аналогичны [3]. Обращает на себя внимание факт, что при первичном обращении больных к врачам различных специальностей (хирурги, онкологи, фтизиатры) данный гельминтоз, как правило, своевременно не выявляется. Диагнозы выставляются самые различные: «опухоль печени», туберкулез легких, гемангиомы и другие [4–6]. В клинически манифестной стадии в неосложненных случаях у больных основными жалобами являлись: выраженная слабость, головные боли, кожные высыпания. Наиболее частая зона поражения данных гельминтозов — печень и легкие, а первые патогномоничные симптомы могут появиться через несколько лет и даже десятилетий после заражения. При поражении печени — она увеличена, плотная (при локализации пузыря в глубине паренхимы) или мягкая, эластичная (при поверхностном расположении кисты); при эхино-

коккозе легких — даже небольшая киста, расположенная вблизи плевры, рано проявляется болевым синдромом, а при локализации у бронхального ствола — упорным сухим кашлем, одышкой, кровохарканьем. Клинические проявления вторичного множественного эхинококкоза (альвеококкоза), обусловленного диссеминацией возбудителя после разрыва кист (самостоятельно или вовремя операции), появляются через 1–2 года и более, особенно если не проводилось противопаразитарное (противорецидивное) лечение. При поражении органов, особенно чувствительных к объемным процессам, таких как головной мозг, орбита, спинномозговой канал, яичники или миокард, уже маленькие кисты могут давать выраженную симптоматику, схожую с объемным поражением.

Примером поздней диагностики генерализованной формы альвеококкоза может служить следующий клинический случай.

Больная Ф., 20 лет. Во время профилактического медицинского осмотра в марте 2010 г. в правом легком было выявлено образование округлой формы, размером до 152 × 105 мм. С подозрением на туберкулез легких пациентку госпитализировали в противотуберкулезный диспансер. При госпитализации больная предъявляла жалобы на слабость, снижение аппетита в течение последнего года. В объективном статусе: пониженное питание, бледность кожных покровов, дыхание везикулярное, при пальпации органов брюшной полости патологии выявлено не было, в общем анализе крови — уровень лейкоцитов — $6,2 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилов — 0%, эритроцитов — $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина — 106 г/л, цветовой показатель — 0,9, тромбоцитов — 260 тыс., увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 20 мм/час. При бактери-

ологическом исследовании роста микробактерий туберкулеза из мокроты и других биологических сред не было выделено. Но, учитывая данные объективного осмотра и результаты рентгенологического исследования легких, пациентке был поставлен диагноз «диссеминированный туберкулез легких» и назначена этиотропная терапия. При контрольном обследовании в мае 2010 г. (через месяц лечения) положительной рентгенологической динамики у пациентки отмечено не было, но в биохимическом анализе крови зарегистрировано повышение активности ферментов: уровень аланинаминотрансферазы — 3N, аспартатаминотрансферазы — 2,5N; что расценили как проявление токсического гепатита (рекомендованы гепатопротекторы). Исследование брюшной полости методом компьютерной томографии выявило объемное образование печени (округлой формы, размером 50 × 45 мм) и множественные мелкие кисты яичников. Была заподозрена паразитарная инвазия (эхинококкоз?), но не подтвержденная при серологическом исследовании (специфические антитела выявлены не были). Рекомендовано плановое оперативное лечение по поводу кисты печени, кист яичников после нормализации уровня аминотрансфераз. В течение последующих 6 месяцев ухудшения в состоянии пациентка не отмечала и за медицинской помощью не обращалась. Однако, после перенесенной в ноябре 2010 г. острой инфекции верхних дыхательных путей, длительно, в течение месяца, у нее сохранялась лихорадка ($37,8 \pm 0,3^\circ\text{C}$), сухой кашель, появились боли в грудной клетке, при рентгенологическом обследовании в правом легком обнаружено очаговое образование с распадом, что послужило (в декабре 2010 г.) показанием для госпитализации в торакальное отделение ККБ № 1. В гемограмме выявляли лейкоцитоз (уровень $12,6 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 32%), лимфопению — 14%, эозинофилия не определялась, ускорение СОЭ — 24 мм/ч.

Учитывая характерное наличие кистозного поражения легких, печени, яичников, при отрицательных антителах к антигенам эхинококка, впервые была заподозрена «генерализованная форма альвеококкоза с поражением печени, яичников и легких с явлениями распада в правом легком» (серологическая диагностика альвеококкоза не проводилась из-за отсутствия тест-систем). Больной была проведена торакотомия, удален пораженный участок легочной ткани, в дальнейшем при гистологическом

ВСЕ ПОДПИСЧИКИ МЕСЯЦА
примут участие в розыгрыше* главного приза!

Тур для врачей

«VIVA! ЗДОРОВЫЙ ДОКТОР!»

в Монтекатини Терме (Италия)

www.lvrach.ru/specials/otdohni/

e-mail: esergeeva@osp.ru +7 (495) 725 47 80/85

Чтобы принять участие в акции, оформите годовую подписку на печатную версию журнала до 20 сентября 2013 г.

Гарантированные призы всем подписчикам!

10% скидка

На все лечебные и оздоровительные туры туроператора Prima Strada



Функциональная карточка-шпаргалка «Специализация лечебных и SPA-курортов Европы»

Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 07

(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 _____

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

Форма № ПД-4

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 07

(наименование платежа)

Квитанция

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 _____

исследовании материала диагноз «альвеококкоза легких» был подтвержден.

Послеоперационный период на фоне антибактериальной, симптоматической терапии протекал гладко, рана заживала первичным натяжением. Больная выписана и наблюдалась по месту жительства. Противогельминтная химиотерапия албендазолом не проводилась.

При проведении контрольных исследований в мае 2011 г. у пациентки выявлено очаговое поражение головного мозга в теменных областях, размером 35–45 мм, образование в печени увеличилось в размерах до 104 × 86 мм, что было расценено как метастазирование в другие органы (головной мозг), что характерно для альвеолярного эхинококкоза.

С целью дегельминтизации в мае 2011 г. начат первый курс противопаразитарной терапии препаратом албендазол (Немозол) в дозе 400 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 21 дня — 3 курса с интервалом 4 недели. Обследование в динамике через 3 и 6 месяцев терапии выявило отсутствие увеличения размеров кист, что дает право предполагать прекращение роста паразита. Учитывая тот факт, что консервативное и хирургическое лечение эхинококкозов дополняют друг друга и требуют индивидуального подхода, в будущем планируется проведение оперативного лечения по поводу удаления кист печени, яичников, головного мозга, поскольку отмечена хорошая эффективность от консервативной терапии в настоящее время.

Следующий клинический пример — доказательство последовательного, длительного течения альвеококкоза.

Больная М., 46 лет, обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства в сентябре 2009 года. Пациентка предъявляла жалобы на давящие боли в правом подреберье с 2002–2003 гг., слабость, постепенное снижение веса на 10 кг. В течение этих лет в медицинские учреждения она не обращалась, ничем не лечилась. Поводом для обращения послужило усиление болей в правом подреберье с июня 2009 г. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлено, что печень увеличена в размерах, эхоструктура неоднородная, эхогенность обычная, признаков портальной и билиарной гипертензии нет. В правой доле печени, в проекции 5–8 сегментов, визуализируется гиперэхогенное объемное образование размером 112 × 102 мм, в центре которого определяется неоднородный



Рис. 3. Эхограмма альвеококкоза правой доли печени

эхонегативный участок с неровными контурами, окруженный как бы каймой ткани несколько повышенной эхогенности. Контур образования неровные, нечеткие. Позади образования отмечается четко выраженный эффект усиления. Желчный пузырь уменьшен в размерах, конкрементов не выявлено. Заключение: гепатомегалия, паразитарная киста правой доли печени (рис. 3).

Данное обследование позволило заподозрить эхинококкоз печени. Для уточнения диагноза была проведена компьютерная томография (КТ) брюшной полости, при которой диагноз был подтвержден. При этом в анализе крови количество эозинофилов соответствовало норме (до 3%), но имелся нейтрофильный лейкоцитоз до $10,5 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 21 мм/ч, снижение содержания эритроцитов до $3,8 \times 10^9/\text{л}$ и уровня гемоглобина до 85 г/л.

Проведено оперативное лечение: удаление паразитарной кисты, после которой сформировался послеоперационный свищ. Больная наблюдалась хирургом по месту жительства, ей проводилась регулярная санация послеоперационного свища, но противогельминтная терапия назначена не была. При динамическом обследовании УЗИ брюшной полости в 2010 г. выявлен рецидив паразитарной кисты в печени, а именно в проекции ворот печени неоднородное образование с неровным контуром 57 × 50 мм. При серологическом обследовании антитела к эхинококку не обнаруживаются, диагностируется альвеококкоз печени, послеоперационный хронический свищ, рецидив. К инфекционисту пациентка встала на учет только в июне 2011 г., тогда ей впервые был назначен курс Немозола (албендазола)

400 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, 21 день — 3 курса с интервалом 4 недели. На фоне антигельминтной терапии в динамике исследований отмечено уменьшение размеров кисты в печени, лучшее заживление послеоперационного свища.

Таким образом, рассматриваемые паразитарные заболевания (эхинококкозы) ставят перед врачом различных специальностей немало проблем, среди них, в первую очередь, трудности ранней диагностики, связанные с отсутствием характерной клинической картины, а наличием на ранних этапах паразитарного процесса только общетоксических симптомов. Формирование определенной настороженности, при уточнении эпидемических ситуаций, и знание клинико-диагностических критериев данных гельминтозов позволит своевременно их диагностировать и определять тактику по ведению пациентов.

При выявлении гельминтоза необходимо назначать антипаразитарную терапию в ранние сроки, кроме этого для предотвращения развития рецидивов болезни, после оперативного удаления паразитарных кист, проводить лечение антигельминтными препаратами длительными курсами. ■

Литература

1. Письмо № 01/14090–0–32 от 30.09.2010 «Руководителям управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, по железнодорожному транспорту, главным врачам ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъектах Российской Федерации, руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации о заболеваемости эхинококкозом в Российской Федерации» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
2. Омаров Р. А. Заболеваемость, диагностика и оперативное лечение альвеококкоза: актовая речь. 2008.
3. Токмалаев А. К., Кожевникова Г. М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 432 с.: ил.
4. Baert A. L. The encyclopedia of medical imaging // The NICER Institute. 2000. V. 4. P. 178–180.
5. Gossios K. J. Uncommon locations of hydatid disease: CT appearances // Eur. Radiol. 1997. V. 7. № 8. P. 1303–1308.
6. Tsitouridis I., Dimitriadis A. S. CT and MRI in vertebral hydatid disease // Eur. Radiol. 1997. V. 7. № 8. P. 1207–1210.
7. Torgerson P. et al. Human cystic echinococcosis in Kyrgyzstan: an epidemiological study // Journal Acta Tropica. 2003. № 85. P. 51–61.

Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких

Е. И. Саморукова*, ¹

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

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

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

Ю. В. Малиничева

М. В. Синкин**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО МГМСУ имени А. И. Евдокимова МЗ РФ,

** ГБУЗ ГКБ № 11 ДЗМ, Москва

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, статины, дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, суточная пульсоксиметрия.

По результатам анализа причин смертности в мире в 1990 и 2010 гг., опубликованном в 2012 г., хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) поднялась в структуре причин смертности с 4-го на 3-е место, уступив только кардиоваскулярной патологии (ишемическая болезнь сердца и инсульт) [1].

ХОБЛ является системным заболеванием. В ее основе лежат процессы оксидативного стресса, возникающего вследствие образования в дыхательных путях большого количества свободных радикалов, поступающих в организм человека как извне (из табачного дыма), так и продуцирующихся эндогенно нейтрофилами и макрофагами [2]. На фоне избытка оксидантов происходит истощение механизмов антиоксидантной защиты, развиваются эндотелиальная дисфункция и системное воспаление, повреждаются паренхима легких и дыхательные пути, поражаются сосуды.

Неуклонно прогрессирующее снижение показателей вентиляционной способности легких, характерное для ХОБЛ, является независимым прогностическим неблагоприятным фактором общей и сердечной смертности [3]. По мере прогрессирования ХОБЛ у пациентов увеличивается риск

смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечено, что на первый план при тяжелых нарушениях газообмена выходят клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы [4]. По данным исследователей, риск смерти у больных ХОБЛ от сердечно-сосудистых катастроф повышен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [5].

Существующая терапия ХОБЛ мало влияет на прогноз. Применяемые ингаляционные препараты не снижают уровень системного воспаления и оксидативного стресса. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что ведущей причиной летальности пациентов с ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые события [6].

Некоторыми авторами было отмечено, что плейотропные эффекты статинов — противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный — не только оказывают воздействие на состояние сосудистой стенки, но и влияют на течение заболеваний бронхолегочной системы.

Имеются данные о положительном влиянии статинов на легочную функцию [7]. Обнаружено снижение уровня госпитальной и 90-дневной смертности у пациентов, применявших статины длительное время и госпитализированных с обострением ХОБЛ [8]. Выявлено уменьшение

числа обострений ХОБЛ и потребности в интубации пациентов во время обострений ХОБЛ, которым на амбулаторном этапе были назначены статины [9].

Современная терапия ХОБЛ направлена на уменьшение симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациентов, однако данное лечение оказывает слабое влияние на патогенетические механизмы заболевания (процессы воспаления, оксидативный стресс). Учитывая, что основным лечением ХОБЛ является терапия коротко и длительно действующими бета-агонистами, М-холинолитиками, вызывающими расширение дыхательных путей, и кортикостероидами, которые малоэффективны при нейтрофильном воспалении, становится понятным, почему современные терапевтические стратегии слабо влияют на прогрессирование ХОБЛ и прогноз.

Показано, что под действием статинов происходит торможение образования цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8, снижается степень инфильтрации нейтрофилов в легких. Прием статинов ингибирует процессы фиброобразования в легких, ведущих к фиброзу мелких дыхательных путей и необратимому ограничению воздушного потока. Под действием статинов снижается воспалительный ответ на легочную инфекцию, отмечено торможение развития эпителиально-

¹ Контактная информация: wlrad@bk.ru

мезенхимального перехода, предшественника рака легких [10].

К сожалению, работ, подробно изучающих плейотропные эффекты статинов у больных ХОБЛ, на сегодняшний день очень мало. Требуется более полное исследование влияния статинов на системное воспаление, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ. Возникают вопросы оптимального режима дозирования, целевые критерии контроля и длительность применения препаратов этой группы для достижения максимального терапевтического эффекта у пациентов с ХОБЛ.

Цель настоящей работы — изучение состояния системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, клинического течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ХОБЛ II–IV стадий на фоне терапии розувастатином — препаратом Мертенил® (розувастатин) в дозе 5–10 мг в сутки, оценка переносимости и безопасности данного препарата у больных ХОБЛ. Мертенил® (розувастатин) — селективный и конкурентный ингибитор гидроксиметилглутарил-ацетилкоэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, который является предшественником холестерина. Препарат назначается с гиполипидемической целью в качестве профилактики сердечно-сосудистых событий.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования — местное, открытое, сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Мертенил® у больных ХОБЛ. Нами обследовано 40 пациентов-мужчин с ХОБЛ II–IV стадий по GOLD 2013 г. в период ремиссии [11]. Средний возраст больных составил $64,1 \pm 7,64$ года.

Критерии включения в исследование — наличие у пациентов ХОБЛ II–IV стадии дислипидемии в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2012 г. [12], отсутствие в анамнезе сердечно-сосудистых событий: инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, а также ишемической болезни сердца и терапии глюкокортикоидами.

Критериями невключения в исследование были наличие у пациентов декомпенсированного хронического легочного сердца, эндокринных заболеваний, патологий почек, онкологических заболеваний и любых других состояний, которые могли бы помешать интерпретации и оценке результатов исследования.

Всем пациентам осуществлялся расчет сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Среднее значение риска составило $9,31 \pm 4$. Таким образом, больные ХОБЛ II–IV стадии имели высокий или очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет. Поэтому, с целью профилактики сердечно-сосудистых событий, пациентам проводилась коррекция липидного обмена, учитывая степень риска сердечно-сосудистых катастроф, целевые значения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) были выбраны $\leq 1,8$ ммоль/л.

Пациенты были разделены на две группы. Группы были сопоставимы по возрасту и стажу курения. Первой группе (21 человек) назначался Мертенил® (розувастатин) в дозировке 5–10 мг в сутки в течение 6 месяцев, другая группа (19 человек) была контрольной.

Препарат назначался в стартовой дозе 5–10 мг с титрацией дозы до достижения целевых значений ХС-ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л). Контроль эффективности (липидный спектр: общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности) проводился на 4-й, 12-й и 24-й неделе.

Безопасность препарата изучали с помощью мониторинга функции легких по данным исследовании функции внешнего дыхания с пробой с бронхолитиком, суточной пульсоксиметрии — оценка напряженности кислорода (SpO_2).

Базисная терапия ХОБЛ не менялась на протяжении всего времени исследования и включала комбинацию антихолинергических препаратов (ипратропия бромид, тиотропия бромид) и бета-2-адреномиметика (фенотерол).

У всех пациентов определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) — маркера системного воспаления и уровень молекулы сосудистой адгезии первого типа (vascular adhesion molecule-1, VCAM-1) — показателя дисфункции эндотелия, до и после терапии препаратом Мертенил®.

С помощью опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) определяли активность симптомов ХОБЛ, их влияние на качество жизни пациентов.

Исходно и через 24 недели лечения проводилось полное лабораторное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (уровни креатинина, мочевины, общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, общего билирубина, калия, натрия, мочевой кислоты, глюкозы венозной плазмы), общий анализ мочи. Кроме того, пациентам проводили электрокардиографию (ЭКГ) и исследовали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий.

Суточная пульсоксиметрия проводилась с использованием пульсоксиметра MIROxi (Италия). Вентиляционная функция легких оценивалась на бодиплетизмографе волюметрического типа Master Lab компании Erich Jeger (Германия) методами спирографии с компьютерным расчетом показателей.

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 21.0. Перед началом расчетов осуществлялась проверка на нормальность распределения. При нормальном распределении полученных данных для сравнения количественных признаков в параллельных группах использовался критерий Стьюдента. Если данные не имели нормального распределения, то описание выборки представлялось в виде медианы, первого и третьего квартилей, а для анализа результатов использовались статистические методы для непараметрических распределений, для определения наличия взаимосвязи исследуемых показателей рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Все больные по результатам анализа липидного спектра на фоне терапии достигли целевых цифр ХС-ЛПНП. Побочных эффектов в процессе терапии зарегистрировано не было (табл. 1).

Течение ХОБЛ, количество обострений и качество жизни (КЖ) пациентов анализировались с помощью специализированного опросника госпиталя Святого Георгия для больных с респираторными заболеваниями (SGRQ) (табл. 2). В настоящее время КЖ — это интегральный пока-

Таблица 1

Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии препаратом Мертенил®

Показатель	Значение, ммоль/л			
	До лечения (n = 21)	После лечения (n = 21)	Δ , %	p
Уровень холестерина	5,64 ± 1,07	3,77 ± 0,7	-33,1	0,001
Уровень триглицеридов	1,43 ± 0,82	0,97 ± 0,28	-32,1	0,001
Уровень ХС-ЛПВП	1,72 ± 0,69	1,5 ± 0,28	-12,8	ns
Уровень ХС-ЛПНП	3,27 ± 0,89	1,79 ± 0,3	-45,3	0,001

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

Таблица 2

Показатели качества жизни больных ХОБЛ по данным SGRQ на фоне терапии препаратом Мертенил®

Показатели	Значение, баллы			
	До лечения (n = 21)	После лечения (n = 21)	Δ , (%)	p
Симптомы	76 ± 23,0	60,8 ± 11,3	-20,0	0,05
Активность	67 ± 23,5	50,6 ± 12,7	-25,4	0,05
Влияние	68 ± 14,1	59,4 ± 10,2	-12,6	0,05
Общий счет	60 ± 16,4	52,3 ± 13,8	-12,8	0,05

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

Таблица 3

Динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД) на фоне терапии препаратом Мертенил®

Показатель	Значение, %			
	До лечения (n = 21)	После лечения (n = 21)	Δ , %	p
SVC	72,61 ± 13,9	84,7 ± 11,6	+16,65	ns
FVC	82,64 ± 10,2	89,5 ± 10,9	+8,3	ns
FEV ₁	49,39 ± 18,40	52,0 ± 15,9	+5,2	0,002
FEV ₁ /FVC	53,13 ± 10,11	61,2 ± 11,5	+15,2	ns

Примечание: значения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения — $M \pm SD$. Различия в значениях показателей, достигнутые на фоне терапии, указаны в Δ (%). Для расчета достоверности (p) до и после проведенной терапии использован t-критерий Стьюдента; n — число пациентов. SVC — жизненная емкость легких, FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду.

затель, отражающий степень адаптации человека к заболеванию и возможность выполнения им привычных функций.

Показатель «симптомы» описывает выраженность клинических проявлений ХОБЛ: одышки, кашля, обострений заболевания. Показатель «активность» отражает степень ограничения выполнения физической нагрузки вследствие ХОБЛ. Показатель «влияние» показывает проблемы в социальном функционировании и психологические проблемы, которые имеются у больных ХОБЛ. Общий счет в данном вопроснике характеризует суммарное влияние ХОБЛ на общее состояние здоровья пациента.

Мы проводили оценку КЖ больных ХОБЛ до и после терапии препаратом Мертенил®.

Было выявлено, что ХОБЛ оказывает значительное влияние на жизнь, физическое и социальное функцио-

нирование больных ХОБЛ. Ухудшение физического и психического компонентов здоровья у больных ХОБЛ происходит в основном за счет снижения общего состояния здоровья, жизненной способности, социальной активности, нарастания тревоги и депрессии в связи с ограничением жизнедеятельности на фоне физических проблем.

Через 6 месяцев лечения препаратом Мертенил® пациенты отметили уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ ($\Delta = -20\%$) и уменьшение ограничения физической активности ($\Delta = -25,4\%$) ($p < 0,05$). В контрольной группе изменений не обнаружено.

Анализовалась не только субъективная оценка пациентом своего состояния, но и количество обострений ХОБЛ в процессе терапии препаратом Мертенил®, что является важным критерием течения ХОБЛ. Отмечено статистически значимое

снижение на 21,5% количества обострений ХОБЛ на фоне терапии препаратом Мертенил® ($p < 0,05$).

При проведении суточной пульсоксиметрии статистические показатели напряженности кислорода — SpO₂ (Me (k25%;75%)) составили 93,7% (82,1; 96,0). После терапии препаратом Мертенил® показатель SpO₂ увеличился до 94,7 (87,8; 97,1)%, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0035$) (двусторонний Т-критерий Вилкоксона).

На фоне терапии препаратом Мертенил® отмечено статистически значимое ($p = 0,002$) увеличение показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) (Δ составила 5,2%). В контрольной группе наблюдалось уменьшение ОФВ₁ ($\Delta = -3,2\%$), ($p < 0,001$) (табл. 3).

Для выявления субклинических форм атеросклероза всем пациентам проводилось дуплексное скани-

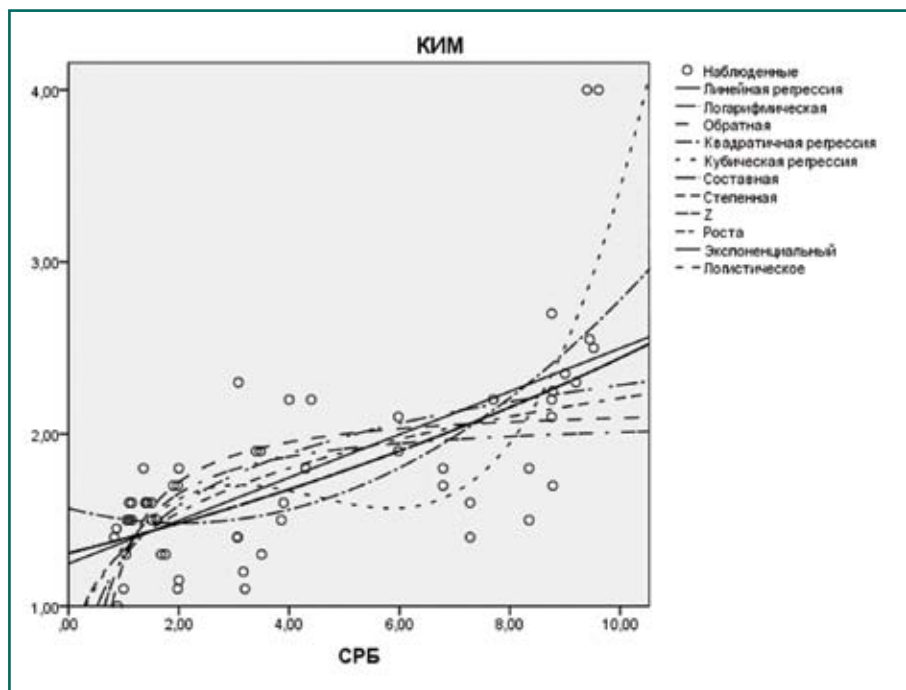


Рис. Зависимость толщины комплекса интима-медиа от уровня СРБ. В связи с неправильным распределением значений данных выборок был использован г-коэффициент ранговой корреляции Спирмена

рование сонных артерий. Наличие атеросклероза оценивалось по толщине ТКИМ при его утолщении от 0,9 мм до 1,3 мм, выявлению атеросклеротических бляшек (локальное увеличение ТКИМ более 1,3 мм). Обследование выполнялось с помощью ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы (УЗДГ МАГ) ультразвуковым многофункциональным сканером MyLab70 фирмы Esaote MyLab.

Количество пациентов с нормальными значениями ТКИМ (меньше 0,8 мм) составило 1,8%, количество больных с утолщением ТКИМ (0,9–1,3 мм) — 10,5%. Большинство больных ХОБЛ имело ТКИМ больше 1,3 мм — 87,7% человек.

У больных ХОБЛ с более высокими значениями СРБ $8,2 \pm 1,2$ мг/л в 100% случаев имелись атеросклеротические бляшки, при уровне СРБ $3,2 \pm 1,1$ мг/л процент атеросклеротических бляшек был ниже и составлял 83,8%.

Была обнаружена прямая зависимость между уровнем СРБ и утолще-

нием ТКИМ ($r = 0,68$, $p < 0,0001$) (рис.). Таким образом, имеющееся у больных ХОБЛ системное воспаление усугубляет поражение сосудов.

При оценке динамики изменений ТКИМ на фоне терапии препаратом Мертенил® статистически значимой разницы не обнаружено, что обусловлено небольшим сроком приема препарата.

Однако у пациентов, получающих Мертенил®, уменьшился уровень высокочувствительного СРБ, значения СРБ до лечения были повышены и составляли 8,5 (3,8; 11,8) мг/л, после лечения высокочувствительный СРБ снизился до 3,9 (2,27; 6,2) мг/л ($p < 0,001$). Что свидетельствует о возможности коррекции системного воспаления низкой градации у больных ХОБЛ благодаря плеiotропным эффектам статинов.

У всех больных ХОБЛ был выявлен повышенный уровень VCAM-1 в крови, что говорит о наличии поражения эндотелия сосудов с развитием эндотелиальной дисфунк-

ции. У пациентов, принимающих Мертенил®, происходило снижение уровня VCAM-1: до лечения значения VCAM-1 составили 1066,6 (870,7; 1380,9) нг/мл, после лечения — 795,7 (670,3; 1020,6) нг/мл с высокой статистической значимостью различий ($p < 0,001$) (табл. 4).

Заключение

Применение препарата Мертенил® показало высокую эффективность и безопасность у больных ХОБЛ. Были отмечены противовоспалительное, эндотелий-корректирующее эффекты препарата Мертенил®. Была отмечена способность розувастатина оказывать модулирующие эффекты на течение ХОБЛ — уменьшение количества обострений ХОБЛ, улучшение легочной функции и оксигенации.

Клинический пример

Больной К., 58 лет.

Диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких III ст., вне обострения. Цереброваскулярная болезнь: стеноз правой внутренней сонной артерии — 40%. Дислипидемия IIА типа.

Жалобы: на одышку смешанного характера при ходьбе и физической нагрузке, кашель со слизистой мокротой в утренние часы, слабость.

Анамнез: курит в течение 40 лет по 1,5 пачки в день. Работает слесарем. Хронический кашель много лет. Одышка при физической нагрузке беспокоит с 1996 года, вначале с затрудненным выдохом, в дальнейшем стала носить смешанный характер. В 2000 г. была диагностирована ХОБЛ II ст. Обострения 2–3 раза в год. Не обследовался, к врачам не обращался. Базисная терапия ХОБЛ: ингаляции Беродуала (ипратропия бромид + фенотерол) через дозированный аэрозольный ингалятор регулярно.

Объективный статус: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы нормальной окраски, умеренной влажности, периферических отеков нет. При перкуссии над легкими коробочный звук, при аускультации

Динамика показателей уровня VCAM-1 и высокочувствительного СРБ на фоне терапии препаратом Мертенил®

Таблица 4

Показатель	До лечения (n = 21)	После лечения (n = 21)	p
VCAM-1, нг/мл	1066,6 (870,7; 1380,9)	795,7 (670,3; 1020,6)	$p < 0,001$
СРБ, мг/л	8,5 (3,8; 11,8)	3,9 (2,27; 6,2)	$p < 0,001$

Примечание: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me (к 25%; к 75%). Для расчета достоверности различий p до и после проведенной терапии использован двухсторонний T-критерий Вилкоксона. n — число пациентов.

везикулярное дыхание, проводящееся во все отделы, единичные дискантовые хрипы. Частота дыхательных движений 19 в мин. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 130/80 мм рт. ст. ЧСС 90 в мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

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

Функция внешнего дыхания после пробы с бронхолитиком: резкое снижение вентиляционной способности легких по обструктивному типу. Умеренное уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), проба с Вентолином 200 мкг отрицательная. ЖЕЛ 72%, ФЖЕЛ 62%, индекс Тиффно 42%, ОФВ₁ 38%.

Пульсоксиметрия: распределение SpO₂ (насыщение кислорода): среднее — 94,2%, min — 92%, max — 96%. Эпизоды SpO₂ < 89% — 0. Δ Index (12S) — 0. Длительность десатурации: общие события десатурации — 0.

В биохимическом анализе крови: уровень холестерина 5,6 ммоль/л, триглицеридов — 0,7 ммоль/л, ХС-ЛПВП — 1,4 ммоль/л, ХС-ЛПНП — 3,88 ммоль/л.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных артерий головы (МАГ) — спектральные признаки снижения эластичности сосудистой стенки. Линейная скорость кровотока не снижена. Справа в проксимальной внутренней сонной артерии (ВСА) определяется атеросклеротическая бляшка гомогенная, повышенной эхогенности, стеноз по площади 40%, без влияния на кровоток.

Пациенту был рассчитан сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE: 8 баллов, что соответствует высокому риску, однако, учитывая атеросклеротическое поражение МАГ (стеноз правой ВСА 40%), у пациента имеет место очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты терапии: пациент принимал Мертенил® в дозировке 10 мг в сутки. Коррекция дозы препарата не потребовалась.

Продолжительность терапии составила 6 месяцев. На фоне терапии больной субъективно отметил улучшение самочувствия: уменьшилась слабость, субъективно несколько уменьшилась выраженность одышки, не было обо-

стрения ХОБЛ, не болел простудными заболеваниями.

По результатам опросника госпиталя Святого Георгия для больных с респираторными заболеваниями наблюдалось уменьшение выраженности симптомов заболевания.

При осмотре состояние больного относительно удовлетворительное. Кожные покровы нормальной окраски, умеренной влажности, периферических отеков нет. При перкуссии над легкими коробочный звук, при аускультации везикулярное дыхание, проводящееся во все отделы, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в мин. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 86 уд./мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

После 6-месячной терапии препаратом Мертенил® в дозе 10 мг в сутки результаты липидного профиля следующие: уровень холестерина 3,1 ммоль/л, триглицеридов — 0,9 ммоль/л, ХС-ЛПВП — 1,2 ммоль/л, ХС-ЛПНП — 1,5 ммоль/л. Побочных эффектов терапии не отмечалось.

При исследовании ФВД: сохранялось значительное снижение вентиляционной способности легких по обструктивному типу. Умеренное уменьшение ЖЕЛ и ФЖЕЛ, проба с Вентолином 200 мкг отрицательная. Увеличение показателей ЖЕЛ до 80,4%, ФЖЕЛ до 77,9%, Индекс Тиффно 49%, ОФВ₁ до 50,3%.

При оценке суточной пульсоксиметрии на фоне лечения препаратом Мертенил® отмечено: увеличение среднего значения SpO₂ (насыщение кислорода): среднее — 96%, min — 95%, max — 97%. Эпизоды SpO₂ < 89% — 0. Δ Index (12S) — 0. Длительность десатурации: общие события десатурации — 0.

На фоне терапии отмечалось уменьшение уровня СРБ с 5,67 мг/л до 3,96 мг/л и уровня VCAM-1 с 1020 нг/мл до 810 нг/мл.

УЗДГ МАГ — при контрольном исследовании без динамики.

Биохимический анализ крови без клинически значимых отклонений.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует эффективность и безопасность приема препарата Мертенил® у больного с ХОБЛ, что обеспечивает профилактику сердечно-

сосудистых катастроф и возможность положительного влияния на течение хронической обструктивной болезни легких. ■

Литература

1. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012, Dec. 15; 380 (9859): 2095–2128.
2. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких. Карманное руководство для практикующих врачей, 2-е издание. М.: Атмосфера, 2010. 160 с., ил.
3. Casanova C., Cote C., de Torres J. P. et al. Inspiratory — to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005. № 171. P. 591–597.
4. Пульмонология/Под. ред. А. Г. Чучалина. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 336 с. (Серия «Клинические рекомендации»).
5. Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // *Пульмонология*. 2008. № 1. С. 5–13.
6. Anthonisen N. R., Connett J. E., Enright P. L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2002. № 166. P. 333–339.
7. Keddissi J. I., Younis W. G., Chbeir E. A., Daher N. N. et al. The use of statins and lung function in current and former smokers // *Chest*. 2007. № 132. P. 1764–1771.
8. Eric M. Mortensen, Laurel A. Copeland, Mary Jo V. Pugh, Marcos I. Restrepo et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations/*Respiratory Research*. 2009. <http://respiratory-research.com/content/10/1/45>.
9. Blamoun A. I., Batty G. N., DeBari V. A., Rashid A. O. et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study // *Int J Clin Pract*. 2008. № 62. P. 1373–1378.
10. Young R. P., Hopkins R., Eaton T. E. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD/*European Respiratory Review*. 2009; 18:114, 222–232.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2013 report is available on www.goldcopd.com.
12. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации (V-пересмотр) // *Российский кардиологический журнал*. 2012. № 4 (96). Приложение 1.

Анализ эффективности комплексной терапии больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением

М. М. Романова¹, кандидат медицинских наук

А. П. Бабкин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж

Ключевые слова: синдром диспепсии, ожирение, таурин, вариабельность сердечного ритма, суточное мониторирование артериального давления.

В Политической декларации Совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними от 19 сентября 2011 г. главы государств отметили, что растет «уровень ожирения в разных регионах, особенно среди детей и молодежи», что «ожирение, нездоровый режим питания и недостаток физической активности тесно связаны с четырьмя главными неинфекционными заболеваниями и сопровождаются увеличением расходов на поддержание здоровья и снижением производительности», а «глобальное бремя и угроза неинфекционных заболеваний — это один из основных вызовов развитию в XXI веке, который подрывает социально-экономическое развитие во всем мире и ставит под угрозу достижение согласованных на международном уровне целей в области развития» [1].

Одной из таких проблем является синдром диспепсии, который определяется в настоящее время как ощущение боли или дискомфорта (тяжесть, переполнение, раннее насыщение), локализованное в подложечной области ближе к срединной линии (Римские критерии III, 2006) [2–4].

По литературным данным, частота диспепсических жалоб среди населения развитых стран составляет 30–40%. В 40% случаев гастроэнтерологические консультации проводятся по поводу диспепсии, из них в 60% диагностируются различные варианты функциональной диспепсии. При этом лишь треть случаев обусловлена заболеваниями, относящимися к группе органической диспепсии. Диагноз синдрома функциональной диспепсии является диагнозом исключения. Преобладающее большинство случаев не имеет органической природы и обусловлено нарушением гастродуоденальной моторики. Несмотря на то, что к врачу обращается лишь каждый четвертый или пятый больной с синдромом диспепсии, столь высокая распространенность диспепсических расстройств среди населения определяет огромные расходы по обследованию и лечению таких пациентов, которые несет здравоохранение [3, 4].

Проблема поиска путей повышения эффективности терапии больных синдромом диспепсии, несмотря на определенный прогресс в клинических результатах и методических рекомендациях, по-прежнему весьма актуальна для практического здравоохранения, особенно с учетом того факта, что у ряда пациентов (до 50%) с синдромом диспепсии в качестве сопутствующей патологии выяв-

ляют избыточную массу тела и/или ожирение, метаболический синдром [5, 6]. В настоящее время не разработаны стандартизованные подходы к диетотерпии при синдроме диспепсии [7], а существующие рекомендации по лечению синдрома диспепсии не учитывают наличие коморбидной патологии [5, 8].

По этой причине актуальными являются исследования по повышению эффективности лечебных мероприятий с применением фармакологической коррекции при данной коморбидной патологии. Таурин является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеинамина, метионина. Он обладает осморегуляторным и мембранопротекторным свойствами, положительно влияет на фосфолипидный состав мембран клеток, нормализует обмен ионов кальция и калия в клетках. У таурина выявлены свойства тормозного нейромедиатора, регулирующего высвобождение ряда биологически активных веществ и гомонов. Таурин оказывает антистрессорное действие, влияние на артериальное давление и метаболические процессы. Однако сведений об эффективности его применения в комплексной терапии синдрома диспепсии и коморбидного алиментарного ожирения в доступной литературе не найдено.

Целью настоящей работы была оценка эффективности комплексного лечения с применением таурина (Дибикор) и индивидуальной диетотерапии больных с синдромом диспепсии и коморбидным алиментарным ожирением.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 86 больных (66 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст $47,94 \pm 4,9$ года) с синдромом диспепсии и избыточной массой тела или ожирением. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 20 до 60 лет; наличие синдрома диспепсии; отсутствие психических, инфекционных заболеваний и заболеваний в стадии декомпенсации. Все пациенты были разделены на две группы, рандомизированные по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ): 1-я — контрольная (30 больных), получавшая стандартную терапию, 2-я — основная (56 пациентов), получавшая препарат таурина (Дибикор) в дозе 1 г в сутки в течение 2 месяцев и индивидуальную диетотерапию. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам помимо общеклинического обследования, включающего клинические, биохимические и инструментальные методы, для верификации диагнозов синдрома диспепсии и метаболического синдрома до и после курса лечения проводились

¹ Контактная информация: mmromanova@mail.ru

Таблица 1

Характеристика больных в группах

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 56)
Возраст, лет	47,7 ± 2,7	48,18 ± 2,3
Кол-во мужчин, чел. (%)	10 (33,3)	10 (17,9)
Кол-во женщин, чел. (%)	20 (66,6)	46 (82,1)
ИМТ	30,2 ± 3,1	30,7 ± 3,8

Примечание: n — число пациентов в группе.

Таблица 2

Динамика показателей пищевого статуса

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Вес, кг	92,8 ± 11,3	91,2 ± 9,2	94,6 ± 10,1	89,8 ± 9,0
ИМТ	30,2 ± 3,1	30,0 ± 3,2	30,7 ± 3,8	27,8 ± 3,1
ОТ, см	90,5 ± 8,4	90,1 ± 8,6	89,8 ± 8,8	85,9 ± 7,1
АКМ, %	43 ± 3,9	44,7 ± 4,1	43,8 ± 3,3	49,2 ± 4,2*
ЖМ, %	31,7 ± 3,2	30,8 ± 2,9	32,1 ± 3,1	28,2 ± 2,7*

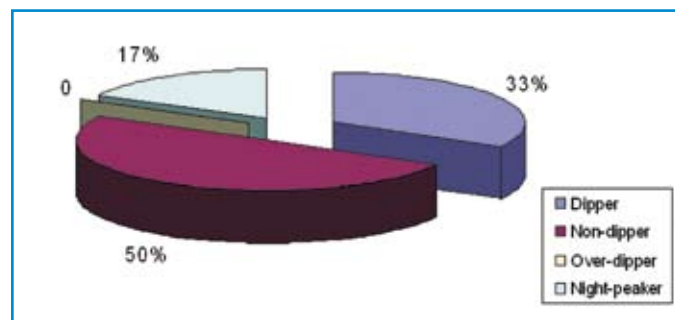
Примечание: * $p \leq 0,05$.

Рис. 1. Результаты СМАД в основной группе больных до лечения

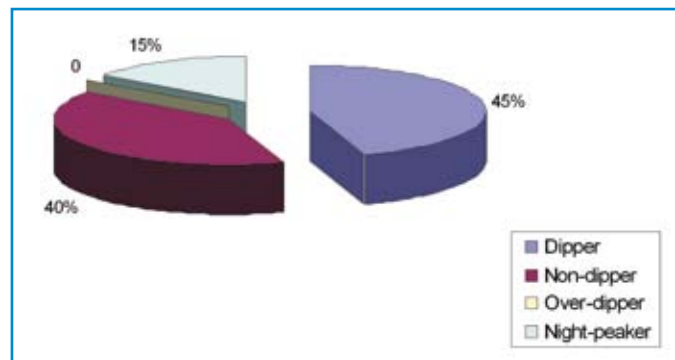


Рис. 2. Результаты СМАД в основной группе больных после лечения

оценки пищевого статуса, качества жизни и др. исследования. Для оценки пищевого статуса применяли биоимпедансметрию с помощью аппаратно-программного комплекса «Диамант», для оценки качества жизни использовали опросник SF-36 (версия 1). Оценивались суточные биоритмы вегетативного баланса, артериальное давление (АД), проводилось электрокардиографическое исследование (ЭКГ) с применением суточного мониторингирования вариабельности сердечного ритма, ЭКГ и АД с помощью прибора Cardio-Tens-01 (Meditech, Венгрия) с дальнейшим анализом результатов программой Medibase. Исследования проводились в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования были ознакомлены с целями и основными положениями исследования и подписали письменно оформленное согласие на участие. Локальный этический комитет одобрил протокол исследования. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программ Microsoft Excel 5.0 и Statistica 6.0 for Windows с применением пара- и непараметрических критериев. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным или меньше 0,05.

Результаты и их обсуждение

Согласно результатам комплексного обследования, проводимого до и после курса терапии, у больных основной группы, получавших индивидуальную диетотерапию и таурин (Дибикор), в отличие от пациентов контрольной группы отмечались в ряде случаев достоверные ($p = 0,05$) позитивные изменения, в том числе ускорение сроков купирования клинических проявлений на $2,8 \pm 0,42$ дня.

Динамика показателей пищевого статуса представлена в табл. 2. Обращает на себя внимание снижение жировой массы (ЖМ) с $32,1 \pm 3,1\%$ до $28,2 \pm 2,7\%$, повышение активной клеточной массы (АКМ) с $43,8 \pm 3,3\%$ до $48,2 \pm 4,2\%$ по данным биоимпедансметрии, снижение объема талии (ОТ) с $89,8 \pm 8,8$ см до $85,9 \pm 7,1$ см, снижение ИМТ с $30,7 \pm 3,8$ до $27,8 \pm 3,1$ у пациентов основной группы, получавших таурин (Дибикор) в составе комплексной терапии.

После курса стандартной терапии у больных контрольной группы достоверных изменений липидного и углеводного статуса не отмечалось. После комплексного лечения с применением Дибикора и индивидуальной диетотерапии у больных основной группы наблюдалось снижение уровня глюкозы натощак (с $5,3 \pm 0,3$ ммоль/л до $4,7 \pm 0,2$ ммоль/л), уровня холесте-

Таблица 3

Динамика показателей углеводного и липидного статуса

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Холестерин, ммоль/л	5,74 ± 0,2	5,67 ± 0,2	5,97 ± 0,2	5,4 ± 0,1
КА	2,4 ± 0,1	2,31 ± 0,2	2,67 ± 0,1	2,23 ± 0,1*
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,4 ± 0,4	5,2 ± 0,5	5,3 ± 0,3	4,7 ± 0,2*
Иммунореактивный инсулин (ИРИ), мкМЕ/мл	7,9 ± 0,5	7,57 ± 0,3	7,88 ± 0,2	7,2 ± 0,2

Примечание: * $p \leq 0,05$.



Рис. 3. Динамика суточного мониторингирования variability сердечного ритма (по показателю спектрального анализа LF/HF)

на ($5,97 \pm 0,2$ ммоль/л до $5,5 \pm 0,1$ ммоль/л) и коррекция липидограммы (уровень триглицеридов снизился с $2,5 \pm 0,24$ ммоль/л до $1,7 \pm 0,12$ ($p \leq 0,05$) ммоль/л, липопротеинов высокой плотности — с $1,17 \pm 0,12$ ммоль/л до $1,22 \pm 0,8$ ммоль/л). Изменения уровня глюкозы натощак, коэффициента атерогенности (КА) и уровня триглицеридов носили статистически достоверный характер ($p = 0,05$) (табл. 3).

При суточном мониторингировании артериального давления (СМАД) в соответствии с международными и российскими рекомендациями [9, 10] за нормальный суточный ритм принимали значения степени ночного снижения АД, равные 10–20% («Dippers»), при снижении ночного АД < 10% — вариант «Non-dippers», > 20% — «Overdippers», < 0% — «Nightpeakers». При оценке динамики показателей суточного мониторингирования артериального давления следует отметить, что в основной группе пациентов отмечалась также оптимизация показателей суточного мониторингирования артериального давления за счет увеличения количества пациентов с ночным снижением АД «Dippers» с 33% до 45%, снижение количества «Non-dippers» с 50% до 40% (рис. 1 и 2).

У пациентов основной группы в отличие от пациентов контрольной группы наблюдалась также оптимизация вегетативного баланса по данным суточного мониторингирования variability сердечного ритма как по показателям временного (RMSSD, pNN50 и др.), так и спектрального анализа (TP, LF, HF и др.).

На рис. 3 представлена динамика показателя спектрального анализа variability сердечного ритма — LF/HF как интегрального показателя вегетативного баланса, отражающего соотношение симпатических и парасимпатических влияний со стороны вегетативной нервной системы на ритм сердца. В основной группе пациентов, получавших таурин, в отличие от контрольной группы пациентов после лечения наблюдалась тенденция к снижению симпатических влияний (снижение LF/HF с $5,1 \pm 0,7$ до $3,92 \pm 0,5$).

Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии в комплексной терапии больных синдромом диспепсии с коморбидным ожирением таурина на пищевой статус, клинические проявления, вегетативный баланс, а также артериальное давление, углеводный и липидный обмен. Результаты проведенного исследования перекликаются и согласуются с данными других исследований по изучению влияния таурина на обменные процессы и артериальное давление, в том числе при наличии ожирения и метаболического синдрома [11–13]. Возможно, такие свойства таурина, как эффект тормозного нейромедиатора и регулятора высвобождения ряда биологически активных веществ и гормонов, а также антиоксидантное

и антистрессорное действие, оказали позитивное влияние на клиническую симптоматику синдрома диспепсии и коморбидного ожирения. Необходимы дальнейшие научно-практические исследования в этом направлении.

Заключение

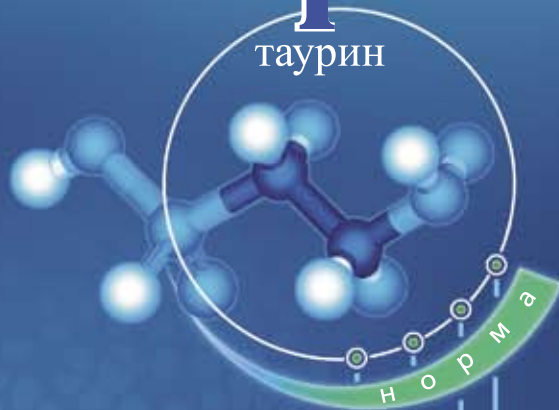
Таким образом, включение индивидуальной диетотерапии и таурина в комплексную терапию больных с синдромом диспепсии в сочетании с избыточной массой тела или ожирением приводит к ускорению купирования клинических симптомов, показателей углеводного и липидного обмена, артериального давления, вегетативного баланса, повышению качества жизни больных. Полученные данные следует учитывать при назначении комплексной терапии больным с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Таурин (Дибикор), по нашему мнению, в перспективе, вероятно, можно будет рассматривать как один из препаратов выбора на этапах первичной и вторичной профилактики синдрома диспепсии, ожирения и метаболического синдрома. ■

Литература

1. Политическая декларация Генеральной Ассамблеи по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, резолюция 66/2 Генеральной Ассамблеи от 19 сентября 2011 года. www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/diseases_politdecl.shtml.
2. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. 2006; 130: 1377–1390.
3. Monnikes H., Schmidtman M., Wisser A.-S. Functional dyspepsia — pathomechanisms, diagnostics, therapy and prospects // *Future perspectives in gastroenterology*/Eds.: Carey M.C., Dite P., Keim V., Mossner J. Springer. 2008: 47–60.
4. Шептулин А. А. Дифференциальный диагноз при синдроме диспепсии // *Consilium medicum*. 2002; 04; 9: 12–15.
5. Романова М. М., Бабкин А. П. Особенности психоэмоционального статуса, качества жизни и вегетативного баланса у больных метаболическим синдромом в сочетании с синдромом диспепсии // *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4: 30–36.
6. Романова М. М., Бабкин А. П. Особенности аффективных расстройств и суточной variability сердечного ритма у больных синдромом диспепсии в сочетании с ожирением // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2007; 2: 462–466.
7. Романова М. М. Ретроспективный анализ организации лечебного питания: теоретические и практические аспекты // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2010; 2: 401–409.
8. Романова М. М. Особенности пищевого статуса и пищевого поведения у больных с синдромом диспепсии в сочетании с метаболическим синдромом // *Традиционная медицина*. 2011; 5: 381–382.
9. Пшеницын А. И., Мазур Н. А. Суточное мониторингирование артериального давления. М.: Медпрактика-М. 2007. 216 с.
10. European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. 2003; 21: 1011–1053.
11. Casey R. G., Chen G., Joyce M., Kelly C. J., Bouchier-Hayes D. J. Taurine reduces high glucose induced leukocyte-endothelial interactions via down-regulation of ICAM-1 // *J. Anat.* 2002, May; 200 (5): 525–526.
12. Nandhini T. A., Carani A. V. Inhibition of lipid peroxidation, protein glycation and elevation of membrane ion pump activity by taurine in RBC exposed to high glucose // *Clin Chim Acta*. 2003; Oct; 336 (1–2): 129–135.
13. Arany E., Strutt B., Romanus P., Remacle C., Reusens B., Hill D. J. Taurine supplement in early life altered islet morphology, decreased insulinitis and delayed the onset of diabetes in non-obese diabetic mice // *Diabetologia*. 2004; 47: 1831–1837.

Дибикор®

регулятор
здоровья



- улучшает углеводный и липидный обмены
- улучшает функцию миокарда
- улучшает обменные процессы в печени
- снижает выраженность факторов риска ССЗ

Таурин включен в Национальные рекомендации
ВНОК "Кардиоваскулярная профилактика"

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД



рег. №001698/01, ЛП 000264

Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

Хондропротекторная терапия (инъекционная форма хондроитина сульфата) посттравматического остеоартроза коленных суставов

Н. В. Капустина*, ¹

Т. Д. Кобракова**

* ФГБОУ ВПО РГУФКСМиТ, ** ФАУ МО РФ ЦСКА, Москва

Ключевые слова: остеоартроз, коленный сустав, индекс WOMAC, хондропротекторы, симптом-модифицирующее действие, структурно-модифицирующее действие, хондроитина сульфат.

Остеоартроз (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний суставов, встречается в России у 10–12% населения [1, 5]. Фремингемское эпидемиологическое исследование (Framingham Osteoarthritis Study) показало, что за последние 20 лет частота ОА коленных суставов в популяции значительно увеличилась [2]. В России заболеваемость ОА за последние годы выросла на 35% [1, 5]. В настоящее время ОА рассматривают как гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями. В основе заболевания лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околосуставных мышц, субхондральной кости [1, 3].

Причиной развития ОА являются различные генетические (у пациентов с врожденными заболеваниями костей и суставов, у женщин ОА встречается гораздо чаще, чем у мужчин) и приобретенные (пожилой возраст, избыточный вес, обменные нарушения, перенесенные операции на суставах, избыточные нагрузки, например, у артистов балета, грузчиков, или травмы суставов) факторы. Определенное значение имеет простуда (например, в случаях возникновения артроза у рабочих горячих цехов). Причинные факторы ОА [4]:

- возрастные изменения в структуре суставного хряща;
- нарушение обмена веществ как причина сбоев в синтезе хрящевой ткани (сахарный диабет, заболевание желез внутренней секреции);
- избыточный вес, увеличивающий нагрузку на суставы ног;
- наследственный фактор;
- травмы суставов (посттравматический артроз);
- длительная статическая нагрузка на сустав;
- плоскостопие — смещает центр тяжести и повышает нагрузку на суставы;
- проблемы с сосудами нижних конечностей, которые нарушают питание хрящевой ткани.

Среди причин нетрудоспособности у пациентов старше 50 лет ОА занимает 2-е место. Чаще и раньше поражается коленный сустав, так как является опорным, на который падает наибольшая осевая нагрузка [3].

Особой группой риска в отношении развития ОА коленных суставов являются спортсмены. Экстремальные физические нагрузки и высокий уровень травматизма способствуют более раннему развитию дегенеративно-дистрофических изменений в структурах коленного сустава. Лечение остеоартроза у действующих спортсменов и ветеранов спорта является чрезвычайно важной проблемой [5–7].

Как правило, используется комплексный подход в лечении ОА с применением различных немедикаментозных методов, фарма-

котерапии, а в некоторых случаях и хирургического вмешательства (артродез, артропластика).

В настоящее время существуют препараты замедленного действия, так называемые SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteo Arthritis), обладающие симптом-модифицирующим и, предположительно, структурно-модифицирующим действием на суставной хрящ. Типичным представителем данной группы препаратов является хондроитина сульфат. Изучение эффективности применения средств, относящихся к группе хондропротекторов, у больных с ОА коленных суставов представляет особый интерес как в ревматологической практике, так и в практике спортивной медицины [1, 8].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность, переносимость и безопасность применения Артрадола (хондроитина сульфата) у пациентов — ветеранов спорта с посттравматическим остеоартрозом коленных суставов.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе врачебно-спортивного диспансера ЦСКА (ФАУ МО РФ ЦСКА). В исследовании приняли участие 30 пациентов (7 мужчин и 23 женщины) с достоверным диагнозом ОА коленных суставов 1–3 рентгенологических стадиями по Kellgren-Lowrence. Средний возраст составил 56 ± 18 лет. Больные были разделены на две группы: первая группа — больные с 1–2 степенью ОА коленных суставов, вторая группа — больные с 3-й степенью ОА коленных суставов.

Критерии включения:

- подписанное пациентом информированное согласие;
- интенсивность боли в исследуемом суставе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

В дизайне исследования предусмотрено: 5 визитов — вступление в исследование — окончание курса лечения — окончание периода наблюдения соответственно, в каждом из визитов проводилось анкетирование пациентов.

Лечение проводили в соответствии с инструкцией по применению препарата: препарат вводился внутримышечно в дозе 0,1 г через день, с 4-й инъекции, при хорошей переносимости, доза увеличивалась до 0,2 г. Курс лечения — 30 инъекций. Период наблюдения после лечения составлял 90 дней.

Исследование проведено с соблюдением прав, предусмотренных ст. 7 Международной конвенции гражданских и политических прав, Федеральным законом 1998 года № 86-ФЗ «О лекарственных средствах», приказом Минздрава РФ 2003 года № 266 «Об утверждении правил клинической практики в РФ».

Статистический анализ проведен с использованием общепринятых методик.

¹ Контактная информация: Kapustin-natalya@yandex.ru

Таблица

Характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n = 13)	Группа 2 (n = 17)
Пол (м/ж)	9/4	14/3
Возраст	47 ± 9	62 ± 12
Суммарное значение шкалы по WOMAC	1106	1374

Примечание: n — число пациентов.

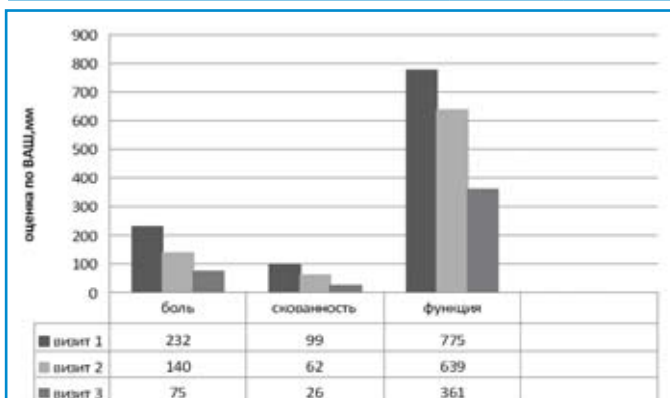


Рис. 1. Динамика индекса WOMAC у пациентов первой группы

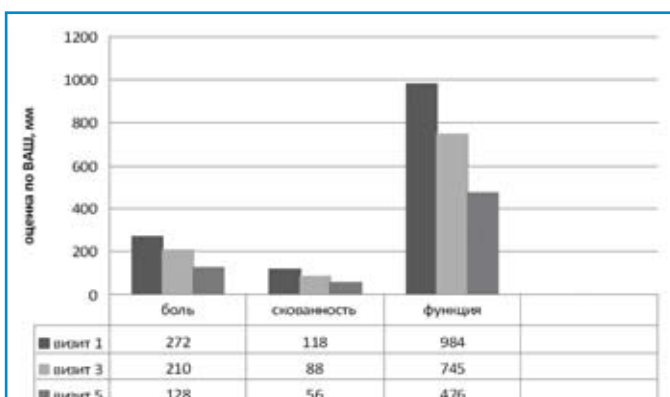


Рис. 2. Динамика индекса WOMAC у пациентов второй группы

Результаты исследования и их обсуждение

Демографические данные пациентов представлены в таблице.

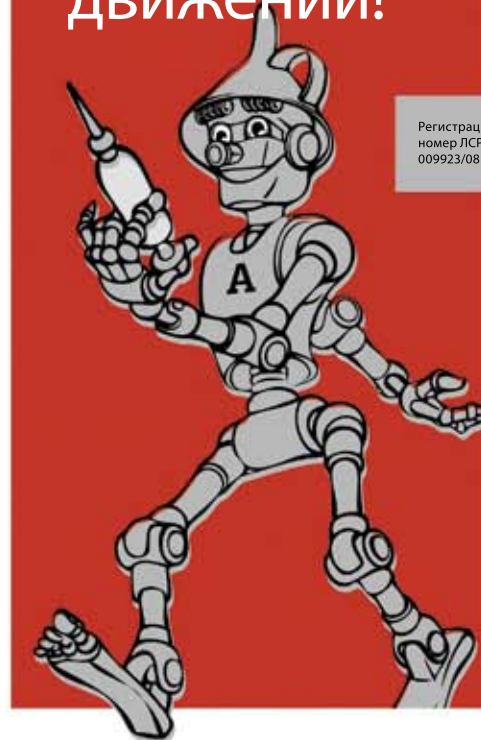
Все пациенты полностью завершили исследование.

Анализ показателей индекса WOMAC в исследуемых группах в динамике выявил следующие изменения: отмечено снижение показателей индекса по всем трем субшкалам к 60-му дню исследования (окончание лечения — визит 3) в первой группе — боль — с 232 ± 88 мм до 140 ± 61 мм, скованность — с 99 ± 23 мм до 62 ± 19 мм, функция — с 775 ± 224 мм до 639 ± 171 мм; во второй группе — боль с 272 ± 94 мм до 210 ± 59 мм, скованность — с 118 ± 28 мм до 88 ± 22 мм, функция — с 984 ± 243 мм до 745 ± 201 мм. Кроме того, отмечено дальнейшее снижение индекса WOMAC после курса лечения в периоде наблюдения (150-й день исследования — окончание периода наблюдения, рис. 1 и 2).

Нами была проведена оценка динамики суммарного индекса WOMAC в обеих исследуемых группах. В результате установлено, что наибольшее снижение его показателя произошло у пациентов первой исследуемой группы: к 60-му дню исследования на 42%, к 150-му дню исследования — на 67% (по отношению к исходному показателю), а во второй исследуемой группе на 24% и 48% соответственно.

Таким образом, сравнительный анализ динамики изменения суммарного индекса WOMAC выявил, что эффективность лечения Артрадолом

За свободу движений!



Регистрационный
номер ЛСР:
009923/08

АРТРАДОЛ®

- Снижает выраженность хронической боли при остеохондрозе.
- Снижает интенсивность болевого синдрома при остеохондрозе.
- Увеличивает длительность ремиссии.
- Замедляет прогресс дегенеративно-дистрофических изменений в хрящевой ткани.
- Улучшает положительную динамику неврологической симптоматики.
- Улучшает качество жизни.
- Имеет длительный срок годности — 3 года.



ООО «Инкамфарм» 127521 Россия, Москва
17-й проезд Марьиной рощи, 13, стр. 5
тел./факс: +7 495 690 4343 www.artradol.com

Реклама

КАЛЕНДАРЬ
СОБЫТИЙ

СЕНТЯБРЬ

МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ - 2013

XIV межрегиональная специализированная выставка
11–13 сентября, Волгоград, Дворец спорта профсоюзов
ВЦ «Царицынская ярмарка»
Тел.: (8442) 26-50-34, 23-44-88
E-mail: zarexpo@avtlg.ru, www.zarexpo.ru

МЕДИЦИНСКИЙ БИЗНЕС В РОССИИ

Конференция
18 сентября, Санкт-Петербург,
Sokos Hotel Olympia Garden, Батыйский пер. 3А
департамент бизнес-конференций газеты Ведомости
Тел.: (812) 325-6080
E-mail: conference@spb.imedia.ru, www.vedomosti.ru/events/1051

ДЕВЯТНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

30 сентября–2 октября, Москва
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА)
Тел.: +7 926 213-25-52
E-mail: fin.fin@ru.net, www.gastro.ru, www.liver.ru

ОКТАБРЬ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОСТЕОСИНТЕЗА В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ. ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТАЗА

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием
10–11 октября, Екатеринбург, ЦК «Урал», Студенческая, 3
RTE-Group Екатеринбург
Тел.: (343) 310-32-49/50, www.rte-expo.ru

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ 2013

XIV Ежегодная специализированная конференция и выставка
10–11 октября, Москва, пр. Мира, 150,
Конгресс-центр гостиницы «Космос»
ООО «Консэф»
Тел.: (495) 978-25-11; 978-89-34
E-mail: info@consef.ru, www.itm.consef.ru

ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2013

III Конгресс акушеров-гинекологов Урала, V Международная выставка
14–16 октября, Екатеринбург, ЦК «Урал»
RTE-Group Екатеринбург
Тел.: (343) 310-32-49/50, www.rte-expo.ru

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

III Московский Форум
16–18 октября, г. Москва, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru, www.infomedfarmdialog.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ЦЕНТРЫ. ИНВЕСТИЦИИ. ОБОРУДОВАНИЕ. ПЕРСОНАЛ

Международная конференция
17 октября, Санкт-Петербург, ВК «Ленэкспо»
Тел.: (950) 037 28 73
E-mail: pr@investa.spb.ru, www.pmfz.lenexpo.ru

III СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

17–19 октября, Ростов-на-Дону
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru, www.nc-i.ru

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

35-я межрегиональная специализированная выставка
23–25 октября, Воронеж
Торгово-промышленная палата Воронежской области
ООО «Выставочный Центр ВЕТА» ТПП ВО
Тел.: (473) 251-20-12, 277-48-36
E-mail: smi@veta.ru, www.veta.ru

II СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

24–25 октября, Нижний Новгород
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru, www.nc-i.ru

НОЯБРЬ

VIII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

20–22 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru, www.nc-i.ru

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

реклама

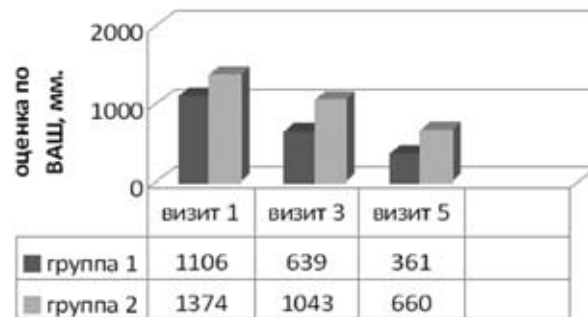


Рис. 3. Сравнительный анализ суммарного индекса WOMAC у пациентов обеих групп

выше в первой исследуемой группе больных, чем во второй, что отражено на рис. 3.

По опросу пациентов после окончания исследования выявлено, что большая из них — 72% (среднее значение по двум группам) оценивало эффективность Артрадола как «хорошо». Оценка «без изменений» — 2 больных второй группы.

В ходе исследования у одного пациента лечение осложнилось аллергическим дерматитом, симптомы которого были купированы десенсибилизирующими препаратами.

Выводы

1. На основании полученных в ходе исследования данных препарат Артрадол обладает высокой фармакологической активностью и терапевтической эффективностью в лечении остеоартроза коленного сустава.
2. Исследования подтвердили его симптом-модифицирующее действие, проявляющееся в уменьшении интенсивности боли, улучшении функции суставов. Также подтверждено его замедленное действие, проявляющееся в уменьшении интенсивности боли после окончания курса лечения.
3. По окончании курса лечения отмечено уменьшение интенсивности боли в течение всего времени наблюдения, что подтверждает длительное последствие препарата Артрадол.
4. При сравнительном анализе динамики индекса WOMAC установлена его большая эффективность при начальных стадиях ОА.

Таким образом, Артрадол является высокоэффективным препаратом и рекомендуется как спортивным врачам, так и врачам общей практики для лечения пациентов с посттравматическим остеоартрозом коленных суставов. ■

Литература

1. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и соавт. Перспективы комбинированной хондропротективной терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология. 2004, № 4, с. 77–79.
2. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования // Научно-практическая ревматология. 2009, № 1. С. 11–17.
3. Иониченко Н.Г., Карусинов П.С. и соавт. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2007, № 1, с. 69–75.
4. Топчий Н.В. Артрадол (хондроитин сульфат) — новое средство в лечении остеоартроза // РМЖ. Ревматология. 2013, № 4, с. 1–3.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. ак. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ОЛМА-Медиагрупп, 2007. С. 169–170.
6. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Bellamy N. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // J. Rheumatol. 1988, № 15. P. 1833–1840.
7. Shelbourne K.D. et al. Outcome of untreated traumatic articular cartilage defects of the knee: a natural history study // J Bone Joint Surg Am. 2003, № 85. P. 8–16.
8. Michael W.P. et al. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee // Dtsch. Arztebl. Int. 2010; № 107. P. 152–162.

Влияние комбинированного препарата (лизиноприл и гидрохлортиазид)

на состояние сосудистого русла у женщин с эстрогенодефицитом и артериальной гипертензией в позднем фертильном периоде

М. М. Хабибулина, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО УГМА МЗ РФ, Екатеринбург

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщины, поздний фертильный период, общая сонная артерия, функция эндотелия, жесткость сосудистой стенки.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных заболеваний, характеризующееся высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, нередко имеющих фатальные последствия. В настоящее время в Российской Федерации продолжается рост сердечно-сосудистой заболеваемости. В структуре общей смертности и инвалидизации населения более 50% приходится на долю болезней сердечно-сосудистой системы, что дает основания рассматривать сложившуюся ситуацию как угрожающую для национальной безопасности России (Чазов Е. И. и соавт., 2005).

Ряд исследований, проведенных в последние годы, подтвердили прогностическую ценность исследования жесткости артерий в разных когортах больных. Спектр сосудистых нарушений при АГ шире и включает в себя неатероматозную перестройку артерий, сопровождающуюся нарушением их демпфирующей функции с изменением постнагрузки левого желудочка (ЛЖ) и коронарной перфузии. В настоящее время рассматривается концепция о дисфункции эндотелия, регулирующего равновесие таких процессов, как поддержание тонуса и проницаемости сосудов, гемостаза и местного воспаления, в том числе и при АГ [1, 2]. По-видимому, эндотелиальная дисфункция, в совокупности с имеющимися факторами риска сердечно-сосудистой патологии, способствует ее развитию и прогрессированию. Кроме того, ряд исследователей полагают, что снижение функции эндотелия выступает в качестве предиктора неблагоприятного исхода кардиоваскулярной патологии [3–6]. Сердечно-сосудистые осложнения являются не только результатом различных взаимосвязанных процессов, именуемых атеросклерозом и артериосклерозом, эндотелиальной дисфункцией, но и, как показали многочисленные исследования, структурно-функциональной перестройкой отделов сердца, также способной ухудшить прогноз течения основного заболевания и повысить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [7–10]. Мужчины и женщины имеют много общих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем у женщин имеется дополнительный фактор риска — угасание функции яичников и развитие дефицита женских половых гормонов, прежде всего, эстрогенов, в постменопаузе [11–13]. Целым рядом исследований установлен факт увеличения частоты таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и АГ в этом периоде [14–18]. Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении сердечно-

сосудистой системы при ряде патологических состояний, исследования этих процессов у женщин, страдающих АГ в различные периоды их «гормональной» жизни, малочисленны и носят крайне фрагментарный и нередко противоречивый характер. Вместе с тем изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования женщин с АГ в периоде пременопаузы, с целью предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений в последующие периоды жизни женщины — менопаузе и постменопаузе.

Антигипертензивная терапия существенно снижает риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин [19, 20]. Однако большинство работ, касающихся проблем гипертонической болезни (ГБ) у женщин среднего и старшего возраста, охватывают в основном постменопаузальный период [21, 22], уделяя значительно меньше внимания доклимактерическому периоду. Крайне мало данных, позволяющих выработать стандарты в отношении диагностики и лечения ГБ у женщин в этом периоде. Имеющиеся в литературе сведения о течении АГ в перименопаузальном и постменопаузальном периодах не однозначны в вопросах взаимосвязи с уровнем половых гормонов крови, в то время как существует единое мнение об усилении проявлений АГ у женщин в этом возрасте.

В настоящее время в распоряжении врача имеется большое количество фармакологических средств, вызывающих при длительном лечении снижение показателей артериального давления (АД), обратное развитие гипертрофии ЛЖ, ишемии миокарда, эндотелиальной дисфункции периферических артерий [23–27]. Нам представляется обоснованной попытка применения препарата Ко-Диротон, оказывающего влияние на уровень АД, процесс ремоделирования сосудистого русла и левых камер сердца, дисфункцию эндотелия, в связи с чем улучшение состояния пациента под влиянием терапии рассматривается как компонент, способствующий регрессии АГ. Целью нашего исследования явилось изучение показателей структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с АГ в позднем фертильном периоде (ПФП) со сниженным уровнем эстрадиола и влияние Ко-Диротона на эти параметры.

Материалы и методы исследования

В исследование на условиях добровольного информированного согласия, в соответствии с принятыми этическими нормами были включены 112 женщин с АГ II стадии в ПФП (возраст 35–45 лет, сохранение ритма

Таблица 1

Динамика показателей САД и ДАД на фоне лечения Ко-Диротомом у женщин с АГ в позднем фертильном периоде

Показатель	Значение		
	Исходное	Через 6 мес	p
САД, мм рт. ст.	149,47 ± 7,91	123,74 ± 6,07	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	98,72 ± 5,87	85,45 ± 4,64	< 0,001

Таблица 2

Параметры структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с АГ в ПФП до и через 6 месяцев лечения Ко-Диротомом

Показатель	Значение		
	Больные АГ в ПФП до лечения (n = 112)	Больные АГ в ПФП после лечения (n = 112)	P ₁₋₂
Диаметр ОСА, мм	6,43 ± 0,2	5,62 ± 0,31	< 0,05
Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), мм	0,85 ± 0,3	0,64 ± 0,3	< 0,001
Скорость, кровотока, см/с	74,5 ± 8,7	77,3 ± 7,4	< 0,05
ИР	0,86 ± 0,02	0,70 ± 0,03	< 0,05
KP, 10 ⁻³ /кПа	30,4 ± 8,2	42,3 ± 8,7	< 0,001
ИЖ	7,9 ± 0,3	6,3 ± 0,3	< 0,001

Примечание: n — число пациентов.

и характера менструаций, снижение уровня эстрадиола (среднее значение 0,34 ± 0,04 пкг/мл) и повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови (среднее значение 17,84 ± 1,15 МЕ/мл), средний возраст 38,7 ± 3,3 года. Длительность заболевания АГ составила в среднем 3,8 ± 1,8 года. Средний уровень систолического артериального давления 148,37 ± 7,91 мм рт. ст. и средний уровень диастолического АД 98,2 ± 5,75 мм рт. ст. В исследование не вошли пациентки с ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), дислипидемией, сахарным диабетом, реноваскулярной патологией. У всех женщин собирался полный анамнез, проводилось обязательное обследование, включающее маммографию, УЗИ органов малого таза, взятие мазков, в том числе и на онкоцитологию. Контроль за состоянием больных, измерение АД по методу Короткова в положении сидя трижды, фиксируя в протоколе средние показания; частота сердечных сокращений (ЧСС) — аналогичным образом по пульсу и аускультативно (дополнительно женщины вели дневники по АД, в которых фиксировали значения АД и ЧСС утром и вечером), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) проводились до лечения, во время лечения и через 6 месяцев лечения.

Пациенткам отменялась предшествующая антигипертензивная терапия (только для пациенток, регулярно принимающих гипотензивные препараты). Через 3–5 дней «чистого фона» больные начинали лечение Ко-Диротомом (лизиноприл в дозе 10 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг в сутки однократно). За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД клиническому принимали снижение диастолического артериального давления (ДАД) клинического на 10% или на 10 мм рт. ст. и систолического артериального давления (САД) клинического на 15 мм рт. ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД клинического на фоне терапии считалось достижение уровня менее 140/90 мм рт. ст.

Для оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациенток с АГ в период пременопаузы в зависимости от статуса половых гормонов всем пациенткам, включенным в исследование, до и после лечения выполнялось дуплексное сканирование общих сонных артерий (ОСА) на аппарате «Acuson 128 XP/10» (фирма Acuson,

США). При сканировании ОСА измеряли толщину комплекса интима-медиа на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. АД на плечевой артерии (ПА) измеряли дважды по стандартной методике, в расчет принимали среднее САД и ДАД и пульсовое давление (ПД) по двум измерениям. В М-режиме с синхронной записью ЭКГ измеряли просвет ОСА в систолу и диастолу. Для сравнения между группами использовали среднее значение, равное половине суммы систолического и диастолического диаметров. Для оценки эластичности ОСА использовали коэффициент растяжимости (КР) и индекс жесткости (ИЖ). КР рассчитывали по формуле $KP = 2 \times \Delta D / \Delta P / D$ (10⁻³/кПа), где D — диаметр артерии, ΔD — изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла, ΔP — пульсовое артериальное давление. ИЖ рассчитывали по формуле $IЖ = \log (САД/ДАД) / (\Delta D / D)$, где D — диаметр артерии, ΔD — изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла. Из гемодинамических параметров внутрисосудистого кровотока анализировали максимальную систолическую скорость кровотока (см/с), индекс резистентности (ИР).

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения. Различия считались достоверными при p < 0,05.

Результаты

У всех пациенток с АГ в ПФП использование Ко-Диротона позволило получить хороший антигипертензивный эффект через 2 недели, который удерживался на протяжении 6 месяцев (p < 0,001) (табл. 1).

Сравнительный анализ параметров структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с АГ в ПФП до и после лечения представлен в табл. 2. При сравнительном анализе диаметра сонных артерий в исследуемой клинической группе до лечения наблюдалось расширение среднего диаметра сонных артерий у пациенток с АГ в ПФП (p < 0,05). Скорость кровотока в ОСА также оказалась достоверно ниже до лечения (p < 0,05). ИР оказался достоверно выше у пациенток с АГ до лечения (p < 0,001). Эластические свойства стенки сонной артерии улучшились после лечения, показатель ИЖ оказался достоверно ниже после лечения у пациенток с АГ в ПФП (p < 0,001). Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о положительном влиянии Ко-Диротона на улучшение эластичности стенки ОСА и снижении ее жесткости у пациенток с АГ в ПФП со сниженным уровнем эстрадиола.

Крупные артерии выполняют в организме две основные функции — транспортную и демпфирующую. Структурно-функциональные изменения стенки, возникающие при АГ, приводят к нарушению демпфирующей функции сосудов, способствуя увеличению пульсового давления и постнагрузки сердца [28]. Упругость сосудистой стенки определяется эластиновыми волокнами межклеточного матрикса, а прочность и жесткость — коллагеновыми [29, 30]. Повышение давления при АГ у женщин в ПФП с эстрогенодефицитом вызывает изменение соотношения волокон при росте общей концентрации в сосудистой стенке. В результате она становится жестче и для ее нормального функционирования требуется более высокое давление, чем прежде. Замыкается циклический процесс, потенцирующий дальнейшее прогрессирование заболевания. Согласно формуле Хагена–Пуазейля, небольшое увеличение радиуса сосуда приводит к значительному снижению кровотока, что подразумевает уменьшение скорости кровотока в ней, а небольшая скорость обеспечивает оптимальные условия доставки прокоагулянтных факторов к заинтересованному участку сосудистой стенки и способствует развитию межмолекулярного взаимодействия, агрегации и адгезии форменных элементов, таким образом, прогрессированию атеросклероза [8, 9, 31–33]. В настоящем исследовании наблюдалось расширение просвета ОСА до лечения и связанное с расширением просвета сосуда снижение скорости кровотока в сонных артериях прямолинейного хода,

без гемодинамически значимых стенозов у пациенток, страдающих АГ в ПФП с нарушением статуса половых гормонов, что свидетельствует о более выраженных структурно-функциональных изменениях стенки в виде более выраженного атеросклероза. Под влиянием Ко-Диротона наблюдалось улучшение эластичности стенки ОСА и снижение ее жесткости у пациенток с АГ в ПФП с измененным уровнем гормонов.

Изменение показателей эндотелиальной функции по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациенток с АГ в ПФП на фоне проводимой терапии

Согласно современным данным, одно из важнейших мест в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии занимает дисфункция эндотелия, регулирующая равновесие таких процессов, как поддержание тонуса и структуры сосудов, гемостаза, местного воспаления и проницаемости сосудистой стенки. Наличие поражения органов мишеней и, прежде всего, сосудистого русла с развитием атеросклероза позволяют предполагать снижение вазомоторной функции эндотелия у женщин с АГ в ПФП с измененным гормональным фоном.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, при проведении пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией для пациенток, страдающих АГ в ПФП, характерно увеличение показателей прироста диаметра плечевой артерии после 6-месячной терапии Ко-Диротомом. Процент дилатации плечевой артерии (ПА) оказался достоверно ниже до лечения ($p < 0,001$). При этом следует отметить, что у пациенток с АГ в ПФП и измененным гормональным статусом при проведении пробы реактивной гиперемии на фоне достоверного снижения вазомоторной функции эндотелия ПА, в каждом втором случае (в 49,1% случаев) выявлялся инерционный тип вазомоторной реакции, для которого характерно отсутствие реакции в течение 2 минут от начала пробы, что может свидетельствовать о доклинических (начальных) признаках атеросклероза. После 6-месячного лечения Ко-Диротомом инерционный тип вазомоторной реакции выявлялся лишь в каждом четвертом случае (24,7%).

Кроме того, при оценке внутрисосудовых диаметров эластического и мышечного типов выявлено, что у пациенток с АГ в ПФП сонная артерия расширена относительно размера ПА ($p < 0,001$). Складывается впечатление, что артерии с преобладанием эластичных структур подвержены воздействию гемодинамических факторов в большей степени, чем артерии с гладкомышечным и коллагеновыми волокнами, а выявленная тесная прямая корреляционная связь между уровнем САД и увеличением диаметра просвета ОСА у пациенток с АГ и гипозестрогенной ($r = 0,56$; $p = 0,001$) может свидетельствовать о том, что ведущее место в расширении ОСА как признака ремоделирования и доклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки занимает уровень САД, по-видимому, обусловленный более выраженной вариабельностью этого показателя на фоне нарушенного гормонального фона. Выявленная обратная корреляционная связь между напряжением сдвига на эндотелии общих сонных артерий и толщиной комплекса интима-медиа у женщин с АГ в ПФП со сниженным уровнем эстрадиола до лечения ($r = -0,74$; $p = 0,0001$), а также диаметром ОСА в данной клинической группе ($r = -0,58$; $p = 0,0001$) может свидетельствовать о том, что расширение просвета снижает напряжение сдвига на эндотелии, что может путем влияния на механизмы выработки оксида азота стимулировать констрикцию мышечных клеток медиа, увеличение тонуса и толщины сосудистой стенки. Кроме того, у пациенток с АГ в позднем фертильном периоде и дефицитом эстрадиола наблюдался низкий дилатирующий ответ эндотелия при пробе с реактивной гиперемией, что, по-видимому, связано с более глубокими органическими изменениями в гладких мышечных клетках сосудистой стенки. Это может быть связано с увеличением массы гладкомышечных клеток на фоне дефицита эстрогенов, что увеличивает степень вазоконстрикции в ответ на нейrogормоны, приводит к повы-

Таблица 3

Изменение диаметра плечевой артерии в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией у женщин с АГ в ПФП до и через 6 месяцев лечения Ко-Диротомом

Показатель	Значение		
	Больные АГ в ПФП до лечения (n = 112)	Больные АГ в ПФП после лечения (n = 112)	p ₁₋₂
Диаметр ОСА, мм	6,43 ± 0,2	5,62 ± 0,31	< 0,05
Дилатация ПА, %	5,8 ± 0,5	8,7 ± 1,8	< 0,001

Примечание: n — число пациенток.

шению периферического сосудистого сопротивления и способствует стабилизации и усугублению АГ [13]. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание, механическое повреждение избыточным давлением крови запускают процесс апоптоза эндотелиальных клеток и предрасполагают сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза [1, 7, 28]. Кроме того, при прогрессирующем снижении уровня эстрадиола возрастает уровень фибриногена, для которого характерно увеличение вязкости крови, гиперкоагуляция, увеличение агрегации тромбоцитов и повреждение эритроцитов [9], что также влияет на состояние сосудистого русла и способствует усугублению атеросклеротических изменений сосудистой стенки.

Наличие поражения органов-мишеней и, прежде всего, сосудистого русла с развитием атеросклероза, проявления которого были обнаружены нами у женщин с АГ в ПФП, позволяют предполагать снижение вазомоторной функции эндотелия у пациенток с АГ с измененным статусом половых гормонов. Согласно современным данным, одно из важнейших мест в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии занимает дисфункция эндотелия, регулирующая равновесие таких процессов, как поддержание тонуса и структуры сосудов, гемостаза, местного воспаления и проницаемости сосудистой стенки.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) способны улучшать функцию эндотелия и тормозить атерогенез. Клиническое исследование TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) подтвердило данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у иАПФ эндотелиймодулирующих и антиатеросклеротических свойств. При эндотелиальной дисфункции у женщин с АГ в ПФП ремоделирование сосудистой стенки может наступить из-за дефицита эстрогенов, который оказывает отрицательное влияние на сосудистую стенку, к тому же эндотелий сосуда постоянно испытывает нагрузку давлением и повреждается из-за высокого АД, и NO, который эндотелий секретирует для расширения просвета сосудов, не выделяется в нужном количестве (развивается дефицит NO), увеличивается жесткость сосуда, теряется эластичность, вазодилатация снижается, снижается доставка кислорода, может развиваться ишемия.

Таким образом, при проведении обследования женщин с АГ в ПФП необходимо учитывать нарушение статуса половых гормонов как самостоятельного фактора риска прогрессирования АГ. Женщин с АГ в ПФП, имеющих нарушение баланса половых гормонов, необходимо выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения. Характерное для этих пациенток быстрое прогрессирование ремоделирования сосудистой стенки с развитием атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, а также сочетание таких независимых факторов, как высокие цифры АД, дисбаланс половых гормонов, определяющих переход адаптивного ремоделирования в дезадаптивный с развитием нарушений гемодинамики и развитие ХСН, требует привлечения к наблюдению не только кардиолога, но и гинеколога-эндокринолога для определения тактики ведения данной категории. Нами отмечено улучшение функции эндотелия и растяжимости плечевой артерии на фоне длительной терапии Ко-Диротомом у женщин с АГ в ПФП с дисгормонозом. Представленные в статье данные важны для практического врача, так как позволяют

прогнозировать течение АГ, изменения в структурно-функциональном состоянии сосудистого русла в данный и следующий периоды жизни женщины — период менопаузы и постменопаузы.

Выводы

1. Ко-Диротон является высокоэффективным средством лечения АГ. У всех пациенток с АГ в ПФП использование этого препарата позволило получить хороший антигипертензивный эффект.
2. При углубленном дуплексном сканировании ОСА установлено, что у пациенток с АГ в ПФП с дефицитом эстрадиола имеет место расширение просвета ОСА, снижение скорости кровотока в сонных артериях прямолинейного хода, без гемодинамически значимых стенозов, что свидетельствует о выраженных структурно-функциональных изменениях сосудистой стенки в виде артериосклероза.
3. У пациенток с АГ в позднем фертильном периоде и нарушенным гормональным фоном при проведении пробы с реактивной гиперемией на фоне достоверного снижения вазомоторной функции эндотелия практически в каждом втором случае (49,1% случаев) выявляется инерционный тип вазомоторной реакции, что свидетельствует о существенной роли дисгормоноза в прогрессировании АГ и, прежде всего, за счет увеличения жесткости сосудистой стенки и развития эндотелиальной дисфункции.
4. Ко-Диротон улучшает структурно-функциональные изменения сосудистой стенки ОСА, положительно влияет на функцию эндотелия, снижает жесткость сосудистой стенки артерий. ■

Литература

1. Козлова М.В. Особенности нарушений микроциркуляции у женщин постменопаузального периода с артериальной гипертензией: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2008. 20 с.
2. Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Пиляева Н.Г. и др. Состояние сосудов у женщин перименопаузального периода / Материалы конгресса Чил. С. 23–27.
3. Баталова А.А., Хомаева Я.Б., Берг М.Д. Этапность нарушения эндотелиальной функции при развитии гипертонической болезни и атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. нац. конгр. кардиологов. 2008. № 7 (6). С. 44: Прил. 1.
4. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. 1997. № 7. С. 41–46.
5. Нелидова А.В., Бунова С.С., Остапенко В.А. Диагностические особенности раннего выявления дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. 2008. № 7 (6). С. 262–263: прил. 1.
6. Lusher T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists. Therapeutic concentrations for novel class of cardiovascular drugs // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 2324–2332.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Российские рекомендации, IV пересмотр. М., 2009. С. 20–22.
8. Кудряшова О.Ю., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы // Кардиология. 1998. № 4. С. 51–58.
9. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиология. 2002. № 7. С. 36–40.
10. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // N Engl J Med. 1990. Vol. 323. P. 22–27.
11. Руководство по климактерию / Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 685. 62 с.
12. Шардин, С.А., Барац С.С., Бенедиктов И.И. Сердечно-сосудистая патология у женщин. Изд-во Уральского университета, 1997. С. 187.
13. Mendelsohn M.E., Karas R. The protective effects of estrogen on cardiovascular system // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 1801–1811.
14. Кательническая Л.И., Хаишева Л.А. Гендерные особенности клинического течения больных с гипертонической болезнью: фокус на сосуды // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. 2008. № 7 (6). С. 173: прил. 1.
15. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы // Сердце. 2005. № 6. С. 276–279.
16. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему // Consilium medicum. 2002. Экстравыпуск. С. 3–6.
17. Mendelsohn M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 9. P. 3–6.
18. Pechere-Bertschi A., Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation // Am J Hypertens. 2004. № 17. P. 994–10–01.
19. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности лизиноприла при АГ под контролем суточного мониторирования АД // Проблемы женского здоровья. 2007. № 1. Т. 2. С. 1–8.
20. Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза // Сердце. 2002. № 4. С. 192–194.
21. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. АГ у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: ООО «МИА», 2002; 448.
22. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с систоло-диастолической АГ // Лечебное дело. 2007. № 2. С. 2–7.
23. Постникова С.Л. и АПФ в кардиологической практике // Русский мед. журнал. 2004. № 12 (7). С. 496–500.
24. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф., Щукина Е.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на гипертрофию левого желудочка сердца у больных артериальными гипертензиями // Тер. арх. 1995. № 8. С. 65–67.
25. Майчук Е.Ю., Юреньева С.В., Воеводина И.В. и др. Использование лизиноприла для лечения АГ у женщин после овариэктомии при климактерическом синдроме/Человек и лекарство: тезисы докладов X Российского национального конгресса. М., 2003. С. 256.
26. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2002. 86 с.
27. Татаренко О.К., Носенко Е.М., Алехин М.Н. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента моксиприла на центральную и периферическую гемодинамику у женщин с умеренной АГ в период менопаузы // Кардиология. 1999. Т. 39, № 1. С. 48–53.
28. Ишманова А.Р., Закирова А.Н., Карамова И.М. и др. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и липидные сдвиги у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. 2008. № 7 (6). С. 158–159: прил. 1.
29. Осипова Е.В., Мельникова Л.В., Бартош Л.Ф. Эластические свойства стенки общих сонных артерий при артериальной гипертензии в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. 2008. № 7 (6). С. 273–274: прил. 1.
30. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Дзизинский А.А. и др. Оценка взаимосвязей параметров морфофункционального состояния общей сонной артерии при различных вариантах артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос. национ. конгр. кардиологов. 2008. № 7 (6). С. 303: прил. 1.
31. Рабинович Р.М. Анализ факторов, влияющих на состояние кровотока в бассейне внутренней сонной артерии при артериальной гипертензии // Терапевтический архив. 2008. Т. 80. № 9. С. 18–21.
32. Рябинов А.Н., Малютин С.К., Иванов С.В. Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний / Материалы конгресса Чил. 2007. М., 2007. С. 11–14.
33. Хомаева Я.Б., Сыромятникова Т.Н., Гюловской Б.В. и др. Состояние интима-медианного комплекса артерий разного типа в зависимости от уровня артериального давления // Материалы XI Всероссийского научно-образовательного форума. Кардиология. М., 2009. С. 304–305.



КО-ДИРОТОН®

лизиноприл+гидрохлоротиазид

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

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии, Москва	Терапевты	11.09–22.10	1,5 мес
Поражение почек в практике терапевта	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.09–03.10	1 мес
Неотложная кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.09–28.10	2 мес
Актуальные вопросы пульмонологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.09–28.10	2 мес
Общая врачебная практика	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи общей практики	06.09–31.10	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Терапевты участковые	06.09–31.10	2 мес
Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.09–14.10	1,5 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	03.09–28.10	2 мес
Ожирение	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.09–23.09	0,5 мес
Пульмонология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра детских болезней лечебного факультета, Москва	Педиатры, терапевты, фтизиатры, врачи общей врачебной практики	03.09–24.12	3 мес
Гастроэнтерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Москва	Терапевты, педиатры, врачи общей врачебной практики	02.09–09.12	2,5 мес
Кардиология	МГМСУ, клинической терапии № 1 ФПДО, Москва	Терапевты, врачи общей практики	16.09–23.12	3,5 мес
Фармакотерапия социально значимых заболеваний	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.09–31.10	2 мес
Неврогенные головные боли и болевые синдромы лица	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Неврологи, врачи лечебных специальностей	05.09–02.10	1 мес
Вопросы терапии	МГМСУ, кафедра терапии № 1 ФПДО, Москва	Участковые врачи, терапевты	16.09–11.11	2 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, педиатрии и школьной медицины ФУВ, Москва	Педиатры	02.09–11.10	1 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФУВ, Москва	Педиатры	09.09–01.11	2 мес
Психиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра психиатрии ФУВ, Москва	При стаже работы по специальности «Психиатрия» 5 и более лет	09.09–27.12	3,5 мес
Психиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра психиатрии ФУВ, Москва	Психиатры	09.09–01.11	2 мес
Аллергология и иммунология (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра пульмонологии ФУВ, Москва	Аллергологи	09.09–18.10	1,5 мес
Пульмонология (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра пульмонологии ФУВ, Москва	Пульмонологи, терапевты, аллергологи, фтизиатры	09.09–18.10	1 мес
Клиническая фармакология (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра клинической фармакологии ЛФ, Москва	Клинические фармакологи	09.09–01.11	1 мес
Акушерство и гинекология (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии ПФ, Москва	Акушеры-гинекологи	09.09–18.10	1 мес
Акушерство и гинекология	РМАПО, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	16.09– 12.10	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра детских инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты, педиатры, врачи общей практики, врачи СМП детских ЛПУ	09.09–05.10	1 мес
Лечение нервно-психических расстройств у детей	РМАПО, кафедра детской психиатрии и психотерапии, Москва	Психиатры, неврологи детских ЛПУ	03.09–30.09	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии детского возраста, Москва	Неврологи, педиатры детских больниц	09.09–05.10	1 мес
Детская эндокринология	РМАПО, кафедра детской эндокринологии, Москва	Детские эндокринологи ЛПУ	09.09–05.10	1 мес

ОСЕНЬЮ 2013

НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ

БОЛЬШЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ИЗ ХОРОШЕЙ КОМПАНИИ



ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ ХИМАЛАЙЯ ДРАГ КО
ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ПРЕПАРАТОВ: ЦИСТОН, ЛИВ.52, СПЕМАН

АЮРСЛИМ

БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНАЯ
ДОБАВКА К ПИЩЕ

ЛЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ
СУСТАВОВ

ДИАРЕКС ХИМАЛАЙЯ

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЛЕЧЕНИЕ
РИНОСИНУСИТА И
ТОНЗИЛОФАРИНГИТА

ПАЙЛЕКС ГЕМ

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

БАД ДЛЯ КОНТРОЛЯ
МАССЫ ТЕЛА

РУМАЛАЙЯ

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ПРОТИВОДИАРЕЙНЫЙ
ПРЕПАРАТ

СЕПТИЛИН ПЛЮС

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРОЯ

СПЕМАН

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЦИСТОН

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЛИВ.52

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

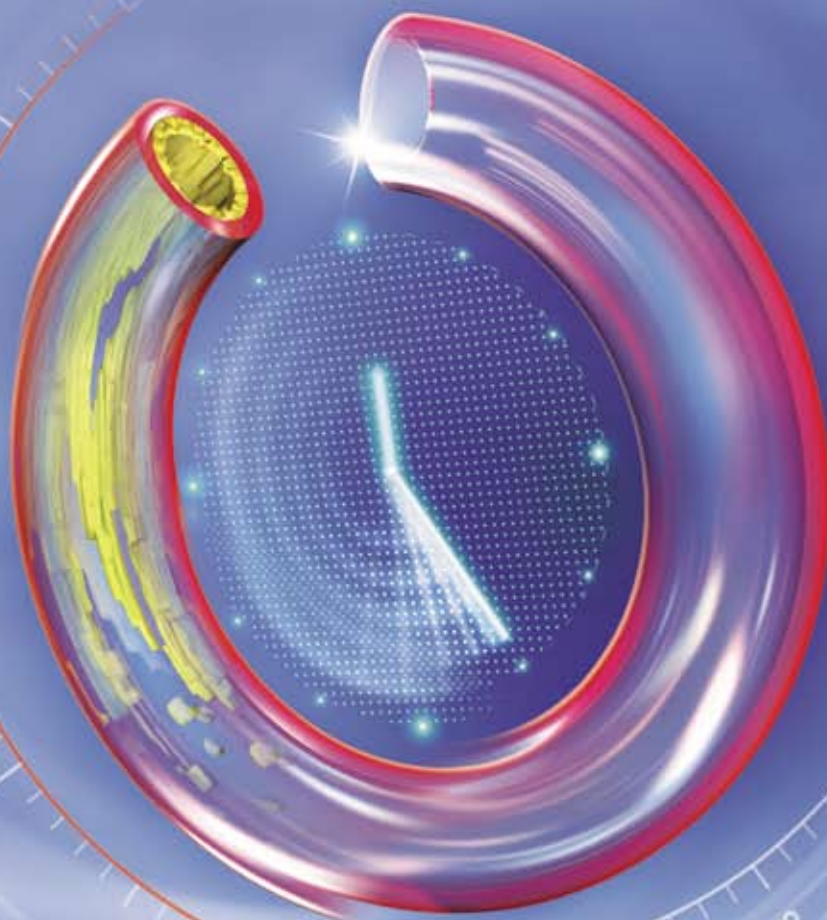
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР ЗАО „ТРАНСАТЛАНТИК ИНТЕРНЕЙШНЛ“, РЕКЛАМА
РУ №ЛП-000369, РУ №ЛП-000400, ВУ.70.07.01.003.E.09504.09.11, РУ №ЛП 001182, РУ №ЛП 001295, РУ №014783/01, РУ №008949, РУ №011523/02.

Статин
последнего поколения
стал доступен!

МЕРТЕНИЛ®

РОЗУВАСТАТИН



- Быстрая коррекция уровня липидов¹
- Доказанная эффективность²⁻⁶
- Терапевтическая эквивалентность⁷

**Верни чистоту
сосудам!**



ГЕДЕОН РИХТЕР

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Мертенил®. 2. Cardiologia Hungarica 2012; 42: 61-7. 3. Consilium Medicum 2011; 13 (5): 4-8. 4. Врач 2012; 9: 7-10. 5. Врач 2012; 12: 61-5. 6. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2012; 4(5): 36-41. 7. Медицинские новости 2013; 3: 51-6