

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 4 2014

Симпозиум



АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- Ожирение и астма
- Аллергические риниты
- Реакции на алкоголь
- Хроническая крапивница

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Остеоартроз
- Нарушения минеральной плотности кости
- Гипермобильность суставов
- Гастроинтестинальный риск при приеме НПВС

Страничка педиатра

- Легочная артериальная гипертензия

Актуальная тема

- Боль в спине • Лечение геморроя
- Прокинетики • Хронические заболевания вен
- Антихеликобактерная терапия • Использование АСК • Преждевременные роды

Клиническая фармакология

- Современные макролиды
- Препараты магния

Клинические исследования

- Гонартроз • Атопический дерматит и диетотерапия • Интерфероно- и иммуномодулирующая терапия

ISSN 1560-5175



Загрузите в App Store



Загрузите в Google play



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479



КАРДИОМАГНИЛ®

Дарим вам время

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

Подавляет агрегацию тромбоцитов с высокой степенью эффективности

Гидроксид магния, входящий в состав препарата, защищает слизистую желудка ²

Оптимальные кардиологические дозировки 75-150 мг, рекомендуемые отечественными и зарубежными кардиологами ^{3,4}

При необходимости таблетку можно разделить пополам ⁵

1. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. Клиническая фармакология и терапия. 2004;3:1-4

2. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. Сердце. 2013;3:141-144

3. Рекомендации РМОАГ и ВНОК по лечению АГ (четвертый пересмотр), 2013

4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-2953

5. Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил. Торговое название препарата: Кардиомагнил. МНН или группировочное название: Ацетилсалициловая кислота + Mg-гидроксид. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. Профилактика тромбозов после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия. Противопоказания: Повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечениям; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом; детский возраст, лет. Способ применения и дозы: Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска: 1 таблетка Кардиомагнила, содержащая АСК в дозе 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила, содержащей АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов: профилактика тромбозов после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия, содержащая АСК в дозе 75 - 150 мг 1 раз в сутки. Побочное действие: крапивница, отек Квинке, тошнота, изжога, рвота, бронхоспазм, повышенная кровоточивость, головная боль, боли в животе. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью: При подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенильной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Текда Фармасьюткалс»: 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: март 2014 г.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ

МИРОВОЕ ОТКРЫТИЕ В БОРЬБЕ С ОСТЕОПОРОЗОМ, АРТРИТАМИ, АРТРОЗАМИ И ПЕРЕЛОМАМИ

Впервые изобретение из Пензы выдвинуто экспертами РОСПАТЕНТА на номинацию «100 лучших изобретений РОССИИ». Автор изобретения (соединение тритиевого расплода и цитрата кальция) – д.м.н., профессор Струков В. И. – фактически ввел новый качественный критерий в борьбе с остеопорозом по закрытию полостных образований. Была разработана целая группа препаратов, способствующая поддержанию функции остеобластов, которые ускоряют скорость сращения разрушенной кости после переломов, а также заполняют полостные образования в костях.

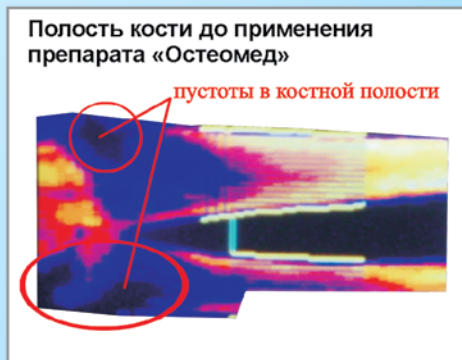
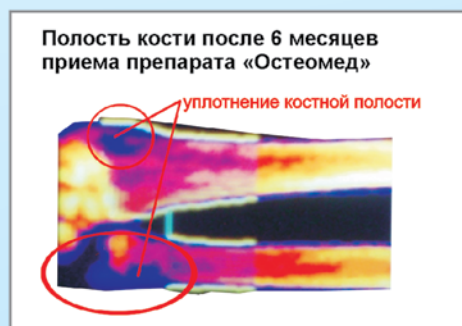
Мы связали развитие остеопороза с падением уровня андрогенов и главного мужского гормона – тестостерона. Тестостерон – один из немногих гормонов, который обладает анаболическим действием, являясь катализатором процессов построения клетки кости.

Остеопорозу чаще всего подвержена трабекулярная кость. Эта кость подвергается остеопорозу неравномерно – образуются полости. После приема других препаратов повышается плотность костной ткани, как таковой. Полости же в трабекулярной кости остаются практически без изменений. «Остеомед» же отличается тем, что после его курсового приема заполняются именно полости в костях.

«Остеомед» был неоднократно отмечен высокими наградами:

- На конкурсе «Золотой Меркурий» в номинации «Лучшее малое предприятие в инновационной деятельности» победу одержало предприятие ООО «Парафарм», производящее препарат «Остеомед».
- На всероссийском форуме «Бизнес-Успех-2012» в номинации «Лучший инновационный проект» победителем так же стал «Остеомед».
- По итогам конкурса «100 лучших изобретений России» нашему изобретению – Остеомеду – присвоен статус «Перспективного изобретения» (Сборник приоритетных направлений развития науки и технологий и перспективных изобретений, выпуск №1 за 2013 г.).
- Проект «ОСТЕОМЕД» по результатам презентации на «Russian startup tour – 2014» приглашен на финалы конкурсов «Зворыкинская премия-2015» и «STARTUP VILLAGE 2014» в Сколково.

Высокие награды стали признанием лучшей инновационной разработки России.



Снимок на аппарате ДТХ-100



Russian
Startup
Tour
Road Show



СРП № RU.77.99.11.003.E.004629.12.10 от 30.12.2010 г.
СРП № RU.77.99.11.003.E.000203.01.13 от 16.01.2013 г.
СРП № RU.77.99.11.003.E.000202.01.13 от 16.01.2013 г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Medical Journal Лечащий Врач

№4 апрель 2014

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

© 2014 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 № 365

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

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Номер журнала, который вы держите в руках, был подготовлен специально к очередному конгрессу «Человек и лекарство», который из года в год собирает врачей самых разных специальностей. Как и на конгрессе, в журнале «Лечащий Врач» освещается широкий спектр тем, интересных для практикующих врачей — терапевтов, педиатров, гинекологов, неврологов, эндокринологов и многих других. Одним из ведущих направлений апрельского выпуска стала «Аллергология/Иммунология». Это чрезвычайно востребованное направление, приковывающее к себе пристальное внимание медиков во всем мире, недаром большинство Нобелевский премий в области медицины в последние годы были присуждены именно за работы по иммунологии.

Для всех участников конгресса «Человек и лекарство» напоминаю, что мы вас ждем на нашем стенде, который будет работать в своем обычном месте — это анфилада первого этажа первого корпуса. На стенде можно будет приобрести свежие выпуски журнала и оформить подписку.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Апрель 2014, № 4

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Коллоквиум

Colloquium



Страничка педиатра

Pediatrician's page

Актуальная тема

Topical theme

Достижения, события, факты	6
Achievements, developments, facts	6
Ожирение и бронхиальная астма (часть 1)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова	8
Obesity and bronchial asthma (part 1)/ N. G. Astafieva, I. V. Gamova, E. K. Udovichenko, I. A. Perfilova	8
Лечение аллергических ринитов: роль антигистаминных препаратов/ М. Н. Снегоцкая, Н. А. Геппе, И. А. Дронов, М. Д. Шахназарова, М. В. Пенкина	13
Treatment of allergic rhinitis: the role of topical antihistamine/ M. N. Snegotskaya, N. A. Geppe, I. A. Dronov, M. D. Shakhnazarova, M. V. Penkina	13
Особенности реакций на алкоголь/ Д. Ш. Мачарадзе	18
Characteristics of adverse reactions to alcohol/ D. Sh. Macharadze	18
Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы/ П. В. Колхир, Н. Г. Кочергин, О. А. Косоухова	25
Antihistaminic preparations in recurrent urticaria treatment: literature survey/ P. V. Kolkhir, N. G. Kochergin, O. A. Kosoukhova	25
Под стекло	32
Under the glass	32
Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов: клиничко-генеалогический анализ, риск возникновения и тяжесть течения/ И. А. Викторова, Н. В. Коншу, Д. С. Киселева	34
Osteoarthritis in patients with family hypermobility of the joints: clinico-genealogical analysis, risk of occurrence and the severity of the disease course/ I. A. Victorova, N. V. Konshu, D. S. Kiseleva	34
Профилактика нарушений минеральной плотности кости у подростков с дисплазией соединительной ткани/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева	38
Prophylaxis of abnormality of bone mineral density with teenagers with conjunctive tissue dysplasia/ M. I. Shupina, G. I. Nechaeva	38
Синдром гипермобильности суставов: диагностика и лечение пациентов в амбулаторной практике/ И. А. Викторова, Д. С. Киселева, Г. М. Кульняязова	42
Joint hypermobility syndrome: diagnosis and treatment in outpatient practice/ I. A. Victorova, D. S. Kiseleva, G. M. Kulniyazova	42
Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных средств/ Т. Л. Лапина	47
The ways of gastrointestinal risk reduction in nonsteroidal antiinflammatory drug treatment/ T. L. Lapina	47
Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей (часть 1)/ Л. И. Агапитов	50
Diagnostics and treatment of childish pulmonary arterial hypertension (part 1)/ L. I. Agapitov	50
Боль в спине: базисная и дифференцированная терапия/ Е. Е. Васенина, О. С. Левин	54
Low back pain: basic and differentiated therapy/ E. E. Vasenina, O. S. Levin	54

Использование препарата растительного происхождения в лечении больных проктологического профиля/ А. Ю. Титов, М. В. Абрицова	59
Application of vegetable preparation in proctologic patients treatment/ A. Yu. Titov, M. V. Abritsova	59
Прокинетики сегодня: между Сциллой и Харибдой/ С. Ю. Сереброва, М. В. Журавлёва, И. С. Липатова, И. С. Тёмная.	62
Prokinetic drugs today: between Scylla and Charybdis/ S. Yu. Serebrova, M. V. Zhuravleva, I. S. Lipatova, I. S. Temnaya.	62
Консервативные методы лечения и профилактики хронических заболеваний вен нижних конечностей/ В. Ю. Богачёв.	67
Conservative treatment and prophylaxis of lower extremities veins chronic diseases/ V. Yu. Bogachev	67
Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии/ И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев.	73
Modern approaches to antihelicobacter therapy optimization/ I. V. Maev, Yu. A. Kucheryavyy, D. N. Andreev	73
Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений/ Л. О. Минущкина	80
Safety problems in using of acetilsalicylic acid for prevention of cardiovascular complications/ L. O. Minushkina	80
Современные возможности преиндукции преждевременных родов в сроке беременности 34–36 недель при преждевременном разрыве плодных оболочек/ В. А. Новикова	84
Today possibilities of pre-induction of premature labor in duration of 34-26 weeks in case of preterm rupture of membranes/ V. A. Novikova	84
Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций/ Р. С. Козлов, Т. И. Гарашенко, Н. А. Геппе, М. А. Гомберг, В. Н. Зимина, Е. П. Карпова, Т. Л. Лапина, А. Ю. Овчинников, С. В. Рязанцев, В. М. Свистушкин, А. И. Синопальников.	90
Role and place of modern macrolides in bacterial infections treatment/ R. S. Kozlov, T. I. Garashhenko, N. A. Geppe, M. A. Gomberg, V. N. Zimina, E. P. Karpova, T. L. Lapina, A. Yu. Ovchinnikov, S. V. Ryazancev, V. M. Svistushkin, A. I. Sinopal'nikov	90
Препараты магния в кардиологической практике/ Т. Е. Морозова, О. С. Дурнецова	95
Magnesium medications in cardiological practice/ T. Ye. Morozova, O. S. Durnetsova	95
Клиническая эффективность и фармакоэкономическое обоснование применения эторикоксиба в лечении суставного синдрома у больных гонартрозом/ Л. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова, Е. С. Симакова, Б. В. Заводовский	100
Clinical efficacy and pharmacoeconomic analysis for applying etoricoxib in treatment of joint syndrom in gonarthrosis/ L. E. Sivordova, J. V. Polyakova, E. S. Simakova, B. V. Zavodovsky.	100
Оценка нутритивного статуса у больных с atopическим дерматитом на фоне применения диетотерапии/ С. Н. Денисова, М. Ю. Белицкая, Т. Б. Сенцова, Л. И. Ильенко	104
Evaluation of nutritional status of patients with atopic dermatitis against the background of diet therapy/ S. N. Denisova, M. Yu. Belitskaya, T. B. Sentsova, L. I. Iliencko	104
Новые подходы к проведению интерфероно- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями/ И. В. Нестерова, С. В. Ковалёва, Е. И. Клещенко, Н. В. Колесникова, Г. А. Чудилова, Л. В. Ломтатидзе, О. Н. Шинкарева, В. В. Малиновская, Е. Н. Выжлова	107
New approaches to the conduct of interferon-immunomodulating therapy in immunocompromised children with recurrent acute respiratory viral infections associated with herpes viral infections/ I. V. Nesterova, S. V. Kovaleva, E. I. Kleshchenko, G. A. Chudilova, L. V. Lomtatidze, O. N. Shinkareva, V. V. Malinovskaya, E. N. Vyzhlova.	107
Последипломное образование.	112
Postgraduate education.	112

Клиническая фармакология Clinical pharmacology

Клинические исследования Clinical trials

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов/ A. A. Baranov**, 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/ N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев/ V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов/ I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь/ I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина/ N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova**, 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/ E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг/ G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник/ V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков/ G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

- М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер/ S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина/ G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе/ N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова/ E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин/ Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан/ M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик/ G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров/ M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов/ A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

Не забудь выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

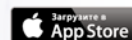
Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

Мобильная версия



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 04

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,

ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция

Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 04

(наименование платежа)

Форма № ПД-4

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,

ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.

Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.

Цены действительны до 30 ноября 2014 г.

16+

Реклама

Председатель Совета Федерации Валентина Матвиенко провела выездное заседание Совета по делам инвалидов при Председателе СФ

Тема заседания — «Развитие физкультурно-досуговой работы с инвалидами по месту жительства». Обсуждены актуальные вопросы реабилитации инвалидов и создания доступной среды для жизнедеятельности людей с ограниченными возможностями.

В заседании приняли участие председатель Комитета СФ по социальной политике Валерий Рязанский, члены Совета Федерации и депутаты Государственной Думы, руководители субъектов РФ, члены Совета по делам инвалидов, представители государственных органов власти, ведущие научные эксперты, представители общественных организаций.

Мероприятие открыло Международную специализированную выставку «Реабилитация. Доступная среда 2014», в рамках которой состоялись конференции, круглые столы и семинары и торжественные мероприятия по чествованию победителей XI Паралимпийских игр в Сочи.

В России прошла масштабная акция по проверке уровня свертываемости крови — «День МНО»

28 марта 2014 года в 15 регионах РФ состоялась Всероссийская социальная акция «День МНО». В этот день по всей стране была организована бесплатная диагностика населения для определения международного нормализованного отношения (МНО) — жизненно важного показателя свертываемости крови, который необходимо регулярно измерять пациентам, принимающим специальные препараты — антикоагулянты.

Регулярный контроль над свертываемостью крови с помощью МНО — важная социальная проблема, так как повышенная свертываемость крови провоцирует образование тромбов, которые могут привести к тяжелым, часто необратимым осложнениям и даже гибели больного. Тромбы в сосудах являются одним из основных факторов развития ишемии сердечной мышцы, а также инфарктов и инсультов. Эти заболевания находятся, по статистике Всемирной организации здравоохранения, в тройке лидеров среди различных причин смерти в мире.

В России доля смертности от болезней свертываемости крови в последние годы составляет 55–56%, тогда как в США — 36,3%, в Великобритании, Германии, Нидерландах — около 30%. Чтобы снизить риск развития сосудистых катастроф и острых кровотечений, необходимо периодически контролировать состояние свертывающей системы крови. Пациентам, которые принимают пролонгированную терапию непрямыми антикоагулянтами, важно делать это постоянно, так как свертываемость крови может меняться в зависимости от разных обстоятельств — например, от назначения или прекращения приема лекарств или особенностей питания.

В настоящий момент в нашей стране пролонгированную терапию непрямыми антикоагулянтами принимает более 1,5 млн человек. Однако далеко не все из них понимают важность регулярного контроля МНО или имеют возможность проверять его уровень с нужной периодичностью. Для того чтобы улучшить эту ситуацию и повысить информированность населения о проблеме контроля над свертываемостью крови, в РФ стартовала масштабная социальная акция «День МНО».

28 марта 2014 года жители 15 регионов нашей страны смогли бесплатно измерить свой уровень МНО, получить рекомендации врача и информацию о современных возможностях самостоятельного мо-

нитинга свертываемости крови. Акция прошла в Архангельске, Астрахани, Волгограде, Казани, Кемерово, Краснодаре, Москве, Мурманске, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Перми, Ростове-на-Дону, Санкт-Петербурге, Саратове, Ярославле.

Фибрилляция предсердий: реальная угроза или миф?

XIII ежегодный симпозиум, посвященный фибрилляции предсердий, прошел в Праге (Чехия) с 13 по 14 марта. Конференция объединила специалистов из разных стран мира: США, России, Японии, Великобритании, Чехии, Германии и др. В рамках форума эксперты обсудили процесс абляции при фибрилляции предсердий, изменения магнитно-резонансной томографии в результате проведения данной процедуры и новые технологии, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Россию на симпозиуме представлял Евгений Анатольевич Покушалов, руководитель центра хирургической аритмологии ННИИП им. Мешалкина, Новосибирск, лектор Пражского симпозиума.

ССЗ являются одной из основных причин смертности во всем мире, ежегодно от различных болезней сердца умирает около 17 млн человек, при этом 10–15% приходится на долю нарушения сердечного ритма. Одним из самых распространенных видов аритмии считается фибрилляция предсердий, которая сопровождается активностью предсердий с частотой 350–700 импульсов в минуту. В настоящее время этим заболеванием страдает около 1–2% населения, при этом в странах Евросоюза — 4,5 млн человек, в США — 2,2 млн человек.

Благодаря развитию передовых технологий, пациентам по всему миру стали доступны более эффективные и безопасные типы лечения. Наиболее прогрессивным из методов регулирования сердцебиения является малоинвазивная операция радиочастотной катетерной абляции. Метод стал применяться сравнительно недавно, но уже зарекомендовал себя как безопасный и высокоэффективный инструмент борьбы с нарушениями ритма сердца. Подобная интервенция является практически безболезненной, так как катетер вводится через небольшой надрез бедренной вены, при этом пациент находится в сознании. Использование во время процедуры трехмерной системы внутрисердечной навигации при поддержке внутрисердечного УЗИ позволяет и пациенту и врачу-хирургу избежать воздействия рентгеновских лучей.

Ежегодно в России потребность в процедуре радиочастотной абляции испытывают около 35 тысяч человек России. При этом лечение фибрилляции предсердий необходимо более 16 тысячам — самый высокий показатель среди европейских стран, что, в том числе, обусловлено большой численностью населения. Но необходимую помощь удается оказать, в лучшем случае, 50% пациентов. В первую очередь, это связано с недостатком квалифицированных кадров и специализированных центров. Так, на 2 млн человек в России приходится лишь один медицинский центр. В европейских странах данный показатель лучше: лидирующие позиции занимают Швейцария — 4,6, Испания — 2,6 и Швеция — 2,2.

Эксперты отмечают, что сегодня наметились позитивные изменения в системе отечественного здравоохранения. Ежегодно увеличивается количество центров, способных проводить высокотехнологичные операции на сердце. В рамках государственных программ осуществляются закупки современного оборудования, без которого провести ту же процедуру радиочастотной абляции просто невозможно. Важную роль играет повышение квалификации врачей: российские специалисты имеют возможность проходить специальные программы переподготовки медицинских сотрудников, не выезжая за рубеж. Например, в Образовательном центре высоких медицинских технологий в Казани.

НАЗАРЕЛ

TEVA



Назарел – эффективный¹ и доступный² интраназальный кортикостероид для лечения всех форм аллергического ринита.

Назарел эквивалентен³ оригинальному флутиказону, при этом в 2,5 раза² доступнее по цене.

1. Ильина Н.И. и др. Опыт применения флутиказона пропионата у пациентов с аллергическим ринитом в России // Consilium Medicum – Пульмонология, Т. 10, №1, С.58-61. 2008. (проспективное мультицентровое открытое исследование 50 пациентов, страдающих сезонным или круглогодичным аллергическим ринитом с сенсibilизацией к пыльцевым или бытовым аллергенам в стадии обострения, Москва, 2008)
2. По данным сайта www.medlux.ru на 03.12.2013.
3. Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 514 пациентов в возрасте ≥ 12 лет на терапевтическую эквивалентность препаратов интраназального флутиказона пропионата у больных сезонным аллергическим ринитом. США, Техас, TEVA, 2005



Назарел (МНН Флутиказон)

ФОРМА ВЫПУСКА: спрей назальный дозированный 50 мкг/доза по 120 доз во флаконе. О показаниях к применению препарата, способах его применения, режиме дозирования, наличии противопоказаний, мерах предосторожности и возможных побочных явлениях необходимо ознакомиться в инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена для медицинских работников.

ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru

ВОЗМОЖНЫ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ

Дата выпуска материала 20.12.2013

Ожирение и бронхиальная астма

Н. Г. Астафьева¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Связь между ожирением и бронхиальной астмой обсуждается представителями разных специальностей. Оба процесса являются хроническими, сложными и многофакторными по своей природе. В статье дан обзор и анализ основных публикаций с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: астма, ожирение.

Abstract. Relationship between obesity and asthma discussed by various specialties. Both diseases are chronic, complex and multifactorial. In the article provides an overview and analysis of the major publications from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: asthma, obesity.

Описание взаимосвязи между ожирением и легочной патологией имеет давние исторические, литературные и научные корни. В 1837 г. Чарльз Джон Хаффем Диккенс в своем романе «Посмертные записки Пиквикского клуба» (гл. 54) описывает персонаж — слугу Джо, толстяка с короткой шеей и красным лицом, который постоянно засыпал и начинал храпеть в самых неподходящих местах. В 1889 г. на заседании Лондонского клинического общества доктор R. Caton представил больного с выраженным ожирением, страдавшего от императивных приступов засыпаний, сопровождавшихся храпом и остановками дыхания [цит. по 1]. Позднее W. Osler использует термин «пиквикский» для описания тучного пациента с гиперсомнией [2], а в 1956 г. Burgwell с коллегами издают историю болезни «Пиквикский синдром — чрезвычайное ожирение, ассоциированное с альвеолярной гиповентиляцией» [3]. Возникает синдром в возрасте 40–60 лет, встречается в основном у мужчин. Это состояние, при котором люди с крайней степенью ожирения испытывают альвеолярную гиповентиляцию (не способны дышать достаточно глубоко и быстро), ведет к низкому уровню кислорода и высокому уровню углекислого газа в крови, в настоящее время считают подтипом обструктивного апноэ сна.

Хорошо известно, что ожирение и избыточный индекс массы тела (ИМТ) существенно повышают риск разнообразной сопутствующей патологии, а том числе сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, сахарного диабета. 44% случаев диабета, 23% случаев ишемической болезни сердца, от 7% до 41% некоторых видов онкологических заболеваний связаны с избыточным весом и ожирением. При этом чем выше ИМТ, тем выше риск сопутствующих заболеваний (табл.) [4]. В случае ожирения врачи и пациенты оказываются перед лицом двойного бремени заболеваний. Ожирение рассматривается также как фактор риска развития бронхиальной астмы (БА), причины недостаточного ее контроля и, вероятно, может влиять на воспаление дыхательных путей. Однако характер этой взаимосвязи требует уточнения.

Ожирение и бронхиальная астма: клинико-эпидемиологические корреляции

И астма, и ожирение в силу высокой распространенности и медико-социальной значимости относятся к глобальным проблемам здравоохранения.

Таблица Влияние индекса массы тела на риск сопутствующих заболеваний [4]		
Типы ожирения	ИМТ*, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	< 18,5	Имеется риск других заболеваний
Нормальная масса тела	18,5–24,5	Обычный
Избыточная масса (предожирение) тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	> 40,0	Чрезвычайно высокий

Примечание. *Индекс массы тела рассчитывается по формуле: масса/рост², где масса тела в килограммах, а рост — в метрах, и измеряется в кг/м².

Ожирение причиняет вред здоровью и благополучию огромной доли населения, значительно повышает расходы служб здравоохранения, наносит огромный и совершенно недопустимый ущерб здоровью детей. Ожирение часто встречается в детстве (в том числе у младенцев), в юности, и его распространенность растет с каждым днем.

На сайте Всемирной Организации Здравоохранения, характеризующем проблему ожирения [5], приводятся данные о том, что во всем мире число лиц с ожирением возросло почти в два раза с 1980 г. В 2008 г. в мире более 1,4 млрд взрослых в возрасте 20 лет и старше имели избыточный вес, что составляет 35% популяции. У 11% популяции (из них 200 млн мужчин и около 300 млн женщин) зарегистрировано ожирение. Более 40 млн детей в возрасте до пяти лет имели избыточный вес в 2011 г. Считавшиеся ранее характерными для стран с высоким уровнем доходов, избыточный вес и ожирение теперь получают все большее распространение в странах с низким и средним уровнем доходов, особенно в городах. В развивающихся странах детей с избыточным весом насчитывается более 30 млн, а в развитых — 10 млн. 65% населения мира проживает в странах, где избыточный вес и ожирение убивают больше людей, чем недостаточный вес из-за недоедания.

Проведенный сравнительный анализ долгосрочных тенденций популяционных изменений ИМТ в мире и данные национальных медицинских осмотров [6, 7] позволили проследить не только явное увеличение числа тучных людей и констатировать «эпидемию ожирения», но и создать на этой основе рейтинг стран

¹ Контактная информация: astang@mail.ru

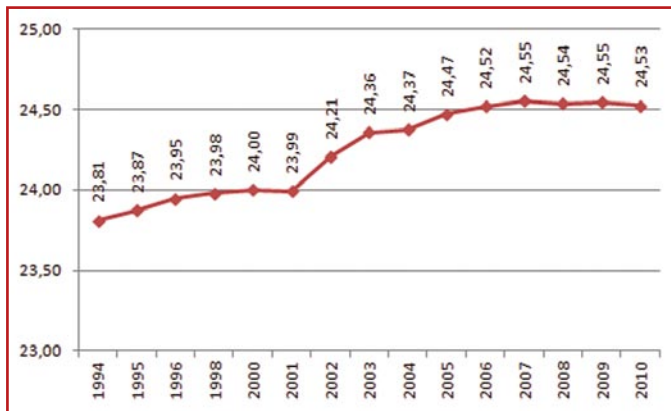


Рис. 1. Среднее значение ИМТ среди взрослого населения России [9]

с максимальным уровнем распространения ожирения. В этот перечень [8] вошли (с 1 по 20 в порядке убывания в процентах от общего количества взрослого населения) Мексика — 32,8%; США — 31,8%; Сирия — 31,6%; Венесуэла, Ливия — 30,8%; Тринидад и Тобаго — 30,0%; Вануату — 29,8%; Ирак, Аргентина — 29,4%; Турция — 29,3%; Чили — 29,1%; Чехия — 28,7%; Ливан — 28,2%; Новая Зеландия, Словения — 27,0%; Сальвадор — 26,9%; Мальта — 26,6%; Панама, Антигуа — 25,8%; Израиль — 25,5%; Австралия, Сент-Винсент — 25,1%; Доминика — 25,0%; Великобритания, Россия — 24,9%; Венгрия — 24,8%.

Несмотря на то, что Россия занимает предпоследнее место в этом списке, среди населения нашей страны по данным российского мониторинга экономического положения и здоровья населения (РМЭЗ) весьма существенно увеличивается индекс массы тела (рис. 1).

Стремительно увеличивается распространенность ожирения не только у взрослых, но и среди детей и подростков: за последние 20 лет число детей с ожирением в возрасте от 6 до 11 лет возросло с 7% до 13%, а среди детей от 12 до 19 лет — с 5% до 14%. Ожирение диагностируется у 5,5% сельских детей и 8,5% городских детей [10, 11].

Приведенные цифры отражают масштабы проблемы ожирения. Не менее значимой по распространенности и влиянию на общество является и бронхиальная астма. При эпидемиологическом исследовании бронхиальной астмы выявляются сходные тенденции стремительного роста патологии. По данным отчета Всемирной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA) «Ущерб от бронхиальной астмы в мире» (Global Burden of Asthma, 2004) [12], страны с наибольшей распространенностью бронхиальной астмы — это Великобритания (частота бронхиальной астмы в популяции — от 18,4% до 15,3% в зависимости от региона), Новая Зеландия — 15,1%, Австралия — 14,7%, Ирландия — 14,6%, Канада — 14,1%, Перу — 13%, Тринидад и Тобаго — 12,6%, Коста-Рика — 11,9%, Бразилия — 11,4%, США — 10,9%, Фиджи — 10,5%, Парагвай — 9,7%, Уругвай — 9,5%, Израиль — 9%, Барбадос — 8,9%, Панама — 8,8%, Кувейт — 8,5%, Украина — 8,3%, Эквадор — 8,2%, ЮАР — 8,1%, Чехия — 8%, Финляндия — 8%, Мальта — 8%, Республика Берег Слоновой Кости — 7,8%, Колумбия — 7,4%, Турция — 7,4%, Кения — 7%, Германия — 6,9%, Франция — 6,8%, Норвегия — 6,8%, Япония — 6,7%, Швеция — 6,5%, Таиланд — 6,5%, Филиппины — 6,2%, ОАЭ — 6,2%, Бельгия — 6%, Австрия — 5,8%, Испания — 5,7%, Саудовская Аравия — 5,6%, Аргентина — 5,5%, Иран — 5,5%, Эстония — 5,4%, Нигерия — 5,4%, Чили — 5,1%.

На рис. 2 представлены тенденции в частоте встречаемости астмы в странах с разным уровнем предшествующей распространенности болезни за последние десятилетия [13].

Ученые дают неутешительные прогнозы по увеличению числа больных с астмой: удельный вес больных с астмой среди населения, проживающего в городских районах, вероятно, увеличится с 45% до 59% в 2025 г., и в течение последующих десятилетий прогнозируется появление еще не менее 100 млн лиц, страдающих астмой.

В России распространенность бронхиальной астмы в разных возрастных группах и географических регионах колеблется от 1–2% до 5–12% и более [14, 15].

При анализе приведенных клинико-эпидемиологических параллелей возникает стандартное предположение, что между двумя часто встречающимися процессами имеется простая корреляция, и совпадение тенденций в распространенности того и другого заболевания является следствием определенных демографических или социальных особенностей, характерных для тех стран, где наблюдается такое явление, но не обязательно связано общими патогенетическими механизмами.

Однако ординарная статистическая корреляция не раскрывает причинно-следственной связи между изучаемыми событиями и заставляет искать ответы на вопросы о том, что происходит на самом деле. Астма способствует ожирению, потому что астматики менее подвижны? Или ожирение способствует развитию астмы, поскольку дыхательным мышцам труднее справляться с работой, поэтому снижаются дыхательные объемы, легче формируется бронхообструкция, нарушается легочная механика?

Для доказательства причинно-следственных связей между астмой и ожирением требуются хорошо спланированные проспективные когортные исследования. Анализ восьми европейских когорт, проведенных специалистами (Global Allergy and Asthma European Network), и результатов опубликованных исследований из Швеции, Германии, Бразилии, Беларуси, Калифорнии США, а также результаты двух метаанализов [16] подтверждают дозозависимую ассоциацию между избыточным весом или ожирением и астмой. Оба метаанализа также показали, что у детей с избыточной массой тела риск развития астмы выше, чем у детей с нормальным весом. Эта зависимость прослеживалась еще более строго для лиц с ожирением.

Дети со склонностью к выраженному увеличению массы тела в раннем возрасте особенно подвержены риску развития астмы в течение первых 6 лет жизни. Наличие и продолжительное сохранение избыточного веса в младенчестве может быть даже более важным предиктором развития астмы в детстве, чем наличие лишнего веса в любом другом возрасте.

Метаанализ проспективных эпидемиологических исследований у взрослых показывает, что ожирение предшествует астме и почти в 2 раза увеличивает риск развития астмы у мужчин и женщин (OR, 1,92; 95% ДИ 1,43–2,59; $p < 0,0001$ в общем тренде) [17].

Ожирение не только увеличивает риск развития астмы, но и является фактором риска персистенции и тяжести симптомов астмы у детей и взрослых [18].

Влияние ожирения на тяжесть бронхиальной астмы и контроль заболевания

Ассоциация астмы и ИМТ изучалась у 3095 взрослых пациентов, имеющих астму не менее 5 лет, при проведении Национального опроса астмы в США [19]. Всего получены данные от трех групп респондентов: 1080 (35%), с обычным весом (ИМТ < 25); 993 (32%) с избыточным весом (ИМТ > или = 25 и < 30) и 1022 (33%), страдающих ожирением (ИМТ > или = 30). Скорректированные



по полу, расе, возрасту, образованию, доходу, занятости, статусу курения, семейному анамнезу астмы, месту жительства результаты позволили авторам сделать выводы о том, что ожирение увеличивает тяжесть (в соответствии с критериями GINA) астмы. Пациенты, страдающие ожирением, чаще имели постоянные симптомы ($OR = 1,66$; 95% ДИ $1,09-2,54$), пропуски рабочих дней ($OR = 1,35$; 95% ДИ $1,01-1,81$), потребность в короткодействующих β_2 -агонистах ($OR = 1,36$; 95% ДИ $1,06-1,75$), использовании ингаляционных кортикостероидов ($OR = 1,34$; 95% ДИ $1,01-1,79$) и использовании любого препарата для контроля астмы в соответствии с GINA-принципами ($OR = 1,37$; 95% ДИ $1,01-1,85$). Кроме того, тучные астматики имели более редкие ремиссии астмы ($OR = 0,56$; 95% ДИ $0,38-0,82$) и у них преобладала тяжелая персистирующая астма по сравнению с теми, кто имел нормальный ИМТ ($OR = 1,42$; 95% ДИ $1,05-1,90$).

Данные Британского торакального общества [20] продемонстрировали аналогичные тенденции. Было отмечено, что у 666 пациентов с тяжелой астмой с тремя категориями ИМТ (нормальный вес: $18,5-24,99$; избыточный вес: $25-29,99$; ожирением: ≥ 30) имелась разная потребность в лекарственных препаратах. Пациентам с астмой и ожирением больше требовалось лекарств по поддерживающей терапии глюкокортикостероидами (ГКС) ($48,9\%$ против $40,4\%$ и $34,5\%$ с избыточным весом и нормальным весом соответственно), выше была ежедневная доза ГКС и короткодействующих β_2 -агонистов в день. Значительные различия были отмечены в распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ($53,9\%$ при ожирении против $48,1\%$ и $39,7\%$ с избыточной массой тела и нормальным весом соответственно) и использовании ингибиторов протонной помпы в связи с этим. Авторы исследования подчеркнули, что у пациентов с тяжелой астмой имеются особые характеристики в зависимости от ИМТ, которые позволяют выделить отдельный клинический фенотип больных с тяжелой астмой и ожирением.

Проведенный кластерный анализ в когорте 250 участников клинических испытаний подтвердил гипотезу о том, что ожирение является важным фактором, определяющим фенотип тяжелой астмы [21].

Используя модель однородной цепи Маркова с непрерывным временем для оценки влияния лишнего веса на эво-

люцию управления астмы в когорте астматиков, авторы исследования [22] убедительно показали, что связь между лишним весом и контролем астмы характеризуется переходом от неприемлемого к приемлемому контролю при изменении веса от избыточного к нормальному.

Ожирение ухудшает контроль астмы, что отражается в изменении оценки тестов по контролю астмы, показателей качества жизни, ограничений в повседневной деятельности, выраженности удушья и свистящего дыхания, использовании лекарственных препаратов для неотложной помощи, увеличении внеплановых визитов к врачу, обращении в отделения скорой помощи и госпитализаций по поводу обострения бронхиальной астмы [23].

Ожирение является причиной нарушения физиологии дыхания, может приводить к одышке, которая отмечается значительно чаще у астматических пациентов с тучностью или ожирением.

Изменение функции легких при ожирении и бронхиальной астме

Формирующийся при ожирении особый паттерн частого и поверхностного дыхания сопровождается одышкой, дискомфортом, чувством нехватки воздуха, а иногда и свистящими хрипами. Таким образом, астма и ожирение сопровождаются сходными симптомами, и такая мимикрия требует тщательного анализа функции внешнего дыхания (ФВД) и правильной интерпретации функциональных тестов.

Состояние ФВД при ожирении и астме достаточно подробно изучено [24] и характеризуется снижением объемов легких (функциональная остаточная емкость — ФОЕ), сужением просвета дыхательных путей, уменьшением их диаметра, увеличением сопротивления воздушному потоку (у мужчин), незначительным изменением соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, уменьшением податливости грудной клетки из-за компрессии и возможного отложения жировой ткани непосредственно в грудной стенке, снижением легочного COMPLIANCE (растяжимости, податливости легких, которая рассчитывается как величина, характеризующая изменения объема легких на единицу транспульмонального давления).

В исследовании LODO [25] анализировалась зависимость между функцией легких и массой тела у взрослых пациентов, страдающих бронхиальной астмой легкой или средней степени тяжести, согласно диагнозу их лечащего врача. Данные пациенты не достигли на момент включения в исследование адекватного контроля заболевания. Нормальная масса тела определялась как значение индекса массы тела (ИМТ) менее 25; избыточная масса тела — как значение ИМТ в диапазоне от 25 до 29,9; ожирение — как значение ИМТ ≥ 30 кг/м² или выше. 47% пациентов страдали ожирением. Функция легких ухудшалась по мере увеличения массы тела (рис. 3).

Различия между измеренным и должными значениями объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкостью легких ($ФЖЕЛ$) у пациентов, имевших нормальную, избыточную массу тела и страдавших ожирением, по результатам дисперсионного анализа (ANOVA) было достоверным ($p = 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). $ОФВ_1$ снижался на $0,47\%$ (95% ДИ: от $-0,76\%$ до $-0,17\%$), $ФЖЕЛ$ снижалась на $0,40\%$ (95% ДИ: от $-0,66\%$ до $-0,14\%$) на каждую единицу повышения ИМТ после коррекции по полу, возрасту и исследовательскому центру. Использование ингаляционных кортикостероидов и курение в анамнезе достоверно не влияли на $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$. ИМТ также недостоверно влиял на степень ограничения воздушного потока или ответ на бронходилататоры [26].



октябрь – ноябрь
2014 года

III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, педиатров России, работающих с детьми, страдающими аллергическими болезнями или имеющими другие иммунопатологические состояния



***Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:***

- педиатров и аллергологов иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских отоларингологов,
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

***принять участие в работе III Съезда детских
аллергологов, иммунологов России***

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке съезда обращаться

в Оргкомитет: тел.: (495) 518 31 09

Информация о съезде в интернете: на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru

Факторы прямого влияния ожирения на физиологию дыхания обусловлены увеличением массы и снижением растяжимости стенок грудной клетки при отложении жира вокруг ребер, а также связанным с этим затруднением в увеличении объема грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, при избыточном отложении жира в брюшной полости развивается дисфункция диафрагмы, которая заключается в диспропорции соотношения длины и напряжения мышечных волокон вследствие их перерастяжения, что ограничивает экскурсию диафрагмы [27].

Акцентируя внимание на механических факторах расстройства дыхания при ожирении, можно выделить влияние абдоминального типа ожирения на рестриктивный тип нарушений ФВД: снижение остаточного объема легких и жизненной емкости легких [28].

Жизненная емкость легких при ожирении снижается из-за того, что отложившийся в брюшной полости жир приводит к повышению внутрибрюшного давления и сдавливанию диафрагмы. Легкие тучных людей по сравнению с легкими людей с нормальным весом тела совершают в два раза большую работу.

Результаты спирографии свидетельствуют о значительных нарушениях функции внешнего дыхания, проявляющихся рестриктивными и смешанными (обструктивно-рестриктивными) нарушениями, что является отражением хронической дыхательной недостаточности и снижением адаптивных возможностей системы дыхания у пациентов с морбидным ожирением.

Установлена взаимосвязь наиболее значимых параметров функции внешнего дыхания со степенью ожирения: ДО, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ находятся в обратной зависимости от ИМТ, т. е. с увеличением ИМТ величина данных показателей снижается.

Обсуждая влияние ассоциации ожирения и астмы, K. G. Tantisira, S. T. Weiss [29] предложили гипотезу фиксации обструкции (рис. 4).

Как видно из схемы на рис. 4, гипотеза фиксации обструкции выглядит следующим образом. Ожирение приводит к уменьшению ФОЕ и дыхательного объема (ДО) в результате динамического уменьшения растяжения гладких мышц. Фиксация гладких мышц приводит к повышению реактивности дыхательных путей и уменьшению обратимости обструкции. Эти эффекты могут быть усилены за счет экспираторного коллапса мелких бронхов и альвеол, которые приводят к формированию воздушных ловушек и ателектазов, что характерно для выраженного ожирения.

Следовательно, ожирение глубоко нарушает механику дыхания при астме. Снижение экскурсии диафрагмы и дыхательного объема уменьшает способность дыхательных путей к нормальной проходимости, приводит к сокращению гладкой мускулатуры и гиперреактивности бронхов, уменьшению калибра и сужению просвета дыхательных путей, что усугубляется отсутствием бронхопротективного эффекта от глубокого дыхания.

Существует также возможность того, что персистирующее уменьшение ФОЕ (FRC) сопровождается постоянной приспособительной реакцией со стороны мелких дыхательных путей с изменением их просвета и резистентности. При этом несмотря на снижение веса изменения калибра дыхательных путей не происходит [30].

В подавляющем большинстве исследований в качестве параметров для оценки функции внешнего дыхания использовались такие показатели спирометрии, как ФЖЕЛ и ОФВ₁. Однако вышеуказанные показатели лишь ориентировочно характеризуют состояние проходимости бронхов, и важно измерять альвеолярное давление, бронхиальное сопротивление с помощью импульсной осциллометрии (ИОС), бодиплетизмографии [31].

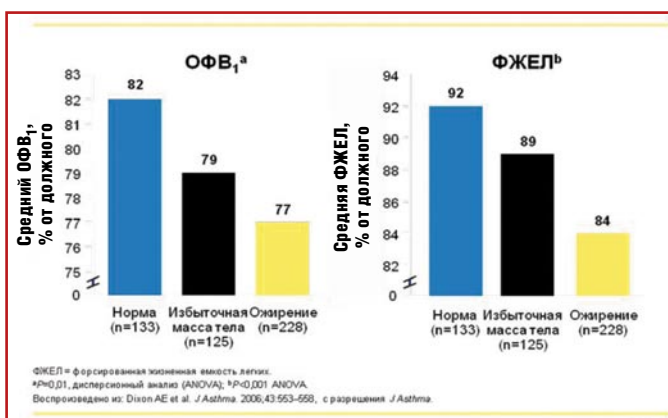


Рис. 3. Ожирение и вариабельность бронхиальной астмы: функция легких [26]



Рис. 4. Возможные механизмы фиксации обструкции при ожирении [29]

Гипотеза фиксированной обструкции у больных с астмой и ожирением согласуется с современными представлениями о том, что астма, ассоциированная с ожирением, может рассматриваться как особый фенотип, который характеризуется не только изменениями вентиляционной функции легких за счет низкого дыхательного объема, но и особыми патогенетическими механизмами.

Таким образом, связанная с ожирением рестрикция легочной механики индуцирует серию биофизических эффектов в легких, нарушающих физиологию дыхания, в том числе сокращение легочных объемов, увеличение сопротивления в мелких дыхательных путях, вариабельность пикового потока, повышение бронхиальной гиперреактивности, которые способствуют развитию астмы. Однако у отдельных больных с ожирением хорошо описанное влияние на функцию легких и легочную механику приводит к появлению симптомов одышки, не связанных с патофизиологией астмы [32].

Не ограничиваясь приведенными доказательствами, исследователи продолжают поиск общих механизмов развития астмы и ожирения в сфере изучения связи данной ковариации с общими генетическими факторами риска для обоих заболеваний [33]. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Лечение аллергических ринитов: роль топических антигистаминных препаратов

М. Н. Снегоцкая¹, кандидат медицинских наук
Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор
И. А. Дронов, кандидат медицинских наук
М. Д. Шахназарова, кандидат медицинских наук
М. В. Пенкина

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

Резюме. Рассмотрена терапия аллергического ринита путем элиминации аллергенов, назначения кромонов, топических кортикостероидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, деконгестантов, аллерген-специфической иммунотерапии и топических антигистаминных препаратов.

Ключевые слова: аллергический ринит, медиаторы аллергической реакции, аллергены, IgE, кромоны, топические кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, деконгестанты, аллерген-специфическая иммунотерапия, антигистаминные препараты, левокабастин.

Abstract. Therapy of allergic rhinitis by elimination of allergens, destination Cromones, topical corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, decongestants, allergen-specific immunotherapy and topical antihistamines is reviewed.

Keywords: allergic rhinitis, mediators of allergic reaction, allergens, IgE, cromones, topical corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, decongestants, allergen-specific immunotherapy, antihistamines, levocabastin.

Аллергический ринит (АР) — заболевание слизистой оболочки полости носа, основой которого является аллергическое воспаление, вызываемое причинно-значимыми аллергенами. Хотя АР сам по себе и не является тяжелым заболеванием, он может изменять социальную жизнь пациентов, влиять на посещаемость и успеваемость в учебном заведении, работоспособность.

Эпидемиология АР

АР — заболевание, рост которого наблюдается ежегодно во всем мире. За последние 30 лет в течение каждого десятилетия заболеваемость в экономически развитых странах увеличилась на 100% [1]. Рост частоты и выраженности аллергических заболеваний связан со многими факторами, среди которых на первом месте стоит ухудшение экологии. По данным Минздрава России от 13% до 35% населения нашей страны страдают аллергическими заболеваниями, среди которых АР занимает 60–70% [2, 3]. Особенно велика распространен-

ность АР в детской популяции, где она достигает по данным различных исследований от 10% до 28,7% [4]. Подъем заболеваемости происходит в раннем школьном возрасте, чаще болеют мальчики. Повышенный риск АР отмечается у детей с наследственной предрасположенностью к атопии: установлено, что вероятность возникновения АР возрастает до 70%, если оба родителя страдают атопическими заболеваниями [5]. Бронхиальная астма (БА) и АР часто являются сопутствующими заболеваниями. По данным Н. Milgrom, D. Y. Leung до 78% пациентов с БА страдают АР и 38% пациентов с АР больны БА [6].

Патогенез АР

АР — это IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа [5]. Сенсибилизация может быть обусловлена разнообразными аллергенами. В слизистой оболочке носа происходит связывание аллергена с аллерген-специфическими IgE-антителами, что запускает активацию тучных клеток. В ранней фазе аллергического ответа выделяются гистамин, триптаза, простагландин D₂, лейкотриены (B₄ и C₄), кинины, тромбоксан A₂ (циклооксигеназный путь), гидроксизететра-

новые кислоты, липоксины (5-липоксигеназный путь) и фактор активации тромбоцитов [7]. Медиаторы аллергической реакции стимулируют нервные окончания парасимпатических нервов, несущих импульсы в центральную нервную систему, откуда они поступают к конъюнктиве глаз (назоокулярный рефлекс) [8]. Симптомы АР (вазодилатация, гиперемия, повышение проницаемости сосудов, отек, клеточная инфильтрация базофилами и тучными клетками) реализуются также эозинофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами. При обострении аллергического ринита активность ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки носа снижается более чем в 1,5 раза [9, 10].

Клиническая картина АР

Аллергическое воспаление слизистой носа проявляется ринореей, чиханием, зудом, заложенностью носа [11]. Интермиттирующий (сезонный) АР развивается чаще у детей в возрасте 4–6 лет, но может возникать и раньше. Симптомы появляются в период цветения растений, к которым пациент чувствителен. Могут возникать другие аллергические реакции: конъюнктивит, увеит,

¹ Контактная информация: snegmn@mail.ru

поражение желудочно-кишечного тракта и др. Клинические симптомы заболевания рецидивируют в период цветения определенных видов растений. Персистирующий (круглогодичный) АР характеризуется постоянной заложенностью носа, а также частым чиханием. Чаше аллергенами являются бытовые аллергены и споры плесневых грибов. Обострения круглогодичного АР связаны с воздействием неспецифических раздражающих факторов (остропахнувшие вещества, парфюмерия, дым и т. д.). У пациентов снижается обоняние, они жалуются на повышенную утомляемость, головную боль, частые носовые кровотечения, сухой кашель. При риноскопии наблюдается отек и бледность слизистой оболочки, слизистое отделяемое. Из-за постоянной заложенности носа может нарушаться сон. Дыхание через рот приводит к сухости слизистых оболочек и губ. Если заболевание развивается в раннем возрасте, могут сформироваться изменения лицевого скелета и неправильный прикус. Длительный отек слизистой оболочки способствует возникновению синуситов.

Классификация АР

1. По частоте проявлений АР бывает:
 - а) острый (эпизодический) АР — симптомы развиваются остро в результате контакта с аллергенами (продукты жизнедеятельности домашних или диких животных, клещей, домашней пыли);
 - б) персистирующий (круглогодичный) АР;
 - в) сезонный АР (поллиноз, пыльцевая аллергия) характеризуется ежегодной сезонностью симптомов (в период цветения конкретных растений). В средней полосе России отмечаются три пика поллиноза:
 - весенний (апрель-май, цветение кустов и деревьев);
 - летний (июнь-июль, цветение трав);
 - осенний (июль-октябрь, аллергия на пыльцу полыни, амброзии).
2. По длительности АР бывает:
 - а) интермиттирующий АР (симптомы наблюдаются < 4 дней в неделю или < 4 недель в году);
 - б) персистирующий (круглогодичный) АР: симптомы проявляются > 2 ч/день, > 4 дней в неделю и > 4 недель в году [5].

3. По степени тяжести (оценивается субъективно в зависимости от качества жизни): легкий, среднетяжелый и тяжелый.
4. В зависимости от наличия или отсутствия осложнений: неосложненный и осложненный (синусит, полипоз носа, дисфункция евстахиевой трубы, средний отит и др.).
5. В зависимости от вида аллергена: пыльцевой, грибковый, бытовой, пищевой, эпидермальный.

Диагностика АР

Диагноз АР устанавливается на основании жалоб, данных анамнеза, клинических проявлений, эндоскопической картины и специфической аллергологической диагностики, направленной на выявление причинных аллергенов (определение IgE и цитологическое исследование отделяемого из носа, кожное тестирование). Необходимо обратить внимание на семейный анамнез. Назальный провокационный тест, активная передняя риноманометрия и акустическая ринометрия позволяют объективно оценить носовое дыхание. По рекомендации ВОЗ пациенты с персистирующим АР должны быть тщательно обследованы на наличие БА. Дифференциальную диагностику АР проводят с ОРЗ, полипами носа, анатомическими аномалиями, аденоидитами и другими заболеваниями.

Лечение АР

Элиминация аллергенов

Лечебные мероприятия должны быть, прежде всего, направлены на устранение этиологически значимых факторов. Рекомендуется ограничить пребывание на улице в период цветения растений, особенно в сухую, жаркую и ветреную погоду; в помещении использовать кондиционеры и воздушные фильтры; при возможности уезжать в другие климатические зоны в период цветения. Для устранения симптомов АР рекомендуется исключить из питания те группы продуктов, которые обладают перекрестными с пылью растений аллергенными свойствами.

Медикаментозная терапия

Кромоны

Кромоны (кромогликат натрия и недокромил натрия) обладают умеренным противовоспалительным действием на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и используются с целью профилактики аллергиче-

ских заболеваний носа, глаз и бронхов. Кромоны в целом имеют высокий профиль безопасности. Они уменьшают высвобождение медиаторов аллергического воспаления. Кратковременность их действия требует частого приема (до 4–6 раз в день), что значительно снижает комплаентность, рекомендуется их применять в начальных стадиях заболевания, а также при легких формах ринита [12].

Топические кортикостероиды

Топические кортикостероиды обладают выраженным противовоспалительным действием, наиболее эффективны при всех видах АР, уменьшают все симптомы, в частности, заложенность носа. Однако длительное их применение может приводить к нежелательным реакциям, прежде всего, к атрофии слизистой оболочки с возможными носовыми кровотечениями [13].

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты разделяются на антагонисты лейкотриенов и ингибиторы синтеза лейкотриенов. Лейкотриены относятся к медиаторам ранней фазы аллергической реакции немедленного типа. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов эффективны при купировании симптомов АР. Также эти препараты широко применяют для лечения тяжелых форм БА в сочетании с АР [14].

Деконгестанты

Деконгестанты (оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин и др.) восстанавливают носовое дыхание. Сосудосуживающие препараты могут применяться только короткими курсами. Их использование свыше 3–5 дней может приводить к развитию «синдрома рикошета» и медикаментозного ринита.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ)

АСИТ состоит во введении в возрастающих дозах в организм пациента аллергена, к которому у него имеется повышенная чувствительность, в результате чего происходит снижение образования специфических IgE.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты подразделяются на два поколения [15]. Препараты I-го поколения характеризуются неполным и обратимым связыванием с H₁-рецепторами, поэтому нередко необходим их повторный прием в течение суток. Антигистаминные препараты I-го поколения, помимо гистаминовых, блокируют и другие

Таблица

Топические антигистаминные препараты для лечения АР [17]				
Наименование	Азеластина гидрохлорид (Аллергодил)	Левокабастин (Тизин® Алерджи)	Диметинден + Фенилэфрин (Виброцил)	Антазолин + Нафазолин (Санорин-Аналергин)
Форма выпуска	Спрей назальный дозированный		Гель назальный Капли назальные Спрей назальный	Капли назальные
Ключевые свойства	H ₁ -гистаминоблокатор		Диметинден — H ₁ -гистаминоблокатор. Фенилэфрин — α-адреномиметик	Антазолин — H ₁ -гистаминоблокатор. Нафазолин — α-адреномиметик
Противопоказания	—		В возрасте < 6 лет применяют только капли в нос. Атрофический ринит	Возраст < 16 лет. Повышение артериального давления, гипертиреоз, хронический атрофический ринит, сахарный диабет, тахикардия
	Возраст < 6 лет			
	Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата			
Особые указания	Возможно развитие усталости и слабости	С осторожностью применять пациентам с нарушением функции почек	Не применять > одной недели. Длительное (> двух недель) или чрезмерное применение препарата может вызвать тахифилаксию или «эффект рикошета» (медикаментозный ринит), развитие системного сосудосуживающего действия	Не применять > двух недель, т. к. может возникнуть тахифилаксия, атрофический ринит, возможно развитие отека слизистой оболочки полости носа с последующей ее атрофией (рекомендуется через 5–7 дней применения сделать перерыв)

рецепторы, в т. ч. М-холинергические и α-адренорецепторы, что приводит к уменьшению экзокринной секреции, повышению вязкости секретов; быстрому развитию тахифилаксии. Из-за высокой липофильности эти препараты хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая сонливость, нарушение координации, вялость, головокружение. Препараты 2-го поколения, как правило, лишены недостатков препаратов 1-го поколения. Их особенностями являются:

- хорошая переносимость, высокий профиль безопасности и эффективность;
- менее выраженный седативный эффект (различен у разных препаратов этой группы), высокая селективность;
- более активное торможение развития воспалительного процесса;
- быстрое начало действия;
- пролонгированное действие (до 24 часов);
- редкое развитие тахифилаксии;
- торможение высвобождения медиаторов воспаления; уменьшение экспрессии молекул адгезии (ICAM-1) на эпителиальных клетках, влияние на цитокины.

Антигистаминные препараты местного действия используют в острой стадии АР. Поскольку препарат действует непосредственно в месте аллер-

гического воспаления, для него характерно быстрое начало лечебного действия — через 5–20 минут после применения. Топические антигистаминные средства обладают также некоторым противовоспалительным действием. Хотя этот эффект менее выражен, чем у топических кортикостероидов, но вероятность побочных эффектов ниже [16]. К H₁-гистаминоблокаторам для местного применения относятся азеластин, антазолин, демитенден и левокабастин (табл.).

В настоящее время в мире в лечении АР наиболее широко используются левокабастин и азеластин. Они назначаются в качестве монотерапии при легкой форме АР. При раннем назначении препараты способны предотвращать развитие сезонного АР. При среднетяжелых и тяжелых формах АР рекомендуется одновременный прием пероральных антигистаминных препаратов [18].

Антигистаминный препарат 2-го поколения левокабастин избирательно блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, за счет чего снижается выраженность аллергических реакций, опосредованных действием гистамина. Он быстро устраняет симптомы АР. При однократном интраназальном введении препарата (50 мкг/доза) всасывается 30–40 мкг левокабастина. Период полувыведения составляет 35–40 ч. В многоцентровом рандоми-

зированном двойном слепом исследовании, включавшем 244 больных с АР, было показано, что левокабастин и азеластин обладают сравнимой эффективностью, однако скорость наступления эффекта была выше у левокабастина [19]. В экспериментальном исследовании, включавшем пациентов с АР в анамнезе, было показано, что интраназальное введение левокабастина за 5 минут до воздействия аллергена значительно снижает тяжесть аллергической реакции. При этом длительность защитного эффекта составляет не менее 24 ч [20]. Высокая клиническая эффективность и профиль безопасности левокабастина при АР были показаны в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [12, 16, 21–23]. В доказательных исследованиях установлено, что левокабастин в форме назального спрея превосходит по клинической эффективности кромогликат натрия в аналогичной форме [23]. Большой интерес представляют исследования, в которых левокабастин сравнивался с системным антигистаминным препаратом. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 207 пациентов с круглогодичным аллергическим риноконъюнктивитом, сравнивалась эффективность левокабастина (в виде назального спрея и глазных капель) и цетиризина (перорально). В целом терапевтиче-

ская эффективность в обеих группах была сравнимой, но отмечено, что эффект при использовании левокабастина наступал намного быстрее (через 5 минут). В частности, через 1 час после применения препарата облегчение симптомов АР отметили 76% пациентов, получавших левокабастин, и только 38% пациентов, получавших цетиризин [24]. Еще одно клиническое исследование включало 30 детей в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих круглогодичным АР. Основная группа получала цетиризин, контрольная группа — левокабастин в форме назального спрея. Клиническая эффективность препаратов была сопоставима, при этом в группе пациентов, получавших левокабастин, было отмечено меньше нежелательных явлений [25]. Согласно исследованию у взрослых пациентов с круглогодичным АР, после трех месяцев применения левокабастина наблюдалось значительное уменьшение симптомов, при этом не было зафиксировано нежелательных эффектов [26]. В отличие от интраназальных кортикостероидов левокабастин имеет высокий профиль безопасности [27, 28]. На российском рынке препарат левокабастин в виде назального спрея представлен продукцией под торговым наименованием Тизин® Алерджи. Во флаконах по 10 мл (100 доз) содержится левокабастина гидрохлорид в концентрации 0,54 мг/мл, в пересчете на левокабастин — 0,5 мг/мл. Противопоказаниями к его применению являются гиперчувствительность к любому из компонентов препарата и возраст до 6 лет. Применяют интраназально по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 2–4 раза в сутки после очищения носовых ходов перед использованием.

Частота АР растет с каждым годом. Имеется большой выбор лекарственных средств для лечения этой патологии. Все они направлены на разные звенья патогенеза АР. Левокабастин (Тизин® Алерджи) избирательно блокирует Н1-гистаминовые рецепторы, за счет чего снижается выраженность аллергических реакций, опосредованных действием гистамина.

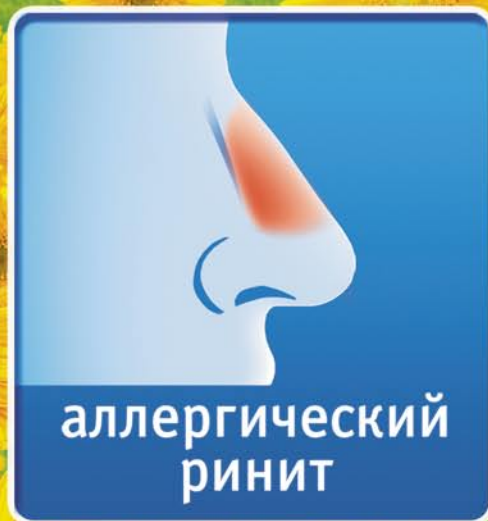
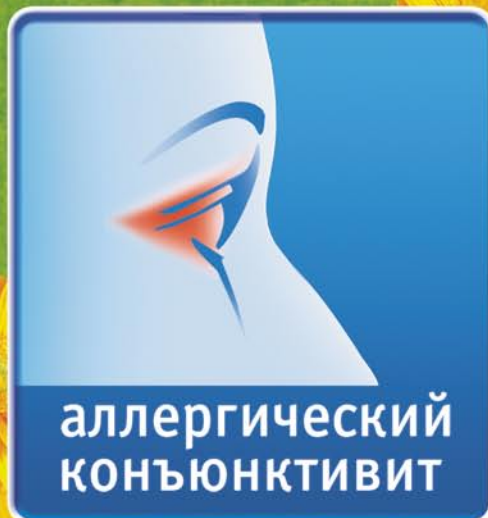
Т. к. левокабастин (Тизин® Алерджи) устраняет симптомы АР (чихание, зуд в полости носа, ринорея), улучшает носовое дыхание, действует патогенетически и обладает высоким уровнем безопасности, рекомендуется его использование при этом заболевании. ■

Литература

1. Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic disease in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory tract infections, and residential characteristics // *Allergy*. 1996; 51: 232–237.
2. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Практ. рук-во под ред. Р. Петтерсона. Пер. с англ. М., 2000, с. 733.
3. Генне Н.А., Снегоцкая М.Н., Конопелько О.Ю. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов у детей // *Лечащий Врач*. 2010. № 1. С. 20–26.
4. Генне Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините // *Лечащий Врач*. 2011. № 9. С. 17–20.
5. Генне Н.А., Фарбер И.М., Старостина Л.С. и др. Подбор рациональных методов терапии острых инфекционных и персистирующих аллергических ринитов легкой и средней степени тяжести у детей // *Участковый педиатр*. 2010. № 4. С. 10–11.
6. Milgrom H., Leung D. Y. M. Allergic rhinitis. In: Kliegman R. M., Stanton B. F., St. Gemell J. W., Schor N. F., Behrman R. E, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 137.
7. Белоусов Ю.Б. Аллергия. Механизмы развития аллергических реакций. 2007 г.
8. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. и др. Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика // *Лечащий Врач*. 2013. № 5.
9. Лопатин А.С., Гуцин И.С., Емельянов А.В. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита // *Consilium medicum*. 2001; прил.: 33–44.
10. Ревякина В.А. Современный взгляд на проблему аллергических ринитов у детей // *Лечащий Врач*. 2001. № 3. С. 22–27.
11. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 604 с.
12. Hampel F. C. Jr., Martin B. G., Dolen J., Travers S., Karcher K., Holton D. Efficacy and safety of levocabastine nasal spray for seasonal allergic rhinitis // *Am J Rhinol*. 1999, Jan-Feb; 13 (1): 55–62.
13. Lange B., Lukat K. F., Rettig K. et al. Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2005, Sep; 95 (3): 272–282.
14. Knorr B., Matz J., Bernstein J. A. et al. Montelukast for Chronic Asthma in 6 to 14 year old Children. A randomized, double-blind trial // *JAMA*, 1998, vol. 279, № 15, p. 1181–1186.
15. Генне Н.А., Колосова Н.Г. Направления немедикаментозного лечения ринитов у детей // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012. № 3. С. 71–74.
16. Bousquet J., Annesi-Maesano I., Carat F. et al. DREAMS Study Group, Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis // *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 728–732.
17. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinol. Suppl*. 2012. Vol. 23. 3. P. 1–298.
17. Бопусова Е.О. Антигистаминные средства: этапы развития // *Фармацевтический вестник*. 2005, № 17, 380.
18. Korsgren M., Andersson M., Borg O. et al. Clinical efficacy and pharmacokinetic profiles of intranasal and oral cetirizine in a repeated allergen challenge model of allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2007, Apr; 98 (4): 316–321.
19. Okubo K., Uchida E., Nogami S. Levocabastine nasal spray significantly improves perennial allergic rhinitis: a single-blind placebo-controlled study // *Auris Nasus Larynx*. 2010, Aug; 37 (4): 436–442.
20. Corren J., Rachelefsky G., Spector S., Schanker H., Siegel S., Holton D., Karcher K., Travers S. Onset and duration of action of levocabastine nasal spray in atopic patients under nasal challenge conditions // *J Allergy Clin Immunol*. 1999, Apr; 103 (4): 574–580.
21. Bachert C., Wagenmann M., Vossen-Holzenkamp S. Intranasal levocabastine provides fast and effective protection from nasal allergen challenge // *Rhinology*. 1996, Sep; 34 (3): 140–143.
22. Dahl R., Pedersen B., Larsen B. Intranasal levocabastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // *Rhinology*. 1995, Sep; 33 (3): 121–125.
23. Schata M., Jorde W., Richarz-Barthauer U. Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1991, Apr; 87 (4): 873–878.
24. Drouin M. A., Yang W. H., Horak F. Faster onset of action with topical levocabastine than with oral cetirizine // *Mediators Inflamm*. 1995; 4 (7): S5–S10.
25. Arreguin Osuna L., García Caballero R., Montero Cortés M. T., Ortiz Aldana I. Levocabastine versus cetirizine for perennial allergic rhinitis in children // *Rev Alerg Mex*. 1998, May-Jun; 45 (3): 7–11.
26. Pacor M. L., Biasi D., Maleknia T., Carletto A., Lunardi C. Efficacy of levocabastine in perennial rhinitis // *Clin Ter*. 1996, Jun; 147 (6): 295–298.
27. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008; 63, Suppl 86: 8–160.
28. Лопатин А.С. Ринит: патогенетические механизмы и принципы фармакотерапии. М.: Литтерра, 2013. 368 с.

Новинка

Тизин® и Визин® Алерджи против аллергии



ЭФФЕКТ ЧЕРЕЗ

5 минут

имеются противопоказания. необходимо ознакомиться с инструкцией по применению

Особенности реакций на алкоголь

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор

ГОУ ВПО РУДН, Москва

Резюме. В статье рассматриваются различные этиологические механизмы развития неблагоприятных реакций на алкоголь: генетические, иммунные и неиммунные. Лечение нетяжелых реакций включает прием современных антигистаминных препаратов (фексофенадин, левоцетиризин и др.), в тяжелых случаях применяется адреналин.

Ключевые слова: пищевая аллергия, аллергия на алкоголь, виноград, клиника, лечение, диагностика.

Abstract. The article considers various etiologic mechanisms of adverse reactions to alcohol: genetic, immune and nonimmune. Treatment of mild reactions include reception modern antihistamine preparations (feksofenadin, levocetirizine etc.), in severe cases — adrenaline.

Keywords: food allergy, alcohol allergy, grape allergy, clinical symptoms, treatment, diagnosis.

Алкоголь может вызвать интоксикацию, заторможенность, состояние комы, угнетение дыхания и острую сердечно-сосудистую недостаточность. Хронический алкоголизм — существенный фактор риска развития острого респираторного дистресс-синдрома, хронической обструктивной болезни легких и частых пневмоний у таких больных. Известно, что алкогольный цирроз может привести к поздней кожной порфирии. Несомненно, алкогольная болезнь любой стадии (начальная стадия алкоголизма, хронический алкоголизм или острая форма алкогольной интоксикации) — актуальная нейropsychиатрическая проблема.

С другой стороны, умеренное потребление алкоголя, возможно, даже оказывает некоторое благоприятное воздействие на организм: в частности, снижение уровня лейкоцитов, а также увеличение уровня интерлейкина ИЛ-10 указывают на то, что этанол в значительной степени ответственен за противовоспалительный эффект [1]. Кроме того, в недавнем исследовании была показана дозозависимая обратная связь между потреблением алкоголя и риском развития рассеянного склероза [1]. В экспериментах на мышах установлено, что периодический прием этанола способствовал замедлению начала и прогрессирования коллаген-индуцированного артрита за счет торможения миграции лейкоцитов и увеличения уровня продукции тестостерона [1].

Интересный факт: риск развития таких аутоиммунных заболеваний, как гипотиреоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, достоверно ниже среди лиц, умеренно потребляющих алкоголь, по сравнению с теми, кто вовсе не потребляет его [1].

Неблагоприятные реакции на алкоголь довольно часто встречаются у лиц, страдающих непереносимостью лактозы, целиакией, фибромиалгией. Впервые появившаяся предпологаемая реакция на алкоголь в виде сильной абдоминальной боли может быть признаком недиагностированной лимфомы Ходжкина. Алкоголь относится к группе потенциальных пищевых продуктов, который из-за деградации тучных клеток и массивного выброса гистамина и других биологически активных веществ может играть провоцирующую роль при системном мастоцитозе (чаще тоже вовремя недиагностированном) и хронической крапивнице.

Наконец, алкогольный абстинентный синдром может сопровождаться тяжелыми осложнениями. Особую опасность для таких пациентов представляют различные хирургические вмешательства, назначение анестетиков и т. п., что требует дифференциального подхода в пред- и операционном периодах.

Важно также учитывать влияние алкоголя на метаболизм лекарственных средств, особенно индукторов микросомальных ферментов печени (фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин и т. п.) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при их одновременном приеме и/или физической нагрузке.

Еще один чрезвычайно интересный аспект клинических проявлений алкоголя — аллергические реакции на него. Однако, прежде чем у больного правильно диагностировать аллергию на алкоголь, врачу следует обратить внимание на три основных аспекта метаболизма этанола [2].

Как известно, основной компонент алкоголя — этанол. После употребления ~90% алкоголя метаболизируется в печени алкогольдегидрогеназой (АДГ) и другим ключевым ферментом альдегиддегидрогеназой-2 (ALDH2). Для европейцев характерно присутствие двух изоформ — АДГ1 и АДГ3, в то время как у некоторых восточных народов преобладает изоформа АДГ2. Окисление этанола происходит также при участии цитохрома P-450 2E1 (CYP2E1), особенно у больных с хроническим алкоголизмом. Во всех случаях этанол метаболизируется путем ферментативного действия до ацетальдегида и уксусной кислоты (рис. 1А, В, С) [2].

В то же время ~40% населения Восточной Азии и большинство населения азиатского происхождения по всему миру являются носителями мутации гена, кодирующего фермент ALDH2, который в норме расщепляет ацетальдегид. Из-за однонуклеотидного полиморфизма альдегиддегидрогеназы (2ALDH2*504lys) в организме появляется его неактивная форма и происходит накопление ацетальдегида (рис. 1В) [2]. Полиморфизм гена ADH1B, который катализирует превращение этанола в ацетальдегид, а также алкогольдегидрогеназы-1b аллели также связывают с повышенным риском развития побочных реакций на алкоголь [2]. У таких лиц при

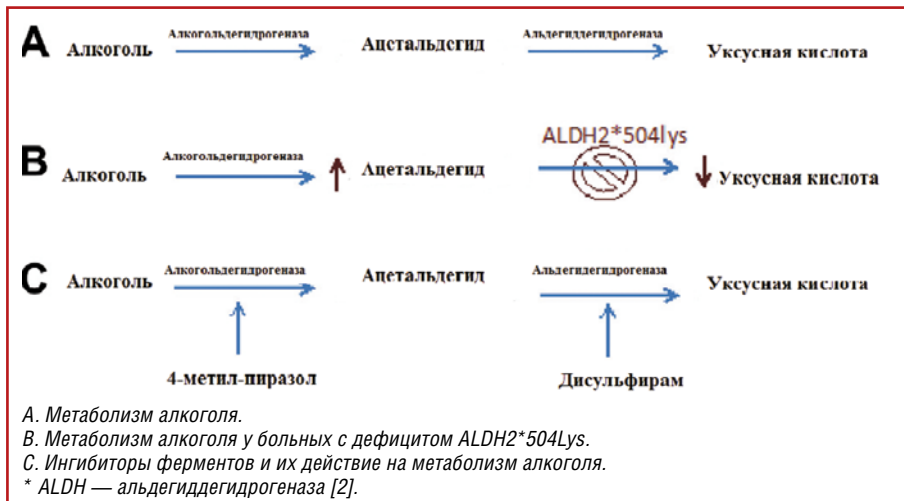


Рис. 1. Обзорное представление о метаболизме алкоголя

употреблении алкоголя ацетальдегид накапливается в организме, что приводит к симптомам флешинга (покраснение лица, тошнота, учащенное сердцебиение и т. п.). По мнению китайских ученых, географическое распределение «антиалкогольной» аллели альдегиддегидрогеназы ADH1B*47His фактически совпадает с очагами выращивания и употребления риса — это, возможно, и привело к плохой переносимости алкоголя у жителей Азии. Обследование лиц с дефицитом ALDH2 является одним из диагностических подходов при непереносимости алкоголя [2].

Препарат дисульфирам ингибирует функцию ALDH и вызывает увеличение концентрации ацетальдегида в крови в 5–10 раз, что приводит к тем же симптомам флешинга, что при врожденной непереносимости алкоголя (рис. 1С) [2].

Хотя большинство системных токсичных действий этанола, несомненно, связано с хроническим злоупотреблением алкоголя, описаны также случаи острых аллергических реакций.

При оценке неблагоприятных реакций на алкоголь, кроме вышеперечисленных основных аспектов его метаболизма, врачу следует системно проанализировать следующие вопросы: полный состав алкогольного напитка; возможные механизмы, задействованные в развитии данных проявлений и классифицируемые как неиммунные или IgE-опосредованные; является ли непереносимость алкоголя первичной или вторичной (сопровождающей, например, лимфому или гиперэозинофильный синдром) и т. п. (рис. 2). Так, помимо различ-

ных алкогольных напитков, этанол может входить в состав косметических и гигиенических средств [2]. Алкоголь может попасть в организм также как один из наполнителей, используемых в лекарственных препаратах (в частности, для дезинфекции рук, суспензий и растворов для перорального приема). Кроме того, в состав алкогольных напитков входят различные добавки, загрязняющие вещества, консерванты, сульфиты, осветляющие вещества и т. п.

Что вызывает аллергию и другие реакции?

Неблагоприятные реакции на алкоголь опосредуются различными механизмами. Так, определенная этническая группа лиц, как было сказано выше, плохо переносит алкоголь в результате полиморфизма ALDH [2].

Теоретически, риск развития побочных реакций существует на все виды

алкогольной продукции, включая вино, а также алкоголь-содержащие лекарственные средства. При этом следует иметь в виду не только основной ингредиент (например, виноград, злаки, фрукты), но и различные добавки, загрязняющие вещества, консерванты, сульфиты, осветляющие агенты и т. п., которых используют во время производства алкогольных продуктов. Кроме того, в процессе изготовления, например, пива на основе ячменя или пшеницы, имеет место изменение структуры протеинов зерновых (в частности, α - и β -амилазы).

Основные ингредиенты

Виноград

Аллергия на виноград может быть причиной неблагоприятных реакций на вино. Однако виноград редко вызывает аллергию из-за низкого содержания белков и высокого уровня танина и пектинов. Обычно молодое вино содержит больше протеинов, но со временем полимеризация полифенолов способствует фильтрации остаточных белков, что улучшает переносимость вина.

Основными аллергенами винограда ученые считают липид-транспортные белки, эндохитиназу, тауматин-подобные белки и т. п., которые могут быть гомологичны некоторым протеинам фруктов (персик, вишня, яблоко) [2, 3]. Кроме того, ряд больных, сенсibilизированных к полыни, после употребления белого или красного вина реагируют на виноград. Установлено, что аллергия на виноград иногда отмечается у пациентов с аллергией на латекс [4]. Описаны случаи риноконъюнктивита и сезонной бронхиальной астмы, вызванной пылью винограда [3].

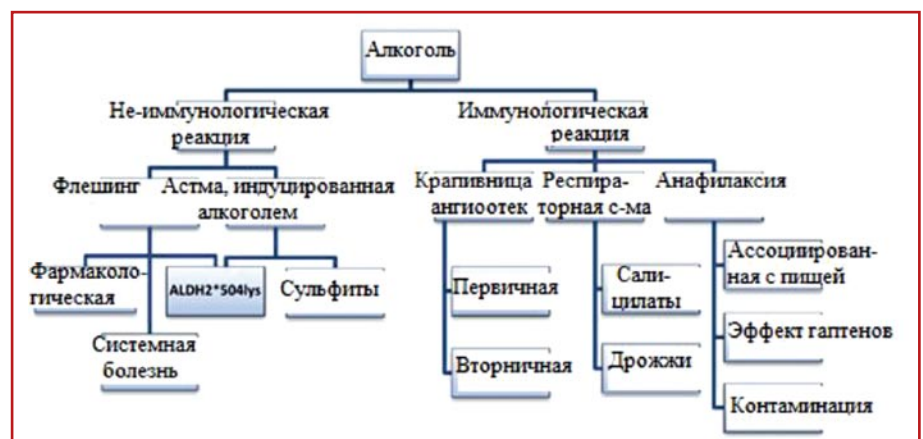


Рис. 2. Обзорное представление о неблагоприятных реакциях на потребление алкоголя [2]

Аллергия на виноград может проявиться в виде орального аллергического синдрома, крапивницы, анафилаксии. В то же время она может быть избирательной только к определенному сорту винограда. Некоторые пациенты хорошо переносят вино, но имеют аллергию на виноград, в то время как другие не переносят виноград, вино или изюм [5].

Кроме аллергии на белое/красное вино, возможны также реакции на фаршированные виноградные листья, винный уксус, виноградный сок. У некоторых больных с оральным аллергическим синдромом на виноград в будущем может развиваться анафилаксия и/или анафилаксия физической нагрузки после его приема. Неблагоприятные реакции на вина могут быть результатом присутствия других компонентов (сульфитов, диоксида серы, гистамина или спирта).

Некоторые больные жалуются на выраженный метеоризм после приема винограда, что связывают с наличием фруктозы в нем.

Лаки

Во время производства пива проросшие ядра ячменя обжаривают, варят или сбраживают. Эти процессы могут вызвать образование новых антигенов, которые, в свою очередь, индуцируют изменения других белков. Так, липид-транспортный белок 9,7 кДа в малых количествах находят неповрежденным в пиве.

Осветляющие и загрязняющие вещества

Применяемые для осветления вина вещества с высоким аллергенным потенциалом — желатин, белки куриного яйца (овальбумин, лизоцим) и молока (казеин), пектиназа, целлюлоза, глюкозидаза и т.п. теоретически представляют опасность для лиц, страдающих пищевой аллергией. Аллергенами могут быть также грибы (особенно *Botrytis cinerea*) и протеины яда насекомых (например, ос или пчел), которые, возможно, попадают в процессе прессования винограда. Однако в нескольких исследованиях подтверждено, что осветляющие вещества вина не приводят к клинически значимой реакции у больных с пищевой аллергией на молоко и яйцо, даже если прик-тесты на вино были положительными [6, 7]. Тем не менее, согласно Постановлению ЕС от 29 июня 2012 г., если эти вещества присутствуют в алкогольном продукте, то их необходимо указывать на этикетках [8].

В развитии аллергии не доказана провоцирующая роль яда насекомых, загрязнение которыми, предположительно, происходит во время сбора винограда. В частности, причинно-следственная связь между сенсibilизацией к яду перепончатокрылых и побочными реакциями на вино (оральный аллергический синдром, бронхиальная астма и анафилаксия) не установлена дополнительными исследованиями [2, 9]. Не ясна также роль других факторов — пестицидов и паутиного клеща (*Tetranychus Urticae*). Кроме того, у каждого больного следует учитывать наличие сенсibilизации к пыльце растений, которые растут в виноградниках.

Биогенные амины

Гистамин и тирамин продуцируются в процессе бактериального брожения, во время хранения или разложения естественных продуктов питания. Эти амины способны вызывать непереносимость вина (особенно высоко их содержание в красном вине). Термином «непереносимость гистамина» обозначают ряд симптомов со стороны различных эффекторных органов, которые появляются вскоре после потребления пищи, богатой гистамином. Гистамин-ассоциированные симптомы, возможно, связаны с дефицитом фермента диаминооксидазы, расщепляющего гистамин. Однако в исследовании G. Kanny et al. не выявлена достоверная связь между появлением симптомов и высоким содержанием гистамина в вине [10]. С другой стороны, повышение уровня гистамина отмечалось после провокационного теста у больных, страдающих алкогольно-индуцированной крапивницей. Пиво тоже содержит различную концентрацию гистамина.

Добавки

Для хранения вина широко используют такие добавки, как диоксид серы и сульфиты. Другие добавки — ацетальдегид и уксусная кислота являются побочными продуктами брожения дрожжей. Этим двум соединениям в ранних публикациях придавали провоцирующую роль в развитии реакций на алкоголь и вино [2]. Сульфиты (E220—227) обладают антиоксидантными и бактерицидными свойствами. Считается, что реакция на сульфиты (сернистый ангидрид, натрия сульфит, гидросульфит натрия, натрия метабисульфит, калия метабисульфит) чаще проявляется у больных стероидозависимой бронхиальной аст-

мой (~5—13% случаев), а также страдающих непереносимостью аспирина/НПВП и атопическим дерматитом. Сульфиты входят также в состав более 1000 лекарственных препаратов (аминогликозиды, местные анестетики с адреналином, кортикостероиды, противогрибковые кремы, метоклопрамид, витамин В в инъекционной форме, доксициклин и т.п.). Описаны редкие случаи анафилактоидных реакций на сульфиты, а также кожные (крапивница, отек Квинке, контактный дерматит — с локализацией: лицо, глаза, веки, вокруг губ, рта, перианальной области, волосистой части головы); респираторные (бронхоспазм, профессиональная бронхиальная астма, отек гортани) и другие симптомы (хронические заболевания печени). Кроме вина, пива и сидра, сульфиты содержат сушеные продукты питания, сухофрукты, свежий виноград, конфеты, овощи, креветки, фруктовые и овощные соки. Сульфиты содержатся практически во всех косметических средствах (лосьоны, краска для волос, антивозрастные крема, увлажняющие и очищающие средства для лица, крем вокруг глаз, моющие средства для тела/моющие средства, лаки для волос, духи, румяна и т.п.).

Достоверно доказать клиническую связь между высокой концентрацией сульфитов и тяжелыми реакциями на вино (включая появление приступов бронхиальной астмы) ученым все же не удалось [2, 11]. Известно, что содержание сульфитов должно быть более 300 м.д., чтобы вызвать симптомы бронхоспазма и объективное снижение объема форсированного выдоха в 1 сек.

В ЕС содержание сульфитов или диоксида серы, в количествах, превышающих 10 мг/л, необходимо указывать на этикетках всех пищевых продуктов, включая вино и другие алкогольные напитки.

Редкие случаи реакций описаны при употреблении швейцарского ликера с крепостью 43,5% Goldschlager — уникального напитка с добавкой корицы и золота. Хотя общий вес настоящего золота в бутылке не превышает 0,1 г, у некоторых пациентов с аллергией на металл (золото, никель), а также без гиперчувствительности к ним описаны выраженные кожные высыпания [2].

Дистиллированный спирт

Как правило, водка представляет собой продукт, свободный от добавок, в связи с чем ее используют в качестве

патч-теста в сравнительных исследованиях. В литературе описаны различные реакции, от генерализованной крапивницы до редких случаев анафилаксии, после потребления виски и водки [2, 11–15]. Возможны также реакции на различные добавки, загрязняющие вещества, консерванты спиртных напитков. В частности, у больных, сенситизированных к пыльце деревьев, реакция на текилу может быть связана с дубом (как известно, свой характерный золотистый оттенок текилы приобретает благодаря выдержке в дубовых бочках).

В ЕС субстраты для ферментации, в том числе бактериальные культуры и ферменты, не требуют маркировки.

Этанол

Механизмы, лежащие в основе аллергических реакций на алкоголь, не ясны. Сама молекула этанола имеет очень низкую молекулярную массу, чтобы индуцировать развитие иммунного ответа. Скорее всего, этанол выступает в роли гаптена. Специфические IgE-антитела к этанол-протеин конъюгату не удалось идентифицировать. Этанол может также действовать непосредственно на тучные клетки, вызывая их дегрануляцию, как было показано в биоптатах уртикарных поражений кожи при приеме алкоголя [14]. Исследования, проведенные на мышах, показали наличие IgE-антител к протеину ацетальдегида, что подтверждается увеличением его уровня у азиатской группы пациентов, сообщивших о побочных реакциях при потреблении алкоголя [15].

Другие механизмы при алкоголь-индуцированной крапивнице включают активацию простагландинов и эндогенных опиоидных рецепторов [2].

Эпидемиология

Распространенность неблагоприятных реакций после потребления алкогольных напитков в общей популяции изучена недостаточно. По данным A. Linneberg et al. из опрошенных в 2006 г. в Копенгагене 4242 человек (возраст 18–69 лет) около 14% указали на алкоголь-индуцированные симптомы со стороны верхних/нижних дыхательных путей и кожи (7,6%, 3,2% и 7,2% соответственно) [16]. В качестве триггера симптомов гиперчувствительности были названы все виды напитков, однако наиболее сильно их связывали с красным вином. У лиц, страдающих аллергическим ринитом

и бронхиальной астмой, реакции встречались достоверно чаще. В исследовании P. Wigand и соавт. побочные реакции на вино выявлены у 7% населения одного из регионов Германии [17].

О влиянии дорожного приема алкоголя беременными женщинами и риском развития в последующем atopических заболеваний у детей (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит) в двух последних публикациях были получены совершенно противоречивые заключения [18, 19]. В то же время потребление алкоголя приводило к достоверно более высокой распространенности сенситизации среди обследованных лиц в возрасте старше 40 лет [20]. Установлено, что алкоголь способствует проявлениям пищевой аллергии у 10% больных, являясь триггером так называемой пищеиндуцированной анафилаксии физического напряжения [21]. Согласно регистру ЕС по анафилаксии, алкоголь идентифицирован как ко-фактор более 15% всех случаев анафилаксии. Подобно ацетилсалициловой кислоте, алкоголь способствует повышению интестинальной абсорбции протеинов [22]. В некоторых случаях при подтверждении диагноза алкоголь-индуцированной анафилаксии с помощью пищевых провокационных тестов врачу следует учитывать наличие других ко-факторов тоже (прием НПВП, физическая нагрузка).

Значительное количество алкоголя попадает в легкие и метаболизируется через окислительный и другие пути. Злоупотребление алкоголем оказывает токсическое воздействие непосредственно на альвеолярный эпителий легких. До 1/3 пациентов, страдающих бронхиальной астмой, отмечают ухудшение симптомов заболевания после приема алкоголя [11]. Особо чувствительны к алкоголю больные, у которых обострения респираторных заболеваний связаны с приемом аспирина [23]. Алкоголь-индуцированное ухудшение респираторных симптомов часто встречается также у больных аллергическим ринитом и хронической обструктивной болезнью легких [24]. Этанол-индуцированное нарушение печеночной функции может играть роль в развитии системной токсичности местных анестетиков (лидокаин, артикаин и т. п.) [25]. В тех случаях, когда у больного ухудшается течение atopического заболевания или врач подозревает у него пищевую аллергию, следует учитывать такой фактор, как

одновременный прием лекарственного препарата и алкоголя. Так, вероятность развития побочных реакций лекарств, подавляющих активность фермента АДГ (например, метронидазол, гризеофульвин, антибиотики), существенно увеличивается при их сочетанном приеме с алкоголем.

Клиническая картина

Несомненно, большинство из системных токсичных действий этанола связано с хроническим злоупотреблением алкоголем. В зависимости от возможных механизмов, лежащих в основе гиперчувствительности к алкоголю, можно выделить определенные клинические особенности. Например, если ранее в анамнезе у пациента отмечалась хорошая переносимость вина и пива, это позволяет врачу с высокой долей вероятности исключить этанол- или метаболит-опосредованные реакции, поскольку их следует ожидать после потребления любого алкогольного продукта. Также впервые появившиеся у такого больного симптомы флешинга (тошнота, тахикардия и т. п.) требуют исключения лимфомы и гиперэозинофильного синдрома [2]. Немедленные реакции на вино и алкогольные напитки на основе винограда, возможно, опосредованы аллергией на виноград. Побочные реакции на вино в виде орального аллергического синдрома (зуд, жжение в полости рта и т. п.) могут быть связаны с перекрестной реактивностью с липид-транспортными белками других фруктов. При реакциях на вино и пиво также следует иметь в виду подобный гомологичный процесс.

Иммуноопосредованные реакции на алкоголь — в виде симптомов бронхиальной астмы, острой крапивницы, дерматита, анафилаксии — встречаются редко. Описаны случаи острой крапивницы и ангиотека после приема пива, что ученые связывают с гиперчувствительностью к неспецифическим липид-транспортным белкам. В то же время в реакциях могут участвовать специфические протеины злаков и дрожжи. Кроме того, аллергия, развивающаяся при употреблении в пищу продуктов из ячменной или пшеничной муки, не всегда сопровождается аллергией на пиво или развитием бронхиальной астмы при вдыхании муки («астма пекаря»). Возможное объяснение этого феномена: причинно-значимые аллергены претерпевают изменения в зависимости от переработки ячменя.

Следующая особенность диагностики побочных реакций на все типы алкогольных продуктов состоит в том, что их следует рассматривать в зависимости от этнической принадлежности пациента и гаптен-опосредованного процесса. Для лиц с дефицитом фермента АДГ наиболее характерны симптомы флешинга или проявления со стороны респираторной системы, в то время как гаптен-индуцированный процесс сопровождается системными проявлениями [2].

На рис. 2 представлены типы реакций, классифицируемые как иммунные и неиммунные, а также как первичная и вторичная непереносимость алкоголя, что требует соответствующего дифференцированного подхода [2].

Рассмотрим некоторые клинические особенности неблагоприятных реакций на алкоголь.

Флешинг

Флешинг — состояние, при котором лицо и/или тело человека краснеет, покрывается пятнами, повышается температура тела из-за накопления ацетальдегида вследствие недостатка фермента АДГ2. Может отмечаться также заложенность носа. Риск появления флешинга усиливается при одновременном приеме алкоголя и таких препаратов, как топиический такролимус (Протопик), хлорпропамид и дисульфирам. Также у пациентов с розацеа употребление алкоголя может привести к резкому обострению флешинга. Алкогольный флешинг почти всегда сопровождается карциноидными опухолями и мастоцитоз (помимо лимфомы Ходжкина и гиперэозинофильного синдрома) [26].

Потребление алкоголя может играть роль в развитии IgE-опосредованной гиперчувствительности к различным аллергенам.

Анафилаксия

Анафилаксия на вино и алкоголь встречается редко. В некоторых случаях такая реакция развивается в сочетании с физической нагрузкой [25]. D. Nusem, J. Panasoff описали случай анафилаксии на пиво, но без реакции на другие алкогольные напитки [26]. У больного диагноз аллергии на пиво был заподозрен на основании клинических проявлений (развитие крапивницы, зуда, одышки, ангиоотека лица и рвоты через несколько минут после его приема) и подтвержден положительными результатами прик-прик-тестов с различными сортами пива.

Еще раньше были описаны такие аллергические реакции на пиво, как крапивница и отек Квинке [2].

Кожные проявления

На алкогольные напитки (ликеры, вино, ром, шампанское) могут возникнуть как немедленная (крапивница, отек Квинке), так и замедленная реакции (через 3–12 ч после приема даже их малого количества) в виде эритемы кожи, зудящей папулезной сыпи, которые проходят самостоятельно примерно через 6–7 дней. В таких случаях предварительный диагноз системного контактного дерматита на этанол (или рецидивирующего дерматита фиксированной локализации после приема этанола) врач подтверждает с помощью прик-прик-теста с этанолом (в качестве последнего используют водку без добавок и наполнителей) и подозреваемым алкогольным продуктом. За пациентом наблюдают в течение нескольких часов [27]. Недавно C. Fellingner et al. описали пациентку с аллергическим контактным дерматитом на компрессы, содержащие спирт, у которой через 4 ч после приема пива и бокала шампанского появились кожные симптомы (жжение и сыпь), длящиеся около 5 дней [28].

Реакция со стороны респираторной системы

Алкоголь-индуцированный ринит обнаруживают у 13–24% лиц [29]. J. Bouchard et al. считают, что прием алкоголя приводит к обострению бронхиальной астмы также у больных, сенсibilизированных к аллергенам тараканов [30].

Клинические исследования подтверждают, что потребление алкоголя усугубляет течение бронхиальной астмы. Экспериментально показано, что однократное пероральное воздействие алкоголя провоцирует у аллерген-сенсibilизированных мышей уже через 30 минут развитие в легких астма-подобного воспаления; дегрануляцию более 74% тучных клеток; 5-кратное увеличение продукции муцина и уровня эотаксина-2; 7-кратное увеличение количества эозинофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости; 10-кратное увеличение уровня IL-13 [31].

Из-за высокой распространенности хронического алкоголизма и лечения дисульфирамом, врачи всех специальностей должны знать о реакциях, связанных с дисульфидом/этанолом, которые по клинике очень напоминают анафилаксию, кардиогенный или

септический шок, особенно у больных реанимационных отделений [32]. С этим же препаратом, а также гиподиагностикой абстинентного синдрома могут быть связаны предполагаемые побочные реакции на местные анестетики [33].

Оказалось также, что хронический алкоголизм является важным фактором, предрасполагающим к повышенной восприимчивости инфицированию стронгилоидозом [34]. Этанол повышает уровень эндогенного кортикостерона, который, в свою очередь, подавляет функцию Т-клеток, способствует размножению и выживанию паразита. У таких пациентов отмечаются эозинофилия и высокий уровень общего IgE в сыворотке крови, что временно защищает от диссеминации инфекции. Больных хроническим алкоголизмом, проживающих в эндемических очагах, по показаниям следует обследовать на стронгилоидоз, который может иметь как бессимптомные формы, так и прогрессирующее жизнеугрожающее состояние.

Реакции типа головных болей или мигрени после употребления красного вина могут быть также вызваны фенольными флавоноидами, которые присутствуют в кожуре винограда (антоцианы и катехины) и метаболизируются в кишечнике. Интересно отметить, что в целом реакции непереносимости не зависят от сортов винограда (белое, красное вино). Однако, по мнению немецких ученых, виноград сорта Мерло наиболее часто вызывал у больных с латентной или манифестной артериальной гипертензией заметное повышение кровяного давления, что сопровождалось тахикардиями. Иногда симптомы даже напоминали инфаркт миокарда.

Диагностика

Для диагностики побочных реакций на алкоголь врач любой специальности должен учитывать данные анамнеза болезни (этническую принадлежность, клинические симптомы, которые появились у больного при употреблении спиртного; наличие сопутствующих заболеваний и т. п.); физикального осмотра пациента; аллергологического и других видов обследования.

Аллергологическое обследование, как обычно, включает кожные пробы, определение уровня специфических аллергенов в сыворотке крови, а также другие лабораторные анализы.

Кожные пробы

При кожных проявлениях неблагоприятных реакций на алкоголь больному ставят прик-пробы с подозреваемым алкогольным напитком (включая свежие экстракты и солодовое зерно), а также кожные пробы с коммерческими ингаляционными и пищевыми аллергенами. Научные исследования показывают, что в диагностике аллергии на виноград коммерческие экстракты не могут быть абсолютно надежны, так что наиболее полезна прик-процедура [35]. Кожные пробы ставят с белым и красным виноградным соком, а также с мякотью и кожурой свежего винограда. Как правило, тест считается положительным, если диаметр волдыря не менее 3 мм при отрицательном контроле.

При диагностике у больного реакции на пиво O. Quecía et al. провели прик-тесты с 36 различными марками пива [36]. С помощью метода иммуноблоттинга ученым удалось доказать, что причиной аллергической реакции были липид-транспортные протеины кукурузы, хотя пациент хорошо переносил попкорн, кукурузную кашу, персик и другие фрукты семейства розоцветных. Присутствие алкоголя в пиве способствовало повышению интестинальной абсорбции аллергенов, что привело к аллергической реакции, считают авторы. За рубежом ставят прик-тесты на дрожжи (следует уточнить у больного, как он переносит хлебобулочные изделия, в которых используют те же дрожжи, что и в производстве пива).

Патч-тесты в настоящее время не считаются полезными в качестве диагностического метода. Однако патч-тест с метабисульфитом натрия 1% используют для диагностики контактной аллергии. Японские ученые обнаружили достоверную корреляцию между положительным результатом патч-теста на этанол и мутацией гено типа ALDH2 у 94% таких пациентов [37].

Провокационные пищевые пробы проводят в условиях специализированных центров. По показаниям больным назначают также провокационный тест с физической нагрузкой (при этом следует максимально воспроизвести те условия, которые привели к появлению реакции).

Провокационный тест

В исследовании S. Nompres et al. ко-факторы были применены по отдельности, прежде чем назначить их в соче-

тании с подозреваемым пищевым продуктом: алкоголь — за 10 мин до проведения провокационного теста, а тест с физической нагрузкой — через 60 мин после приема пищи [38].

Длительность и интенсивность физической активности зависят от анамнеза болезни пациента и составляет 15–60 мин на беговой дорожке. По показаниям ацетилсалициловую кислоту назначают за 60 мин до приема пищи. Провокационный тест проводят со спиртом и алкогольным напитком. Следует помнить, что в ряде случаев реакция зависит от принятой дозы алкоголя [28].

Лабораторные методы

При подозрении на неблагоприятные реакции на алкоголь больному назначают: определение концентраций гистамина и триптазы в сыворотке крови (особенно в тех случаях, если у него клинически диагностирована анафилаксия); исследование уровня специфических IgE-антител к зерновым культурам, а также пищевым, грибковым и ингаляционным аллергенам. С этой целью используют, в частности, тест-систему Immulite 2000, основанную на высокочувствительном иммунофлуоресцентном методе определения специфических IgE-антител в крови пациента. На результаты теста не оказывают влияния прием лекарств, обострения заболевания, дермографизм и т. п. В то же время для правильного определения уровня триптазы в сыворотке крови пациента врач должен проконтролировать время забора крови (не раньше 40 мин и не позже 4 ч после появления анафилаксии).

В последнее время с помощью микрометода ImmunoCAP ISAC стало возможно определить отдельные компоненты аллергенов (например, липид-транспортные белки винограда, которые перекрестно реагируют с гомологичными протеинами злаков). Кроме того, IgE-антитела к N-гликанам различных аллергенов растений и яда перепончатокрылых являются перекрестно-реагирующими углеводными детерминантами. У сильно пьющих лиц довольно часто обнаруживают IgE-реактивность к N-гликанам гликопротеинов вина. Однако в исследовании A. Gonzalez-Quintela et al. не обнаружена достоверная связь с потреблением вина и симптомами гиперчувствительности к яду перепончатокрылых или пищевым продуктам [39].

По показаниям больному проводят генетическое тестирование для

определения дефицита ALDH2*504lys и определение уровня диаминооксидазы в крови.

Алкогольная болезнь печени связана с гипергаммаглобулинемией и повышением концентраций IgA и IgE, но снижением уровня IgG в сыворотке крови [40].

Лечение

Основным методом лечения неблагоприятных реакций на алкоголь является полный отказ от любых продуктов и лекарственных препаратов, содержащих этиловый спирт. При врожденной непереносимости алкоголя такой подход является единственным средством профилактики таких реакций. Употребление вина на регулярной основе может привести к развитию оральной толерантности к липид-транспортным протеинам и снизить риск неблагоприятных реакций на вино, считают немецкие ученые. Концепция «подходящий момент» — краткая консультация относительно злоупотребления алкоголем в отделениях неотложной помощи, согласно Кохрановской базы данных совершенно не дает полезного результата.

При легких аллергических реакциях больным назначают селективные блокаторы H1-рецепторов, которые блокируют высвобождение гистамина из тучных клеток (лоратадин, левоцетиризин, фексофенадин и т. п.). В частности, у фексофенадина отсутствует антихолинергический эффект; препарат не оказывает седативного действия, быстро всасывается в ЖКТ после перорального применения и претерпевает незначительные метаболические изменения (печеночные и внепеченочные). Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, запивая жидкостью. При тяжелых аллергических реакциях/анафилаксии, возникших после употребления алкоголя, больному срочно вводят адреналин. Нога для профилактики алкогольной индуцированной крапивницы назначают неселективный ингибитор циклооксигеназы-1 и 2 — индометацин [2].

Не рекомендуется использование алкоголя для наружного растирания кожи при лихорадке у детей, поскольку с ним связывают тяжелые осложнения (гипогликемия, кома) и даже смерть [41].

Заключение

Неблагоприятные реакции на алкоголь могут проявляться по-разному [2].

Их оценка требует системного подхода, включая тщательный анамнез болезни и аллергологическое обследование (кожные пробы, определение уровня специфических IgE-антител в сыворотке крови и т. п.). Следует помнить о том, что побочные реакции на алкогольные напитки могут быть вторичными и связаны с другими заболеваниями, а также приемом определенных лекарств. В целом аллергия на алкоголь встречается редко. Однако, как показало недавнее крупное проспективное исследование 151 000 взрослых, проживающих в трех российских городах, смертность в России, особенно среди мужчин, очень сильно зависит от потребления алкоголя [42]. В частности, именно с потреблением водки (или крепких спиртных напитков) были напрямую связаны внешние причины смертности (несчастные случаи, самоубийства, насилия, алкогольное отравление) и развитие восьми групп заболеваний (рак дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, туберкулез, пневмония, рак печени и другие заболевания печени, заболевания поджелудочной железы, острая коронарная недостаточность, не связанная с ишемической болезнью сердца). ■

Литература

- Hedström A., Hillert J., Olsson T., Alfredsson L. Alcohol as a Modifiable Life style Factor Affecting Multiple Sclerosis Risk // JAMA Neurol. Published online January 6, 2014.
- Adams K., Rans T. Adverse reactions to alcohol and alcoholic beverages // Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 111: 439–445.
- Feo Brito F., Martínez A., Palacios R. et al. Rhinoconjunctivitis and asthma caused by vine pollen: A case report // J Allergy Clin Immunol. 1999; 103: 262–266.
- Rodríguez A., Matheu V., Trujillo M. et al. Grape allergy in paediatric population // Allergy. 2004; 59: 364.
- Giannoccaro F., Munno G., Riva G. et al. Oral allergy syndrome to grapes // Ibid. 1998; 53: 451–452.
- Vassilopoulou E., Karathanos A., Siragakis G. et al. Risk of allergic reactions to wine, in milk, egg and fish-allergic patients // Clin Transl Allergy. 2011; 1: 10.
- Kirschner S., Belloni B., Kugler C., Ring J., Brockow K. Allergenicity of wine containing processing aids: a double-blind, placebo-controlled food challenge // J Invest Allergol Clin Immunol. 2009; 19: 210–217.
- Richter K. Declaring allergens has become mandatory // Dtsch Arztebl Int. 2013; 110: 39–40.
- Armentia A., Pineda F., Fernandez S. Wine-induced anaphylaxis and sensitization to hymenoptera venom // N Engl J Med. 2007; 357: 719–720.
- Kanny G., Gerbaux V., Olszewski A. et al. No correlation between wine intolerance and histamine content of wine // J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 375–378.
- Vally H., de Klerk N., Thompson P. Alcoholic drinks: important triggers for asthma // J Allergy Clin Immunol. 2000; 105: 462–467.
- Ting S., Rauls D., Ashbaugh P., Mansfield L. Ethanol-induced urticaria: a case report // Ann Allergy. 1988; 60: 527–530.
- Elphinstone P., Kobza Black A., Greaves M. Alcohol-induced urticaria // J R Soc Med. 1985; 78: 340–341.
- Israel Y., MacDonald A., Niemela O. et al. Hypersensitivity to acetaldehyde protein adducts // Mol Pharmacol. 1992; 42: 711–717.
- Ormerod A., Holt P. Acute urticaria due to alcohol // Br J Dermatol. 1983; 108: 723–724.
- Linneberg A., Berg N., Gonzalez-Quintela A. et al. Prevalence of self-reported hypersensitivity symptoms following intake of alcoholic drinks // Clin Exp Allergy. 2008; 38: 145–151.
- Wigand P., Blettner M., Saloga J., Decker H. Prevalence of wine intolerance: results of a survey from Mainz, Germany // Dtsch Arztebl Int. 2012; 109: 437–444.
- Shaheen S., Rutterford C., Zuccolo L. et al. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: A Mendelian randomization approach // Allergy Clin Immunol. 2013, Jun 24.
- Carson Ch., Halkjaer L., Jensen S. et al. Alcohol Intake in Pregnancy Increases the Child's Risk of Atopic Dermatitis. The COPSAC Prospective Birth Cohort Study of a High Risk Population // PLoS One. 2012; 7 (8): 42710.
- Linneberg A., Friedrich N., Husemoen L. et al. Incidence and remission of specific IgE aeroallergen sensitization from age of 40 to 60 years, and association with alcohol consumption // Int Arch Allergy Immunol. 2010; 151: 142–148.
- Gonzalez-Quintela A., Vidal C., Gude F. Alcohol, IgE and allergy // Addict Biol. 2004; 9: 195–204.
- Cardona V., Luengo O., Garriga T. et al. Co-factor-enhanced food allergy // Allergy. 2012; 67: 1316–1318.
- Cardet J., Barrett N., Feldweg A. et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease // J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: ABS329.
- Nihlen U., Greiff L., Nyberg P., Persson C., Andersson M. Alcohol-induced upper airway symptoms: prevalence and co-morbidity // Respir Med. 2005; 99: 762–769.
- Morita E., Yamamura Y., Mihara S. et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a report of two cases and determination of wheat-gamma-gliadin as the presumptive allergen // Br J Dermatol. 2000; 143: 1059–1063.
- Nusem D., Panasoff J. Beer Anaphylaxis // IMAJ. 2009; 11: 380–381.
- Wong J., Harris K., Powell D. Alcohol urticaria syndrome // Dermatitis. 2011; 22: 350–354.
- Fellinger C., Hemmer W., Wanke F. et al. Severe allergic dermatitis caused by lanolin alcohol as part of an ointment base in propolis cream // Contact Dermatitis. 2013; 68: 59–61.
- Nihlen U., Greiff L., Nyberg P. et al. Alcohol-induced upper airway symptoms: prevalence and co-morbidity // Respir Med. 2005; 99: 762–769.
- Bouchard J., Kim J., Beal D. et al. Acute oral ethanol exposure triggers asthma in cockroach allergen-sensitized mice // Am J Pathol. 2012; 181: 845–857.
- Oldenburg P., Poole J., Sisson J. Alcohol reduces airway hyperresponsiveness (AHR) and allergic airway inflammation in mice // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012; 302: L308–315.
- Bourcier S., Mongardon N., Daviaud F. et al. Disulfiram ethanol reaction mimicking anaphylactic, cardiogenic, and septic shock // Am J Emerg Med. 2013; 31: 270.
- Subedi A., Bhattarai B. Intraoperative alcohol withdrawal syndrome: a coincidence or precipitation? // Case Rep Anesthesiol. 2013; 2013: 761527.
- Teixeira M., Inês E., Pacheco F. et al. Asymptomatic Strongyloides stercoralis hyperinfection in an alcoholic patient with intense anemia // J Parasitol. 2010; 96: 833–835.
- Mur P., Brito T., Bartolomé B. et al. Simultaneous Allergy to Vine Pollen and Grape // J Invest Allergol Clin Immunol. 2006; 16: 271–273.
- Quercia O., Zoccali G., Stefanini G. et al. Allergy to beer in LTP-sensitized patients: beers are not all the same // Allergy. 2012; 67: 1186–1189.
- Matsuse H., Shimoda T., Fukushima C. et al. Screening for acetaldehyde dehydrogenase 2 genotype in alcohol-induced asthma by using the ethanol patch test // J Allergy Clin Immunol. 2001; 108: 715–719.
- Hompes S., Dölle S., Grünhagen J., Grabenhenrich L., Worm M. Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults // Clin Translational Allergy. 2013; 3: 38.
- Gonzalez-Quintela A., Gomez-Rial J., Valcarcel C. et al. Immunoglobulin-E reactivity to wine glycoproteins in heavy drinkers // Alcohol. 2011; 45: 113–122.
- Alonso M., Gomez-Rial J., Gude F., Vidal C., Gonzalez-Quintela A. Influence of experimental alcohol administration on serum immunoglobulin levels: contrasting effects on IgE and other immunoglobulin classes // Int J Immunopathol Pharmacol. 2012; 25: 645–655.
- Demir F., Sekreter O. Knowledge, attitudes and misconceptions of primary care physicians regarding fever in children: a cross sectional study // Ital J Pediatr. 2012; 39: 40.
- Zaridze D., Lewington S., Boroda A. et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults // Lancet. 2014; published online Jan 31.

Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы

П. В. Колхир¹, кандидат медицинских наук
Н. Г. Кочергин, доктор медицинских наук, профессор
О. А. Косоухова

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

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению хронической крапивницы. Препаратами выбора для лечения заболевания являются антигистаминные средства. В обзоре приведены результаты клинических исследований, оценивающих эффективность антигистаминной терапии крапивницы в разных группах пациентов.

Ключевые слова: хроническая крапивница, лечение, терапия, антигистаминные препараты, обзор литературы.

Abstract. Approaches to recurrent urticaria treatment have been reviewed. antihistaminic preparations are preparations of choice for treatment of this disease. Review covers results of clinical trial evaluating the efficiency of urticaria antihistaminic therapy in different groups of patients.

Keywords: recurrent urticaria, treatment, therapy, antihistaminic preparations, literature survey.

Сведения о лечении крапивницы и ангионевротического отека (АО), приведенные в данном обзоре, основаны на принципах доказательной медицины, т. е. на результатах рандомизированных и других научных исследований. Для обозначения уровней доказательности данных используются буквы «А–D», где А — наивысший уровень (хорошие доказательства эффективности), а D — рекомендации, основанные на слабых доказательствах.

Антигистаминные препараты (блокаторы H_1 -рецепторов гистамина, H_1 -БГ) II поколения служат препаратами первого выбора для всех пациентов с хронической крапивницей (ХК) (А) [1–3]. Их назначение приводит к уменьшению зуда, длительности существования высыпаний и улучшению качества жизни пациентов. Тем не менее, применение препаратов не всегда заканчивается полным исчезновением высыпаний и зуда, поскольку появление симптомов может обуславливать действие других медиаторов, а также гистамина не только через H_1 -, но и через H_2 -рецепторы.

Место антигистаминных препаратов в терапии хронической крапивницы и доказательства эффективности

Антигистаминные лекарственные средства (ЛС) II поколения, такие как цетиризин [4], дезлоратадин [3, 5], эбастин [6], фексофенадин [7, 8], левоцетиризин [9], лоратадин [2], мизоластин [10] и рупатадин [11], были хорошо изучены в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) для лечения ХК. Несмотря на то, что некоторые из этих лекарств позиционируются как «III поколение антигистаминных препаратов», этот термин должен использоваться только для обозначения ЛС с новыми свойствами [12]. К сожалению, к настоящему времени препаратов с такими свойствами еще нет.

Медикаментозное лечение необходимо начинать со стандартной дозы неседативного H_1 -БГ, рекомендованной в инструкции производителя (А) [1]. При ежедневных или частых симптомах препарат назначается на регулярной основе, а не по требованию, чтобы предотвратить появление высыпаний и зуда. Нужно предлагать пациентам на выбор как минимум два системных антигистаминных препарата II поколения, т. к. эффект и переносимость

у каждого конкретного больного могут отличаться (А) [13].

Иногда для контроля тяжелой крапивницы/ангионевротического отека могут потребоваться дозы H_1 -БГ II поколения больше терапевтических и описанных в инструкции (В). В этом случае у пациентов с отсутствием или слабым ответом на терапию стандартными дозами H_1 -БГ потенциальная эффективность увеличенной дозы препарата обычно превышает возможный риск [14, 15]. В одном исследовании было показано повышение эффективности терапии у большинства пациентов с ХК при приеме левоцетиризина в дневной дозе, превышающей рекомендуемую производителем в 4 раза [16]. Многие специалисты сходятся во мнении, что во всех случаях при потребности в препаратах второй и третьей линий лучше предпочесть увеличение дозы неседативных H_1 -БГ до 2–4 раз в сутки с учетом возможных побочных эффектов и массы тела пациента. При этом необходимо взвешивать пользу и риск от применения препарата и предупреждать пациента о повышении вероятности побочных эффектов. Здесь важно подчеркнуть, что с юридической точки зрения врач не имеет права отступать от инструкции к применению того или иного пре-

¹ Контактная информация:
arthathe@yandex.ru

Таблица 1

Международные непатентованные и торговые названия антигистаминных препаратов, дозы и кратность приема у взрослых и детей*

МНН	Торговые названия	Применение у взрослых и детей старше 12 лет	Применение у детей раннего возраста
H₁-БГ II поколения (неседативные)			
Фексофенадин	Телфаст, Аллерфекс, Гифаст, Фексадин, Фексофаст, Фексо	120–180 мг/сут в таблетках	Детям 6–11 лет — по 30 мг 2 раза в сутки в таблетках
Дезлоратадин	Эриус, Лордестин	5 мг/сут в таблетках	Детям 1–5 лет — 1,25 мг/сут (2,5 мл) сиропа; 6–11 лет — по 2,5 мг/сут (5 мл) сиропа
Лоратадин	Ломилан, Кларитин, Лоратадин, Кларотадин, Лоратадин-Верте, ЛораГЕКСАЛ, Кларидол, Кларисенс, Веро-Лоратадин, Эролин, Кларифер, Алерприв, Кларготил, Кларифарм	10 мг/сут в таблетках или сиропе (2 ч. л.)	Детям до 11 лет при массе тела < 30 кг — 5 мг (1/2 таблетки) или 5 мл (1 ч. л.) сиропа 1 раз в сутки; при массе тела ≥ 30 кг — 10 мг (1 таблетка) или 10 мл (2 ч. л.) сиропа 1 раз в сутки
Цетиризин	Цетрин, Зиртек, Зодак, Цетиризин, Цетиризин ГЕКСАЛ, Летизен, Парлазин, Цетиризин ДС, Цетиринакс, Аллертек	10 мг/сут в таблетках (взрослым и детям > 6 лет)	Детям 6–12 мес — 2,5 мг (5 капель) 1 раз в сутки; 1–2 года — по 2,5 мг (5 капель) 2 раза в сутки; 2–6 лет — по 2,5 мг (5 капель) 2 раза в сутки или 5 мг (10 капель) 1 раз в сутки
Эбастин	Кестин	10–20 мг/сут в таблетках (взрослым и детям > 15 лет)	Детям 6–11 лет — 5 мг (1/2 таблетки) 1 раз в сутки; 12–15 лет — 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки
Левосетиризин	Ксизал, Супрастинекс, Гленцет	5 мг/сут в таблетках	Детям > 6 лет — 5 мг/сут в таблетках
H₁-БГ I поколения (седативные)			
Активастин	Семпрекс	8 мг в капсулах 3 раза в сутки	Не показан
Хлоропирамин	Супрастин	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки (75–100 мг/сут); 1–2 мл (1–2 ампулы) в/в или в/м	Внутрь: детям 1–12 мес. — по 1/4 таблетки (6,5 мг) 2–3 раза в сутки (в растертом до порошка виде вместе с детским питанием); 1–6 лет — по 1/4 таблетки 3 раза в сутки или по 1/2 таблетки 2 раза в сутки; 6–14 лет — по 1/2 таблетки (12,5 мг) 2–3 раза в сутки. В инъекциях (рекомендуемые начальные дозы): детям 1–12 мес — 0,25 мл (1/4 ампулы) в/м; 1–6 лет — 0,5 мл (1/2 ампулы) в/м; 6–14 лет — 0,5–1 мл (1/2–1 ампула) в/м
Дифенгидрамин	Димедрол, Аллергин	30–50 мг в таблетках 1–3 раза в сутки; по 20–50 мг парентерально 1–2 раза в сутки	Детям до 1 года — таблетки 2–5 мг; 2–5 лет — 5–15 мг; 6–12 лет — 15–30 мг на прием
Клемастин	Тавегил	1 мг в таблетках 2 раза в сутки; в инъекциях 2 мг в/в или в/м	Детям 6–12 лет — 0,5–1 мг; 1–6 лет — рекомендуется сироп 0,67 мг (1 ч. л.); в/м 0,025 мг/кг/сут в 2 приема
Гидроксизин	Гидроксизин, Атаракс	25 мг в таблетках 1–4 раза в сутки	Детям 12 мес до 6 лет — 1–2,5 мг/кг/сут в несколько приемов; 6 лет и старше — 1–2 мг/кг/сут в несколько приемов
Ципрогептадин	Перитол	При ХК суточная доза — 6 мг (по 1/2 таблетки или по 5 мл сиропа 3 раза в сутки)	Детям 3–7 лет — суточная доза составляет 4–6 мг/сут (по 1/2 таблетки 2 или 3 раза в сутки); 7–14 лет — 8–12 мг/сут (по 1 таблетке 2–3 раза в сутки); 2–3 года в форме сиропа — суточная доза 0,25 мг/кг массы тела или 8 мг/м ² поверхности тела (2–6 мг/сут в 2–3 приема, по 5–15 мл сиропа)
Хифенадин	Фенкарол	25–50 мг в таблетках 3–4 раза в сутки; детям старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза в сутки	Детям до 3 лет — по 5 мг 2–3 раза в сутки; 3–7 лет — по 10 мг 2 раза в сутки; 7–12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза в сутки
Прометазин	Пипольфен	Взрослым 12,5–25 мг в/м через каждые 4–6 ч или 25 мг внутрь 1 раз в сутки вечером либо по 25 мг 2 раза в сутки (утром и вечером); детям старше 10 лет и подросткам 5–20 мг внутрь 1–3 раза в сутки	Детям 2–5 лет — по 5–10 мг внутрь 1–3 раза в сутки; 5–10 лет — по 5–15 мг 1–3 раза в сутки. Детям от 2 мес до 14 лет препарат можно вводить в/м 3–5 раз в сутки в дозе из расчета 0,5–1 мг/кг массы тела
Меггидролин	Диазолин	0,1 г в таблетках 1–3 раза в сутки	Детям старше 2 лет — по 0,05 г 1–2 раза в сутки; с 5 лет — по 0,05 г 2–3 раза в сутки
Диметинден	Фенистил	2,5 мг (1 таблетка ретард) утром и вечером или 4 мг (капсула ретард) 1 раз в сутки	Детям 1–12 мес в виде сиропа — по 3–10 капель 3 раза в сутки; 1–3 года — по 10–15 капель 3 раза в сутки; старше 3 лет — по 15–20 капель 3 раза в сутки
Хлорфенирамин (в России пока не зарегистрирован)	Пиритон	4 мг у взрослых и 2 мг у детей каждые 4–6 ч, но не более 6 таблеток в сутки	
Стабилизаторы мембран тучных клеток			
Кетотифен**	Кетотифен, Задитен	1 мг в таблетках 2 раза в сутки	Детям старше 3 лет — по 1 таблетке (1 мг) или по 5 мл сиропа 2 раза в сутки (утром и вечером); 6 мес до 3 лет — по 2,5 мл сиропа (0,5 мг) 2 раза в сутки (утром и вечером)
Блокаторы H₂-рецепторов гистамина			
Ранитидин	Ранитин, Рантак, Ранитидин	По 150 мг 2 раза в сутки	Не изучалось

Таблица 1

Международные непатентованные и торговые названия антигистаминных препаратов, дозы и кратность приема у взрослых и детей*
(окончание)

Циметидин	Гистодил	По 300 мг 4 раза в сутки	Не изучалось
Фамотидин	Фамосан, Фамотидин	По 20 мг 2 раза в сутки	Не изучалось

Примечание. * Дозы препаратов и кратность их назначения указаны согласно инструкции производителя.

** Лечение необходимо проводить в течение не менее 2–3 мес, особенно у пациентов, у которых не наблюдался эффект в первые недели. Прекращать лечение кетотифеном следует постепенно, в течение 2–4 нед.

парата. К настоящему времени во всех инструкциях к антигистаминным средствам II поколения, разрешенным в России, не существует рекомендаций по повышению дозы. Назначение увеличенной дозы препарата возможно только «off-label» и должно сопровождаться информированным согласием пациента и заключением консилиума с записью в первичной медицинской документации.

Некоторые врачи рекомендуют использовать два различных антигистаминных ЛС II поколения в один и тот же день (например, утром и вечером) (D), т. к. у некоторых пациентов эффект от одного препарата может быть лучше, чем от другого. Тем не менее эта рекомендация основана только на эмпирических данных, необходимы результаты РКИ, чтобы подтвердить ее. Согласно современным данным (B) [1], следует предпочитать увеличение дневной дозы одного и того же препарата, чем применение комбинации разных лекарств.

Добавление к терапии ХК Н₂-БГ может привести к более выраженному контролю крапивницы, чем монотерапия Н₁-БГ (C) [17, 18]. При отсутствии эффекта в течение 3–4 нед Н₂-БГ нужно отменить.

Были проведены РКИ по сравнению эффективности лечения больных ХК антигистаминными ЛС I и II поколений. В одном исследовании применение цетиризина 10 мг 1 раз в сутки для контроля зуда и высыпаний приводило к более быстрому началу действия, чем гидроксизина по 25 мг 3 раза в сутки, хотя они обладали сходной эффективностью (B) [19]. В сравнительных исследованиях между различными Н₁-БГ II поколения не было продемонстрировано выраженных статистически и клинически значимых различий (B) [7, 20, 21].

Добавление седативного Н₁-БГ на ночь может помочь при нарушении сна, связанного с выраженным ночным зудом. Несмотря на то, что седативные препараты нужно принимать 3–4 раза в сутки, их можно назначать при крапивнице, например, при отсут-

Таблица 2

Побочные эффекты Н₁-блокаторов I и II поколений

Область действия/ механизм	I поколение	II поколение
ЦНС (через Н ₁ -рецепторы)	При приеме в терапевтических дозах возможны головокружение, усталость, сонливость, нарушение когнитивных функций, памяти, головная боль, дискинезия, галлюцинации и некоторые другие эффекты. Могут вызывать раздражительность, сонливость или респираторную депрессию у детей, находящихся на грудном вскармливании	Могут возникать при приеме в высоких дозах (например, фексофенадин в дозе 360 мг и более). Не было отмечено побочных эффектов со стороны ЦНС у детей на грудном вскармливании
Сердечно-сосудистая система (антимускариновые эффекты, блокада α-адренорецепторов, блокада ионных каналов)	Дозозависимая синусовая тахикардия, удлинение рефрактерного периода предсердий, суправентрикулярные аритмии, дозозависимое удлинение интервала QT, вентрикулярные аритмии	При применении большинства препаратов не отмечались побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, хотя астемизол и терфенадин могут вызывать тахикардию, аритмии и удлинение интервала QT
Другие области действия (блокада мускариновых, серотониновых и α-адренорецепторов)	Мидриаз, сухость глаз, сухость во рту, задержка мочи, эректильная дисфункция, нарушение памяти. Периферическая вазодилатация, постуральная гипотензия, головокружение. Увеличение аппетита и массы тела (ципрогептадин, кетотифен)	Не сообщалось
Токсичность после передозировки	Эффекты со стороны ЦНС: выраженная сонливость, летаргия, спутанность сознания, делирий и кома у взрослых. Парадоксальное возбуждение, раздражительность, гиперактивность, инсомния, галлюцинации у детей	Не сообщалось о серьезной токсичности или летальных случаях
Тератогенность при использовании во время беременности	FDA: категория B (хлорфенирамин, дифенгидрамин) и C (гидроксизин, кетотифен)	FDA: категория B (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин) и C (дезлоратадин, фексофенадин)
Безопасность длительного применения	Нет исследований	Исследования в течение 12–18 мес у взрослых и детей
Канцерогенность	Не выявлялась	Не выявлялась

Примечание. FDA — Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States).

ствии эффекта от Н₁-БГ II поколения (C) [22]. Некоторые врачи рекомендуют регулярное применение этих препаратов, считая, что к седативному эффекту в течение 1-й недели развивается толерантность. Тем не менее при объективном тестировании толерантность обычно не подтверждается. Это связано с тем, что Н₁-рецепторы в централь-

ной нервной системе (ЦНС) не отличаются от Н₁-рецепторов в периферических тканях, таких как кожа.

Доказательная база по использованию Н₁-БГ для лечения физических крапивниц, включая дермографическую, холодовую, от давления, холинергическую, солнечную, все еще остается незначительной, хотя в отдельных

Таблица 3

Категории риска назначения лекарственных средств беременным в классификации FDA

Категория	Описание
A	В контролируемых исследованиях у женщин не выявлено риска для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах). Возможность повреждающего действия на плод представляется маловероятной
B	Изучение репродукции у животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводились, или нежелательные эффекты (помимо снижения фертильности) были показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)
C	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза ЛС для беременной может оправдать его использование; исследования на животных и адекватные хорошие контролируемые исследования у беременных женщин не проводились
D	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск (например, если ЛС необходимо в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные препараты не могут быть использованы или неэффективны)
X	Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода, и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения ЛС у людей. Риск применения у беременных женщин превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть

Таблица 2

Категории риска назначения системных антигистаминных препаратов беременным в классификации FDA [37, 38]

Препарат*	Категория риска
Хлорфенирамин (Пиритон) Клемастин (Тавегил) Цетиризин (Цетрин) Левосетиризин (Ксизал) Лоратадин (Кларитин) Дифенгидрамин (Димедрол) Доксиламин (Донормил)	B (имеют относительно низкий риск осложнений при применении во время беременности)
Астемизол (Гисталонг) Бромфенирамин (Димотан) Трипролидин (Актидил) Гидроксизин (Атаракс) Дезлоратадин (Эриус) Фексофенадин (Телфаст) Хлоропирамин (Супрастин)	C (могут быть использованы во время беременности, если польза для матери превышает возможный риск для плода)

Примечание. * В скобках даны примеры торговых названий препаратов.

исследованиях была показана некоторая эффективность (C) [23].

Антигистаминные ЛС менее эффективны для лечения других форм крапивницы, например пигментной и кожного мастоцитоза, а также при уртикарном васкулите и крапивнице, связанной с криопирин-опосредованными аутовоспалительными заболеваниями (C) [24].

С другой стороны, H₁-БГ высокоэффективны при аллергическом и АО, сочетанном с крапивницей и зудом. Препараты неэффективны при неаллергических изолированных АО, включая наследственный I, II, III типов и приобретенный, связанный с онкологическим заболеванием или применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [25].

Международные непатентованные и торговые названия, а также

дозы и кратность применения у детей и взрослых приведены в табл. 1.

Побочные эффекты

У фексофенадина, лоратадина, дезлоратадина, цетиризина иногда наблюдается легкий антихолинергический эффект. Цетиризин, фексофенадин примерно в 10% случаев вызывают седативный эффект [26]. Это может быть связано с генетическим полиморфизмом гена MDR1, кодирующего гликопротеин P (транспортёр, участвующий в выведении многих ЛС, в т.ч. антигистаминных), что опосредует изменение фармакокинетики этих препаратов у некоторых пациентов.

Седативные H₁-БГ оказывают выраженное действие на ЦНС (могут вызывать сонливость, вялость, слабость, снижение концентрации внимания и др.) (табл. 2).

Антагонисты H₂-рецепторов характеризуются значительным количеством побочных эффектов; циметидин следует применять с осторожностью в связи с его взаимодействием со многими ЛС, а также из-за возможного снижения потенции, появления головной боли, артралгии, миалгии, поражения ЦНС и кардиотоксического эффекта препарата.

Продолжительность терапии

Для большинства пациентов с ХК рекомендуется 3–6 мес регулярной терапии (D) [1, 27] с периодической отменой или снижением дозы препарата при отсутствии симптомов заболевания. У пациентов с длительным анамнезом крапивницы и АО лечение возможно в течение 6–12 мес с постепенной отменой препаратов на несколько недель. У пациентов с интермиттирующими,

эпизодически появляющимися симптомами возможно назначение терапии «по требованию» или профилактически перед важными жизненными событиями.

Кромоны и кетотифен

Кромоны, назначаемые внутрь, не всасываются в ЖКТ и обычно неэффективны при крапивнице. Тем не менее некоторые авторы отметили эффективность стабилизатора мембран тучных клеток кетотифена у пациентов с холодовой [28], холинергической [29], дермографической [29] и крапивнице, отсроченной от давления [30]. Пробная терапия кетотифеном возможна при отсутствии эффекта от антигистаминных препаратов [31, 32].

Особенности антигистаминной терапии крапивницы у детей, беременных женщин и пожилых

Все антигистаминные ЛС могут применяться у детей старше 12 лет. В некоторых рекомендациях стран Европы и США указывается на возможность безопасного назначения следующих препаратов у детей раннего возраста: I поколение — гидроксизин и алимемазин (с 6 лет), дифенгидрамин, клемастин, прометазин, ципрогептадин и кетотифен (с 2 лет); II поколение — только цетиризин, лоратадин и дезлоратадин могут применяться при ХК у детей с 2 лет, эбастин, фексофенадин и левоцетиризин — только с 6 лет [33]. Цетиризин (после обработки результатов исследования ЕТАС) стал первым антигистаминным препаратом, одобренным Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) для применения у детей с 6 мес для терапии круглогодичного аллергического ринита и ХК. Безопасность длительного использования (до 18 мес) неседативных H₁-БГ II поколения у детей раннего возраста, в отличие от антигистаминных препаратов I поколения, была доказана в РКИ [34–36].

Решение о назначении этих или других препаратов у детей младшего возраста принимается индивидуально в каждом конкретном случае после оценки соотношения польза/риск.

При выборе препаратов для беременной пациентки с крапивницей необходимо учитывать категории риска

назначения ЛС беременным в классификации FDA (табл. 3 и 4) [37, 38].

Необходимо избегать применения системных препаратов у беременных пациенток, особенно в I триместре [39]. Тем не менее при необходимости нужно начинать (или продолжать) лечение антигистаминными препаратами как ЛС выбора у пациентов с крапивницей. H₁-БГ I поколения ранее рекомендовались как наиболее изученные и безопасные препараты при беременности. Но в настоящее время накоплено достаточно информации, подтверждающей безопасность антигистаминных препаратов II поколения, что вместе с отсутствием седативных и других побочных эффектов по сравнению с предшественниками дает право предпочитать именно их назначение во время беременности (C) [40]. По потребности должны использоваться наименьшие дозы лоратадина или дезлоратадина как наиболее изученных препаратов, а при их неэффективности — дифенгидрамина (C) [27, 39]. Недопустимо применение астемизола и терфенадина ввиду аритмогенного действия, а также выявленного эмбриотоксического действия в испытаниях на животных.

Следует взвешивать потенциальную пользу для матери и риск для плода при назначении любых препаратов во время беременности; объяснить пациентке необходимость приема антигистаминных препаратов во время беременности при остром или рецидивирующем течении крапивницы, информировать о наличии минимального риска и сохранении здоровья матери в интересах плода.

Все антигистаминные ЛС поступают в грудное молоко. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, получают примерно 0,1% дозы препарата при пероральном употреблении его матерью. H₁-БГ I поколения у таких детей могут вызывать седацию и другие побочные эффекты [41, 42]. При лактации возможно использование (при необходимости) наименьших доз лоратадина или цетиризина (C) [39, 43].

Как и все препараты при беременности и лактации, H₁-БГ должны применяться в минимальной эффективной дозе.

У пожилых лиц существует предрасположенность к развитию побочных эффектов со стороны ЦНС при применении ЛС, проникающих через гематоэнцефалический барьер. При назначении в этой группе пациентов

H₁-БГ I поколения даже в рекомендуемых производителем дозах есть высокий риск седации, когнитивной дисфункции, нарушения внимания, речи и других побочных эффектов [41, 42].

Кроме того, у пожилых пациентов часто имеет место полипрагмазия, поэтому возрастает вероятность взаимодействия седативных антигистаминных препаратов с другими ЛС.

H₁-БГ I поколения противопоказаны пациентам с глаукомой и гипертрофией простаты [41, 42].

Заключение

Крапивница/АО — это гетерогенная группа заболеваний, для которой характерны многообразие клинических проявлений и различные механизмы развития. Поэтому логично, что для ее лечения должен применяться ступенчатый подход, основанный на форме крапивницы, тяжести, патогенезе и особенностях течения. Алгоритм такого подхода приведен в других публикациях [1, 15], здесь же рассматривались рекомендации по применению отдельных препаратов и приводились доказательства их эффективности.

Необходимо помнить, что антигистаминные препараты показаны практически всем пациентам с крапивницей, за исключением некоторых больных с изолированным АО, в частности с наследственным. Кроме того, без особых показаний желательно избегать назначения антигистаминных и других системных препаратов в I триместре беременности, несмотря на то, что в исследованиях не было отмечено тератогенного эффекта. Добавление блокатора лейкотриеновых рецепторов к антигистаминной терапии у взрослых пациентов может давать дополнительный эффект, когда обострение крапивницы связано с приемом пищевых псевдоаллергенов, аспирина или наличием функциональных аутоантител.

В настоящее время требуются дополнительные исследования уже существующих ЛС для лечения крапивницы, особенно хронической, и поиск новых высокоэффективных препаратов. При этом нужно учитывать, что в отличие от антигистаминных ЛС применение большинства препаратов второй и третьей линий, в частности циклоспорина и омализумаба, сопряжено с высокой стоимостью и/или существенным риском выраженных побочных эффектов. ■

Литература

- Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria // World Allergy Organ J. 2012, Jan; 5 (Suppl 1): S1–5. doi: 10.1097/WOX.0 b013 e3181 f13432. Epub 2012, Jan 13.
- Monroe E. W., Fox R. W., Green A. W. et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily) in the management of idiopathic chronic urticaria // J. Am. Acad. Dermatol. 1988; 19: 138–139.
- Ring J., Hein R., Gauger A. et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Dermatol. 2001; 40: 72–76.
- La Rosa M., Leonardi S., Marchese G. et al. Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatamide in chronic idiopathic urticaria in preschool children // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001; 87: 48–53.
- Nettis E., Colanardi M. C., Paradiso M. T., Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Clin. Exp. Allergy. 2004; 34: 1401–1407.
- Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria // Allergy. 2008; 63 (Suppl. 89): 1–20. Review.
- Handa S., Dogra S., Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria // J. Dermatol. Treat. 2004; 15: 55–57.
- Finn A. F. Jr., Kaplan A. P., Fretwell R. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 1071–1078.
- Nettis E., Colanardi M. C., Barra L. et al. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Br. J. Dermatol. 2006; 154: 533–538.
- Aberer W., Kranke B. One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2001; 15 (1): 77–79.
- Gimenez-Arnau A., Pujol R. M., Ianesi S. et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study // Allergy. 2007; 62: 539–546.
- Holgate S., Canonica G., Simons F. et al. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations // Clin. Exp. Allergy. 2003; 33: 1305–1324.
- Wedi B., Kapp A. Chronic urticaria: assessment of current treatment. Exp. Rev. Clin. Immunol. 2005; 1: 459–473.
- Asero R., Tedeschi A., Cugno M. Treatment of chronic urticaria // Immunol Allergy Clin North Am. 2014 Feb; 34 (1): 105–116. doi: 10.1016/j.iacl.2013.09.013. Epub 2013, Oct 28.
- Maurer M., Magerl M., Metz M., Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria // J Dtsch Dermatol Ges. 2013, Aug 19. doi: 10.1111/ddg.12194. [Epub ahead of print].
- Church D. S., Baiardini I., Staevska M. et al. The effectiveness of antihistamines in up to four-times conventional doses on urticarial discomfort and quality of life in difficult-to-treat urticaria. Abstract 1501, Warsaw: XXVIII EAACI Congress, 2009.
- Bleehen S. S., Thomas S. E., Greaves M. W. et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study // Br. J. Dermatol. 1987; 117: 81–88.
- Paul E., Bofldeker R. H. Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine: a randomized double-blind study in 45 patients // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1986; 31: 277–280.
- Breneman D. L. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria // Ann. Pharmacother. 1996; 30: 1075–1079.
- Garg G., Thami G. P. Comparative efficacy of cetirizine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria // J. Dermatol. Treat. 2007; 18: 23–24.
- Potter P. C., Kapp A., Mauer M. et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic urticaria patients // Allergy. 2009; 64 (4): 596–604.
- Kaplan A. P. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema // N. Engl. J. Med. 2002; 346: 175–179.
- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // Allergy. 2006; 61: 321–331.
- Brodell L. A., Beck L. A. Differential diagnosis of chronic urticaria // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2008; 100: 181–188.
- Frank M. M. Hereditary angioedema // J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121: S398–S401.
- Колхир П. В., Игнатъев И. В., Сычев Д. А., Кукуев В. Г. Влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру C3435 Т гена MDR1, кодирующего гликопротеид-Р, на фармакокинетику блокатора H₁-гистаминовых рецепторов III поколения фексофенадина // Аллергол. и иммунол. 2006; 3 (3): 279.
- Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // Allergy. 2009; 64: 1427–1443.
- St-Pierre J. P., Kobric M., Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria // Ann. Allergy. 1985; 55: 840–843.
- Cap J. P., Schwanz H. J., Czarnetzki B. M. Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a crossover double-blind trial // Hautarzt. 1985; 36: 509–511.
- Vena G. A., D'Argento V., Cassano N., Mastroianni M. Sequential therapy with nimesulide and ketotifen in delayed pressure urticaria // Acta Derm. Venereol. 1998; 78: 304–305.
- Kaplan A. P. Urticaria and angioedema. In: Allergy: principles and practice, 5th edn. Ed. by E. F. Ellis, E. Middleton et al. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998: 1104–1122.
- Katz S. I. Mechanisms involved in allergic contact dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 1990; 86: 670–672.
- Equipo editorial del Martindale: Antihistaminicos. En Martindale-Guia completa de consulta farmacoterapeutica. Dir. por S. C. Sweetman. Barcelona: Pharma Editores, 2003: 531–557.
- Simons F. E. R. On behalf of the ETAC Study Group. Prospective, long-term safety evaluation of the H₁-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 433–440.
- Simons F. E. R. On behalf of the Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study // Pediatr. Allergy Immunol. 2007; 18: 535–542.
- Grimfeld A., Holgate S. T., Canonica G. W. et al. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study. Clin. Exp. Allergy 2004; 34: 1665–1672.
- Yawn B., Knudtson M. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy: Safety of AR Drug Classes During Pregnancy Antihistamines http://www.medscape.com/viewarticle/558444_13.
- Фассахов П. С. Лечение бронхиальной астмы у беременных. Качество жизни // Медицина. 2007; 1 (18): 50–55.
- Grattan C. E., Humphreys F. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children // Br. J. Dermatol. 2007; 157 (6): 1116–1123.
- Wallace D. V., Dykewicz M. S. et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter // J. Allergy Clin. Immunol. Aug 2008; 1–84.
- Simons F. E. R. Advances in H₁-antihistamines // N. Engl. J. Med. 2004; 351: 2203–2217.
- Simons F. E. R., Akdis C. A. Histamine and antihistamines. In: Middleton's Allergy Principles and Practice, 7th edn. Ed. by N. F. Adkinson Jr., W. W. Busse et al. St. Louis: Mosby Inc. (an affiliate of Elsevier Science), 2008: 1517–1547.
- Powell R. J., Du Toit G. L. et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema // Clin. Exp. Allergy. 2007; 37: 631–650.

URIAGE

EAU THERMALE

КСЕМОЗ®

Мягкость и комфорт
при любых типах сухости кожи

При ксерозах любой этиологии

Новорожденные • Дети • Взрослые

Без ароматизаторов • Без парабенов • Без консервантов

КСЕМОЗ® МОЛОЧКО - ЭМОЛЬЯНТ

НОВИНКА

- для сухой, шелушащаяся кожи
- снимает раздражение
- увлажняет и смягчает кожу

КСЕМОЗ® – универсальный крем-эмольтант

- увлажняет
- восстанавливает кожный барьер
- оказывает быстрое успокаивающее действие

КСЕМОЗ® ЦЕРАТ – насыщенный крем

Уход при очень сухой коже

- релипидирует кожу
- восстанавливает кожный барьер
- интенсивно увлажняет и смягчает
- обладает насыщенной текстурой
- моментально возвращает коже комфорт

КСЕМОЗ® СИНДЕТ – пенящийся

гель-крем без мыла

- мягко очищает и смягчает кожу
- защищает от сухости кожи,
вызванной жесткой водой

КСЕМОЗ® КРЕМ ДЛЯ ЛИЦА

- успокаивает
- интенсивно увлажняет
- восстанавливает кожный барьер

Высокотехнологичная
формула



ω-3 - церамиды, ω-6 - церамиды
Фитостеролы

URIAGE
EAU THERMALE

Source of Care



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

Таблица

Международные непатентованные и торговые названия антигистаминных препаратов, дозы и кратность приема у взрослых и детей*

МНН	Торговые названия	Применение у взрослых и детей старше 12 лет	Применение у детей раннего возраста
H₁-БГ II поколения (неседативные)			
Фексофенадин	Телфаст, Аллерфекс, Гифаст, Фексадин, Фексофаст, Фексо	120–180 мг/сут в таблетках	Детям 6–11 лет — по 30 мг 2 раза в сутки в таблетках
Дезлоратадин	Эриус, Лордестин	5 мг/сут в таблетках	Детям 1–5 лет — 1,25 мг/сут (2,5 мл) сиропа; 6–11 лет — по 2,5 мг/сут (5 мл) сиропа
Лоратадин	Ломилан, Кларитин, Лоратадин, Кларотадин, Лоратадин-Верте, ЛораГЕКСАЛ, Кларидол, Кларисенс, Веро-Лоратадин, Эролин, Кларифер, Алерприв, Кларготил, Кларифарм	10 мг/сут в таблетках или сиропе (2 ч. л.)	Детям до 11 лет при массе тела < 30 кг — 5 мг (1/2 таблетки) или 5 мл (1 ч. л.) сиропа 1 раз в сутки; при массе тела ≥ 30 кг — 10 мг (1 таблетка) или 10 мл (2 ч. л.) сиропа 1 раз в сутки
Цетиризин	Цетрин, Зиртек, Зодак, Цетиризин, Цетиризин ГЕКСАЛ, Летизен, Парлазин, Цетиризин ДС, Цетиринакс, Аллертек	10 мг/сут в таблетках (взрослым и детям > 6 лет)	Детям 6–12 мес — 2,5 мг (5 капель) 1 раз в сутки; 1–2 года — по 2,5 мг (5 капель) 2 раза в сутки; 2–6 лет — по 2,5 мг (5 капель) 2 раза в сутки или 5 мг (10 капель) 1 раз в сутки
Эбастин	Кестин	10–20 мг/сут в таблетках (взрослым и детям > 15 лет)	Детям 6–11 лет — 5 мг (1/2 таблетки) 1 раз в сутки; 12–15 лет — 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки
Левоцетиризин	Ксизал, Супрастинекс, Гленцет	5 мг/сут в таблетках	Детям > 6 лет — 5 мг/сут в таблетках
H₁-БГ I поколения (седативные)			
Акривастин	Семпрекс	8 мг в капсулах 3 раза в сутки	Не показан
Хлоропирамин	Супрастин	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки (75–100 мг/сут); 1–2 мл (1–2 ампулы) в/в или в/м	Внутрь: детям 1–12 мес — по 1/4 таблетки (6,5 мг) 2–3 раза в сутки (в растертом до порошка виде вместе с детским питанием); 1–6 лет — по 1/4 таблетки 3 раза в сутки или по 1/2 таблетки 2 раза в сутки; 6–14 лет — по 1/2 таблетки (12,5 мг) 2–3 раза в сутки. В инъекциях (рекомендуемые начальные дозы): детям 1–12 мес — 0,25 мл (1/4 ампулы) в/м; 1–6 лет — 0,5 мл (1/2 ампулы) в/м; 6–14 лет — 0,5–1 мл (1/2 — 1 ампула) в/м
Дифенгидрамин	Димедрол, Аллергин	30–50 мг в таблетках 1–3 раза в сутки; по 20–50 мг парентерально 1–2 раза в сутки	Детям до 1 года — таблетки 2–5 мг; 2–5 лет — 5–15 мг; 6–12 лет — 15–30 мг на прием
Клемастин	Тавегил	1 мг в таблетках 2 раза в сутки; в инъекциях 2 мг в/в или в/м	Детям 6–12 лет — 0,5–1 мг; 1–6 лет — рекомендуется сироп 0,67 мг (1 ч. л.); в/м 0,025 мг/кг/сут в 2 приема
Гидроксизин	Гидроксизин, Атаракс	25 мг в таблетках 1–4 раза в сутки	Детям 12 мес до 6 лет — 1–2,5 мг/кг/сут в несколько приемов; 6 лет и старше — 1–2 мг/кг/сут в несколько приемов
Ципрогептадин	Перитол	При ХК суточная доза — 6 мг (по 1/2 таблетки или по 5 мл сиропа 3 раза в сутки)	Детям 3–7 лет — суточная доза составляет 4–6 мг/сут (по 1/2 таблетки 2 или 3 раза в сутки); 7–14 лет — 8–12 мг/сут (по 1 таблетке 2–3 раза в сутки); 2–3 года в форме сиропа — суточная доза 0,25 мг/кг массы тела или 8 мг/м ² поверхности тела (2–6 мг/сут в 2–3 приема, по 5–15 мл сиропа)
Хифенадин	Фенкарол	25–50 мг в таблетках 3–4 раза в сутки; детям старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза в сутки	Детям до 3 лет — по 5 мг 2–3 раза в сутки; 3–7 лет — по 10 мг 2 раза в сутки; 7–12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза в сутки
Прометазин	Пипольфен	Взрослым 12,5–25 мг в/м через каждые 4–6 ч или 25 мг внутрь 1 раз в сутки вечером либо по 25 мг 2 раза в сутки (утром и вечером); детям старше 10 лет и подросткам 5–20 мг внутрь 1–3 раза в сутки	Детям 2–5 лет — по 5–10 мг внутрь 1–3 раза в сутки; 5–10 лет — по 5–15 мг 1–3 раза в сутки. Детям от 2 мес до 14 лет препарат можно вводить в/м 3–5 раз в сутки в дозе из расчета 0,5–1 мг/кг массы тела

П. В. Колхир, Н. Г. Кочергин, О. А. Косоухова. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы // Лечащий Врач. 2014. № 4.

Таблица

Международные непатентованные и торговые названия антигистаминных препаратов, дозы и кратность приема у взрослых и детей (окончание)*

Мегбидролин	Диазолин	0,1 г в таблетках 1–3 раза в сутки	Детям старше 2 лет — по 0,05 г 1–2 раза в сутки; с 5 лет — по 0,05 г 2–3 раза в сутки
Диметинден	Фенистил	2,5 мг (1 таблетка ретард) утром и вечером или 4 мг (капсула ретард) 1 раз в сутки	Детям 1–12 мес в виде сиропа — по 3–10 капель 3 раза в сутки; 1–3 года — по 10–15 капель 3 раза в сутки; старше 3 лет — по 15–20 капель 3 раза в сутки
Хлорфенирамин (в России пока не зарегистрирован)	Пиритон	4 мг у взрослых и 2 мг у детей каждые 4–6 ч, но не более 6 таблеток в сутки	
Стабилизаторы мембран тучных клеток			
Кетотифен**	Кетотифен, Задитен	1 мг в таблетках 2 раза в сутки	Детям старше 3 лет — по 1 таблетке (1 мг) или по 5 мл сиропа 2 раза в сутки (утром и вечером); 6 мес до 3 лет — по 2,5 мл сиропа (0,5 мг) 2 раза в сутки (утром и вечером)
Блокаторы H₂-рецепторов гистамина			
Ранитидин	Ранитин, Рантак, Ранитидин	По 150 мг 2 раза в сутки	Не изучалось
Циметидин	Гистодил	По 300 мг 4 раза в сутки	Не изучалось
Фамотидин	Фамосан, Фамотидин	По 20 мг 2 раза в сутки	Не изучалось
Примечание. * Дозы препаратов и кратность их назначения указаны согласно инструкции производителя. ** Лечение необходимо проводить в течение не менее 2–3 мес, особенно у пациентов, у которых не наблюдался эффект в первые недели. Прекращать лечение кетотифеном следует постепенно, в течение 2–4 нед.			
П. В. Колхир, Н. Г. Кочергин, О. А. Косоухова. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы // Лечащий Врач. 2014. № 4.			

Таблица 2

Побочные эффекты H₁-блокаторов I и II поколений*

Область действия/механизм	I поколение	II поколение
ЦНС (через H ₁ -рецепторы)	При приеме в терапевтических дозах возможны головокружение, усталость, сонливость, нарушение когнитивных функций, памяти, головная боль, дискинезия, галлюцинации и некоторые другие эффекты. Могут вызывать раздражительность, сонливость или респираторную депрессию у детей, находящихся на грудном вскармливании	Могут возникать при приеме в высоких дозах (например, фексофенадин в дозе 360 мг и более). Не было отмечено побочных эффектов со стороны ЦНС у детей на грудном вскармливании
Сердечно-сосудистая система (антимускариновые эффекты, блокада α-адренорецепторов, блокада ионных каналов)	Дозозависимая синусовая тахикардия, удлинение рефрактерного периода предсердий, суправентрикулярные аритмии, дозозависимое удлинение интервала QT, вентрикулярные аритмии	При применении большинства препаратов не отмечались побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, хотя астемизол и терфенадин могут вызывать тахикардию, аритмии и удлинение интервала QT
Другие области действия (блокада мускариновых, серотониновых и α-адренорецепторов)	Мидриаз, сухость глаз, сухость во рту, задержка мочи, эректильная дисфункция, нарушение памяти. Периферическая вазодилатация, постуральная гипотензия, головокружение. Увеличение аппетита и массы тела (ципрогептадин, кетотифен)	Не сообщалось
Токсичность после передозировки	Эффекты со стороны ЦНС: выраженная сонливость, летаргия, спутанность сознания, делирий и кома у взрослых. Парадоксальное возбуждение, раздражительность, гиперактивность, инсомния, галлюцинации у детей	Не сообщалось о серьезной токсичности или летальных случаях
Тератогенность при использовании во время беременности	FDA: категория В (хлорфенирамин, дифенгидрамин) и С (гидроксизин, кетотифен)	FDA: категория В (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин) и С (дезлоратадин, фексофенадин)
Безопасность длительного применения	Нет исследований	Исследования в течение 12–18 мес у взрослых и детей
Канцерогенность	Не выявлялась	Не выявлялась
Примечание. FDA — Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States).		
П. В. Колхир, Н. Г. Кочергин, О. А. Косоухова. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы // Лечащий Врач. 2014. № 4.		

Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов:

клинико-генеалогический анализ, риск возникновения и тяжесть течения

И. А. Викторова¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Коншу

Д. С. Киселева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Установлена семейная агрегация гипермобильности суставов с различным типом наследования. Выявлены клинические особенности, тяжесть течения остеоартроза на фоне гипермобильности суставов. Предложена модель прогноза риска возникновения остеоартроза у лиц с семейной гипермобильностью суставов.

Ключевые слова: гипермобильность суставов, семья, остеоартроз, синдром гипермобильности суставов, синдром Паганини, риск возникновения, прогноз.

Abstract. We identified clinical and genealogical features, the severity of the osteoarthritis course against the background of hypermobility of the joints. There is a model of prediction of risk of osteoarthritis occurrence in people with hypermobility of the joints to determine high-risk people.

Keywords: the hypermobility of the joints, the family, the osteoarthritis, the syndrome of hypermobility of the joints, Paganini's syndrome, the risk of occurrence, prediction.

Актуальность проблемы гипермобильности суставов и синдрома гипермобильности суставов определяется не только распространенностью среди работоспособного населения, но и высоким риском развития раннего остеоартроза (ОА) [1, 2].

Гипермобильность суставов (ГМС) — состояние, при котором амплитуда активных и/или пассивных движений в суставах превышает условную среднестатистическую норму [1]. Синдром гипермобильности суставов (СГМС) — это наличие жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата у пациентов с чрезмерно подвижными суставами [3].

В зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности обследуемых эпидемиологические показатели ГМС варьируют от 6,9% до 31,5% [4]. Проведенные семейные исследования показывают сосуществование в одной родословной ГМС (особенно среди

родственников I степени родства) [5]. М. Castori и коллеги определили тип наследования этого семейного признака как аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью, вариабельной экспрессивностью [5, 6].

Для диагностики гипермобильности суставов существует общепринятый скрининг-тест Бейтона [3]. Этот тест был модифицирован Шиллингом для выявления «гипермобильных лиц», склонных к ОА. Суть модификации заключается в дополнении тестов Бейтона «синдромом Паганини» для рук [7]. Шиллинг дает следующее описание «синдрома Паганини» (9 тестов): 1) активная ульнарная девиация II–V пальцев кисти за счет отклонения в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах, иногда с подвывихом в указанных суставах; 2) активное переразгибание II–V пальцев кистей рук; 3) переразгибание запястно-пястного сустава большого пальца кисти; 4) выступание ногтевой фаланги за ульнарный край ладони при фиксации большого пальца поперек ладони; 5) пассивное приведение большого пальца к тыльной стороне кисти руки;

6) активное сгибание в дистальных межфаланговых суставах II–V пальцев кистей рук, которое может напоминать «шею лебедя»; 7) поперечное растяжение пальцев в противоположном направлении в пястно-фаланговых суставах в виде шпагата, этот тест проверяется попарно в II–III, III–IV пальцах кисти; 8) пассивное поочередное укладывание III, IV, V пальцев кистей друг на друга, «палец-улитка»; 9) поворот руки на 360 градусов в плечевом и локтевом суставе.

Брайтонские диагностические критерии СГМС сохраняют свою актуальность, но подвергаются модификации различными авторами. Малые критерии ГМС были дополнены А. Г. Беленьким [4] и включают hallux valgus, сколиоз, сандалевидную щель, полую стопу, брахидактилию, деформации грудной клетки и пролапс митрального клапана. Ф. Шиллинг модифицировал большие критерии, добавив к ним «синдром Паганини», к малым критериям — врожденную дисплазию тазобедренного сустава, «щелкающее бедро», варусную, вальгусную деформацию коленных суста-

¹ Контактная информация:
vic-inna@mail.ru

Таблица 1

Тесты синдрома Паганини у пациентов основной и контрольной групп

Тесты	Пациенты основной группы (n = 61)		Пациенты контрольной группы (n = 60)		Критерий χ^2 -квадрат, уровень значимости
	Абс.	%	Абс.	%	
Ульнарная девиация II–V пальцев кисти	37	60,7	2	3,3	$\chi^2 = 45,503$; $p = 0,000$
Переразгибание II–V пальцев кисти	53	86,9	9	15	$\chi^2 = 62,561$; $p = 0,000$
Переразгибание запястно-пястного сустава	28	45,9	2	3,3	$\chi^2 = 29,395$; $p = 0,000$
Выступление ногтевой фаланги большого пальца из-под кулака	36	59,0	14	23,3	$\chi^2 = 15,884$; $p = 0,000$
Приведение I пальца к тылу кисти	30	49,2	1	1,7	$\chi^2 = 35,834$; $p = 0,000$
Шея лебедя	31	50,8	9	15,0	$\chi^2 = 17,537$; $p = 0,000$
Пальцевой шпагат	18	29,5	1	1,7	$\chi^2 = 17,713$; $p = 0,000$
Палец-улитка	47	77,0	6	10,0	$\chi^2 = 55,242$; $p = 0,000$
Поворот руки на 360 градусов	8	13,1	0	0,0	$\chi^2 = 8,426$; $p = 0,003$

Примечание. n — число пациентов.

вов, подростковую хондромалицию надколенника, вросшие мочки уха [7].

К настоящему времени накоплены факты, показывающие связь гипермобильности суставов и остеоартроза. ГМС из-за связочной слабости считается фактором риска остеоартроза, хотя исследования имеют противоречивые результаты [8–13].

Большинство авторов придерживаются мнения, что гипермобильность суставов является фактором риска для развития остеоартроза, который развивается у этой категории лиц чаще и раньше, чем в общей популяции [8–11]. Однако существуют другие исследования, свидетельствующие о противоположном [12, 13].

Материалы и методы исследования

С целью определения маркеров риска (клинических, генеалогических) возникновения и тяжести течения ОА у лиц с семейной гипермобильностью суставов для оптимизации его ранней диагностики за период с 2011 по 2013 гг. в исследование включен 61 пациент с диагнозом ОА и наличием гипермобильности суставов. Для выявления генеалогических маркеров риска возникновения и тяжести течения ОА на фоне гипермобильности суставов обследованы семьи этих пациентов: пробанды (n = 61) и 184 их родственника I, II, III степени родства. Группу контроля составили 60 пациентов с диагнозом ОА без гипермобильности суставов, а также 121 их родственник.

Исследование пациентов включало опрос жалоб, общий осмотр, оценку индекса массы тела, фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, клиническое обследование суставов и периартикулярных тканей, оценку степени выраженности ГМС, выявление синдрома гипермобильности суставов. Пациентам проводилось рентгенологическое и ультразвуковое исследование пораженных суставов. Оценка тяжести ОА определялась при помощи альгофункциональных индексов: Lequesne для коксартроза и гонартроза, WOMAC, визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). Для оценки наследственной отягощенности обследованы родственники пробанда, подробно изучались амбулаторные карты членов семей.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 10. Статистическая значимость различий значений признаков в двух группах определялась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. При сравнении категориальных переменных оценка значимости различия проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для выявления взаимосвязей между переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость была зафиксирована на уровне 0,05. Для моделирования оценки риска развития ОА у гипермобильных пациентов использовались деревья классифика-

ций. Для оценки качества построенных деревьев применялся ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

В основной группе пациентов с ОА на фоне гипермобильности суставов (n = 61) было 54 женщины и 7 мужчин; средний возраст 50 лет (40; 61). Контрольную группу (n = 60) составили 49 женщин, 11 мужчин; средний возраст 52 года (47; 63) с ОА, без гипермобильности суставов. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, числу обследованных поколений. Группы значимо отличались по показателям альгофункциональных индексов: боли по ВАШ ($U = 1114,0$, $p = 0,000$), индексу Lequesne ($U = 1016,5$, $p = 0,000$), суммарному индексу WOMAC ($U = 1272,0$, $p = 0,003$), индексу боли по WOMAC ($U = 1123,0$, $p = 0,000$) и функциональной недостаточности ($U = 1420,50$, $p = 0,033$). Высокие значения альгофункциональных индексов характеризуют тяжесть течения ОА, что наблюдалось в основной группе пациентов с ОА на фоне гипермобильности суставов.

В основной группе возраст начала ОА составил 32 года (24; 42), в контрольной 45,5 лет (40; 49) ($U = 704,0$, $p = 0,000$). Это свидетельствует о том, что ОА у пациентов с гипермобильностью возникает раньше, чем в общей популяции [5, 8].

Самой распространенной жалобой в группах была артралгия. Пациенты с ОА на фоне гипермобильности чаще предъявляли жалобы на чувство нестабильности суставов в отличие от пациентов без гипермобильности ($\chi^2 = 12,001$; $p = 0,000$), которые чаще жаловались на ограничение объема движений ($\chi^2 = 9,601$; $p = 0,001$), увеличение размеров ($\chi^2 = 22,426$; $p = 0,000$) и крепитацию суставов ($\chi^2 = 14,071$; $p = 0,000$).

Нестабильные суставы более склонны к подвывихам или вывихам, что может быть предшественником ОА [2, 8]. По локализации вывихов/подвывихов в группе пациентов с гипермобильностью суставов и остеоартрозом преобладали голеностопный сустав, коленная чашечка, плечевой, височно-нижнечелюстной, тазобедренный сустав (4,9%), сустав большого пальца кисти.

Наличие рецидивных растяжений связок голеностопного сустава было больше в основной группе пациентов ($\chi^2 = 10,722$; $p = 0,001$).

Не отмечалось значимых различий по количеству пораженных суставов в двух группах. Особенностью паци-

ентов с ОА на фоне гипермобильности суставов явилась большая распространенность коксартроза ($\chi^2 = 7,738$; $p = 0,005$).

В группе пациентов с гипермобильностью суставов преобладали II (53,6%), III (54,5%), IV (100%) рентгенологические стадии, однако при сравнении с контрольной группой выявить различие при помощи метода χ^2 не удалось ($p = 0,06$).

Пациенты с ОА на фоне гипермобильности суставов имели функциональную недостаточность суставов (ФНС) III (70,3%) и II (55,3%) степени по сравнению с группой без гипермобильности суставов ($p = 0,000$).

В основной группе пациентов чаще наблюдался пролиферативный синовит (9,8%) по сравнению с группой контроля (6,7%), различия приближались к статистической значимости ($\chi^2 = 0,401$; $p = 0,526$).

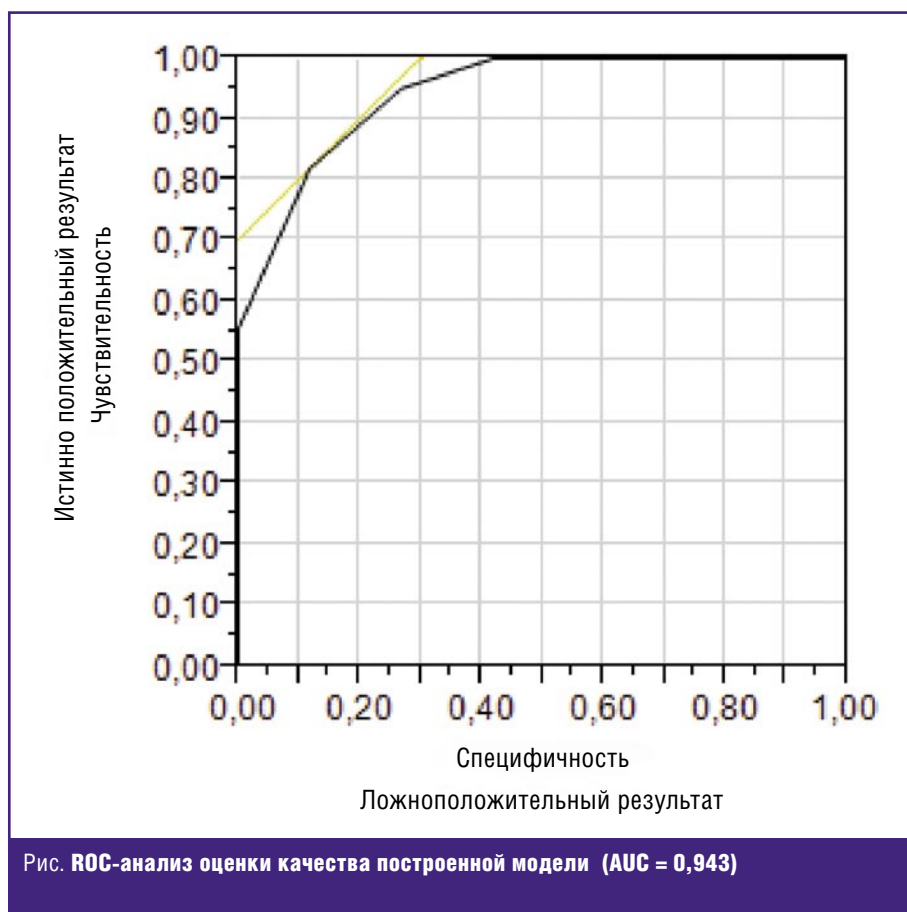
По характеру течения ОА выявлены значимые различия в группах. У пациентов с ОА на фоне ГМС течение было быстро прогрессирующим ($\chi^2 = 51,092$; $p = 0,000$) по сравнению с пациентами без гипермобильности суставов, у которых часто наблюдался медленно прогрессирующий тип течения ОА ($\chi^2 = 13,982$; $p = 0,000$). Поскольку тяжесть течения ОА определяется типом прогрессирования, можно сделать вывод, что в группе пациентов с гипермобильностью суставов отмечалось более тяжелое течение ОА.

Методом критерия χ^2 для сравнения двух групп по качественному признаку выявлено, что все тесты синдрома Паганини характерны с высокой значимостью для пациентов с ОА на фоне гипермобильности суставов ($\chi^2 = 51,101$; $p = 0,000$) (табл. 1).

Большое влияние в основной группе пациентов с ОА на фоне гипермобильности оказала систематическая интенсивная физическая нагрузка ($\chi^2 = 4,365$; $p = 0,03$) и статическая нагрузка ($\chi^2 = 12,979$; $p = 0,000$). Систематические занятия физической культурой в сочетании с длительными статическими нагрузками у гипермобильных лиц оказывают достоверное влияние на развитие ОА, что согласуется с другими исследованиями [5, 9].

Факторы риска ОА, такие как курение, остеопороз, остеопения, значимо не отличались в двух группах ($\chi^2 = 0,264$, $p = 0,607$; $\chi^2 = 2,592$, $p = 0,107$ и $\chi^2 = 0,000$, $p = 0,990$ соответственно).

Наличие шелкающих суставов (пальцев, бедра, челюсти) достоверно выше



в основной группе пациентов с ОА на фоне гипермобильности суставов ($\chi^2 = 22,569$; $p = 0,012$) и является значимым фактором риска возникновения ОА.

Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава отмечалась в основной группе — 14,8% ($\chi^2 = 6,834$; $p = 0,009$). Боль в различных отделах позвоночника была характерна для обеих групп, в основной группе преобладающими были боли в шейном ($\chi^2 = 6,274$; $p = 0,012$) и грудном отделах ($\chi^2 = 6,436$; $p = 0,011$).

Периартикулярные поражения по данным литературы считаются одним из типичных проявлений СГМС [4]. Однако эти поражения часто встречаются среди людей с нормальным объемом движений в суставах, особенно во второй половине жизни. В нашем исследовании периартикулярные поражения по локализации статистически значимо не отличались между двумя группами. Однако в основной группе часто наблюдался синовит мелких суставов кистей и стоп ($\chi^2 = 5,130$; $p = 0,023$). Синдром запястного канала также был характерен для пациентов основной группы ($\chi^2 = 12,522$; $p = 0,000$).

Преждевременный ОА может возникнуть на фоне сопутствующих орто-

педических аномалий: плоскостопия, X- или O-образных искривлений нижних конечностей, дисплазии тазобедренных суставов и т.д. Доказана ассоциация гипермобильности суставов с плоскостопием [4]. В нашем исследовании ортопедические аномалии часто встречались в группе гипермобильных лиц: среди них дисплазия тазобедренного сустава ($p = 0,000$), X-образные ноги ($p = 0,0005$), продольное плоскостопие ($p = 0,006$), поперечное плоскостопие ($p = 0,003$) и его осложнение hallux valgus ($p = 0,002$).

Поскольку гипермобильный синдром является патологией всей соединительной ткани, то у таких пациентов может быть большое разнообразие признаков дисплазии [1]. У пациентов из контрольной группы чаще встречались: нефроптоз ($p = 0,003$), пролапс митрального клапана ($p = 0,000$), кисты внутренних органов ($p = 0,02$), голубые склеры ($p = 0,000$), миопия ($p = 0,000$), готическое небо ($p = 0,001$), уздечка языка ($p = 0,03$), сколиоз грудного отдела позвоночника ($p = 0,002$), выраженный поясничный лордоз ($p = 0,000$), воронкообразная деформация грудной клетки ($p = 0,009$), долихостеномелия ($p = 0,000$), арахнодактилия ($p = 0,000$), сандалевидная щель

Таблица 2

Результат моделирования прогноза риска возникновения остеоартроза у лиц с гипермобильностью суставов

Группа	Правило	Объем	Риск
1	Возраст начала боли в суставах < 38 лет + синдром Паганини ≥ 4 тестов	34	100,0%
2	Возраст начала боли в суставах < 38 лет + синдром Паганини < 4 тестов	17	47,1%
3	Возраст начала боли в суставах ≥ 38 лет + синдром Паганини ≥ 2 тестов	23	69,6%
4	Возраст начала боли в суставах ≥ 38 лет + синдром Паганини < 2 тестов + «щелкающее» бедро (да)	12	25,0%
5	Возраст начала боли в суставах ≥ 38 лет + синдром Паганини < 2 тестов + «щелкающее» бедро (нет)	35	0,0%

($p = 0,005$), II палец стопы > I ($p = 0,003$), астенический тип конституции ($p = 0,000$).

При обследовании родственников пробандов основной и контрольной группы выявлено, что ОА чаще обнаруживался в группе с гипермобильностью суставов у родственников I ($p = 0,000$), II ($p = 0,003$), III ($p = 0,04$) степени родства, преимущественно по женской линии ($p = 0,04$).

При проведении корреляционного анализа по Спирмену в основной группе выявлена отрицательная связь средней силы ($r_s = -0,62$, $p = 0,000$) между возрастом начала ОА и степенью выраженности гипермобильности суставов по Бейтон. Выявлена отрицательная связь между функциональной недостаточностью по WOMAC и степенью выраженности ГМС суставов ($r_s = -0,47$, $p = 0,000$). Поэтому у пациентов с ОА и гипермобильностью суставов сохраняется в достаточном объеме способность к выполнению ряда бытовых навыков у лиц с III степенью ФНС.

В нашем исследовании определен перечень показателей ($n = 154$), вносящих вклад в различие между основной и контрольной группами и проведена их интерпретация. Для выявления пациентов с гипермобильностью суставов, имеющих высокий риск развития ОА, применялся метод дерева классификации с построением ROC-кривой и оценкой качества полученной модели (рис.). Дерево классификации позволяет построить группы пациентов с разными уровнями рисков развития ОА на основе комбинации значимых показателей. Само дерево классификации представляет собой простую, интуитивно понятную структуру в виде дендрограммы, на которой в каждом узле указаны: объем выделенной группы, риск развития ОА (табл. 2).

Выводы

1. У пациентов с гипермобильностью суставов остеоартроз возникает на тринадцать лет раньше, чем у пациентов без гипермобильности суставов, и характеризуется тяжелым течением (быстро прогрессирующим типом течения, III степенью функциональной недостаточности суставов, высокими показателями альгофункциональных индексов: боль по ВАШ, индекс Lequesne, суммарный индекс, индекс боли и функциональной недостаточности по WOMAC). Возраст развития остеоартроза обратно коррелирует с выраженностью гипермобильности суставов по Бейтон.
2. Генеалогические маркеры риска возникновения остеоартроза у лиц с семейной гипермобильностью суставов — наличие остеоартроза у родственников всех степеней родства по женской линии.
3. Разработана модель прогноза риска возникновения остеоартроза у лиц с гипермобильностью суставов, обладающая диагностической чувствительностью 82%, специфичностью 88,3%, эффективностью 85,2%.
4. У пациентов с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте до 38 лет и наличием четырех и более тестов синдрома Паганини риск развития остеоартроза составляет 100%.
5. У пациентов с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, наличием двух и более тестов синдрома Паганини риск развития остеоартроза составляет 69,6%.
6. У пациентов с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, наличием менее двух тестов синдрома Паганини и симптомом «щелкающего» бедра риск развития остеоартроза составляет 25%.

7. У пациентов с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, наличием менее двух тестов синдрома Паганини при отсутствии симптома «щелкающего» бедра риск развития остеоартроза составляет 0%.

8. Менее значимыми клиническими особенностями пациентов с остеоартрозом на фоне гипермобильности суставов являются: наличие астенического типа конституции, ортопедические аномалии (дисплазия тазобедренного сустава, Х-образные ноги, продольное плоскостопие, поперечное плоскостопие, hallux valgus). ■

Литература

1. Grahame R. Hypermobility: an important but often neglected area within rheumatology // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008. Vol. 4, № 10. P. 522–524.
2. Seidel M. F. Konstitutionelle Hypermobilität // Orthopädie und Unfallchirurgie. 2013. Vol. 8, № 3. P. 251–264.
3. Grahame R. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // J. Rheum. 2000. Vol. 27, № 7. P. 1777–1779.
4. Бельский А. Г. Гипермобильный синдром — системное невоспалительное заболевание соединительной ткани // Consilium medicum. 2006. Т. 8, № 8. С. 28–32.
5. Castori M. Joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type): an updated critique // G. Ital. Dermatol. Venereol. 2013. Vol. 148, № 1. P. 13–36.
6. Keer R. J. Hypermobility and the hypermobility syndrome // Man. Ther. 2007. Vol. 12, № 4. P. 298–309.
7. Schilling F. Die instabilität der Hand- und Fingergelenke bei der konstitutionellen Hypermobilität: Ein «Paganini – Syndrom» // Akt. Rheumatol. 2007. Vol. 32. P. 355–357.
8. Golightly Y. M., Nelson A. E. General joint hypermobility and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project // Osteoarthritis and Cartilage. 2012. Vol. 20. P. 182.
9. Murray K. J. Hypermobility disorders in children and adolescents // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 20, № 2. P. 329–351.
10. D. J. Hunter et al. Trapeziometacarpal subluxation predisposes to incident trapeziometacarpal osteoarthritis (OA): the Framingham Study // Osteoarthritis Cartilage. 2005. Vol. 13, № 11. P. 953–957.
11. H. Jonsson et al. High hand joint mobility is associated with radiological CMC1 osteoarthritis: the AGES-Reykjavik study // Osteoarthritis Cartilage. 2009. Vol. 17, № 5. P. 592–595.
12. Chen H. C. et al. Inverse association of general joint hypermobility with hand and knee osteoarthritis and serum cartilage oligomeric matrix protein levels // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58, № 12. P. 3854–3864.
13. Kraus V. B. et al. Articular hypermobility is a protective factor for hand osteoarthritis // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50, № 7. P. 2178–2183.

Профилактика нарушений минеральной плотности кости у подростков с дисплазией соединительной ткани

М. И. Шупина¹, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены подходы к ранней профилактике остеопороза, в том числе у подростков с дисплазией соединительной ткани. Приоритетным направлением является создание оптимальных условий для накопления индивидуальной пиковой костной массы. Значимую роль играет обеспеченность организма кальцием и магнием.

Ключевые слова: остеопороз, ранняя профилактика, дисплазия соединительной ткани, остеогенез, потребление кальция, физические нагрузки.

Abstract. Approaches to early prophylaxis of osteoporosis including osteoporosis of teenagers with conjunctive tissue dysplasia are analyzed. Development of best conditions for accumulating individual peak bone density is priority direction of prophylaxis. Organism supply of calcium and magnesium plays significant role in prophylaxis.

Keywords: osteoporosis, early prophylaxis, conjunctive tissue dysplasia, osteogenesis, calcium consumption, physical activity.

Проgressирующее снижение костной массы в единице объема по отношению к нормальному показателю для соответствующего возраста и пола, нарушение микроархитектоники костной ткани, сопровождающееся повышенной хрупкостью костей и увеличением риска их переломов, лежит в основе понимания проблемы остеопороза (ОП) и концептуальной модели его профилактики. К настоящему времени накоплены многочисленные данные о возрастных, региональных, этнических особенностях накопления пиковой костной массы (ПКМ) и дальнейшей ее потери, различиях в распространенности ОП и переломов на его фоне. Все исследователи, занимающиеся этой проблемой, единодушны во мнении, что раскрытие причин и механизмов развития ОП взрослых неразрывно связано с возрастными особенностями минерализации костного скелета у детей, поскольку у людей, склонных к ОП в зрелом возрасте, определяется низкая минеральная плотность костной ткани по сравнению с их возрастной нормой.

Приоритетным направлением ранней профилактики остеопороза является создание оптимальных условий для накопления индивидуальной пиковой костной массы (ПКМ).

Дисплазия соединительной ткани (dis — нарушение; plasio — развитие) — это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, с нарушением процессов катаболизма и анаболизма соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений локомоторных и висцеральных органов с прогрессивным течением [1].

Соединительную ткань (СТ) представлено до 50% всей массы тела, основными разновидностями ее являются хрящ

и кость. Другие типы включают ареолярную СТ, скрепляющую органы, и плотную СТ, формирующую связки и сухожилия. Следовательно, фенотипические и органные проявления зависят от того, какая СТ поражена больше — плотная или рыхлая. Поражение плотной оформленной СТ манифестирует скелетными изменениями и включает астеническое телосложение, долихостеномелию, арахнодактилию, килевидную и воронкообразную деформацию грудной клетки, сколиозы, кифозы и лордозы позвоночника, синдром «прямой спины», асимметрию в длине конечностей, плоскостопие и др. [2].

Исследования распространенности снижения МПКТ в подростковом и юношеском возрасте показывают, что в соответствии с референтной базой остеоденситометра снижение МПКТ (по Z-критерию $\leq -2,0$ SD и более) у лиц с ДСТ в возрасте 14–20 лет выявляется в 28,7% случаев (против 23,4% — у здоровых сверстников). В связи с чем раскрытие особенностей накопления ПКМ у детей и подростков с ДСТ представляет особый интерес, поскольку позволяет определить основные направления профилактики ОП у этого контингента больных.

Формирование ПКМ происходит в периоды интенсивного роста скелета и достигает максимума к 18–20 годам, хотя известно, что 85–90% костной массы накапливается еще до окончания пубертатного периода [3]. Поэтому воздействие генетических, гормональных и внешнесредовых факторов определяет индивидуальную вариабельность накопления ПКМ.

Существенно, что скорость остеогенеза на этапе возрастного развития отличается высокой вариабельностью, в том числе в отдельных частях скелета. Так, например, плотность костей черепа достигает 70% конечной массы кости у девочек уже к 7–8 годам, у мальчиков к 8–9, а плотность костной массы позвонков к этому возрасту достигает лишь 30% ПКМ [5]. Максимальная скорость остеогенеза в осевом скелете и шейке бедра у девочек отмечается в возрасте 10,5–13 лет и даже раньше (при раннем менархе), у мальчиков — в 12,5–15 лет [4]. В итоге к 17–18 годам у девушек и к 20 годам у юношей накопи-

¹ Контактная информация: mshupina@mail.ru

вается до 90% конечной пиковой костной массы [5]. По нашим данным, у подростков с ДСТ возраст достижения ПКМ отстает от здоровых сверстников в среднем на $2,36 \pm 0,42$ года. Между тем период, на протяжении которого происходит увеличение МПКТ как в центральном, так и в периферическом отделах скелета, является очень важным для определения прогноза потерь костной массы в будущем [6, 7].

Интенсивность ремоделирования костной ткани сопряжена с высокими темпами линейного роста, что делает костную ткань чрезвычайно уязвимой в отношении неблагоприятных воздействий. Несоответствие между темпами роста и скоростью минерализации кости (на фоне недостаточного поступления кальция) объясняет повышенную ломкость костей в этом возрасте. Поэтому, очевидно, максимум переломов костей приходится на возраст 13–14 лет.

Характер питания в периоды жизни, отличающиеся интенсивными процессами остеогенеза, оказывает решающее влияние и на уровень ПКМ, и на скорость ее накопления [8]. Безусловно, речь идет об обеспеченности питания макро- и микроэлементами, витаминами (D, C, K, B₂, B₆, A), белком, полиненасыщенными жирными кислотами [9].

Значимую роль играет обеспеченность организма кальцием — одним из основных биологически активных минералов костной ткани. Наиболее интенсивное воздействие кальция на кость отмечается в препубертатном периоде [8]. Принципиально, что низкое потребление кальция с пищей вовсе не ограничивает рост кости в длину и ширину, но сопровождается образованием недостаточно качественной кости, с более тонким кортикальным слоем и с меньшим количеством тонких трабекул [10]. В условиях сниженного потребления кальция (меньше оптимального) наблюдается сдвиг равновесия между протекающими процессами костеобразования и резорбции кости в сторону усиления резорбции. В пубертатном периоде баланс кальция продолжает увеличиваться, хотя значительно большее влияние на костную ткань начинают оказывать половые гормоны. Тем не менее, при достаточном (порядка 1500 мг/сут) потреблении кальция подростками наблюдается существенный прирост пиковой костной массы, а при недостаточном его потреблении (менее 900 мг/сут) — адекватного набора пиковой костной массы не отмечается [11]. У молодых женщин с уже завершившимся линейным ростом, умеренное увеличение потребления кальция также положительно влияет на ПКМ, но при условии адекватного потребления белка [12]. Хотя вопрос положительного влияния кальция на процессы костеобразования в последнее время подвергается сомнению. Причиной тому противоречивые данные, полученные в ходе нескольких эпидемиологических исследований. Показано, что у взрослых с высоким уровнем поступления кальция риск перелома шейки бедра удваивается или даже утраивается. Вероятно, проблема кроется в подавлении высокими дозами кальция биологических эффектов витамина D. Есть мнение, что по мере увеличения потребления кальция конечное количество массы кости способно прирастать до тех пор, пока резорбция не станет определяться только генетической программой, регулирующей рост, и не будет находиться под влиянием потребностей тела в кальции. Поскольку известно, что дальнейшее увеличение потребления кальция выше этого уровня не приводит к дальнейшему накоплению массы кости.

Как бы то ни было, многочисленными исследованиями показано низкое потребление кальция детьми и подростками. Суточное потребление кальция по литературным данным составляет 40–50% возрастной нормы. Не более 25% мальчиков и 10% девочек ежедневно употребляют достаточное количество кальция [9, 12–14].

Нами, при определении суточного содержания кальция в пищевом рационе у подростков с ДСТ и их здоровых сверстников, также выявлено недостаточное его потребление. Так, среднесуточное потребление кальция у лиц с ДСТ составляло 444 ± 56 мг, у здоровых сверстников — 458 ± 63 мг ($p = 0,054$), при нормативах суточной потребности в возрасте 10–18 лет 1200 мг. Причем выраженный дефицит кальция у пациентов с ДСТ подтверждается существенным его снижением в утренней порции мочи до $1,6 \pm 0,04$ ммоль/л ($p = 0,044$). Можно только догадываться о масштабах последствий недостаточного поступления кальция в условиях роста и наращивания плотности костной ткани.

Фактором, способствующим повышению всасывания кальция в кишечнике, является активный метаболит витамина D кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), который образуется из витамина D за счет двухступенчатой метаболизации в организме. Кальцитриол действует как истинный гормон. Механизмом функционирования эндокринной системы витамина D является его взаимодействие со специфическими рецепторами (VDR), локализованными в ядрах клеток тканей и органов [15].

Физиологическая роль $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ заключается в стимуляции всасывания кальция в кишечнике до уровня, необходимого для минерализации органического матрикса костной ткани. Об эффективности данного механизма свидетельствует тот факт, что без участия витамина D лишь 10–15% пищевого кальция и 60% фосфора абсорбируются в кишечнике. Взаимодействие между D-гормоном и рецепторами к витамину D повышает эффективность кишечной абсорбции Ca^{2+} до 30–40%, т. е. в 2–4 раза, а фосфора — до 80%. Сходные механизмы действия активной формы витамина D лежат в основе осуществляемой под его влиянием реабсорбции Ca^{2+} в почках. При дефиците активной формы витамина D нарушается образование аморфного фосфата кальция и кристаллов гидроксиапатита в органическом матриксе, что приводит к рахиту или остеомалиции.

Кроме того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ усиливает резорбцию костной ткани. В костях D-гормон связывается с рецепторами на остеобластах (ОБ), вызывая повышение экспрессии ими лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κB (RANKL). Рецептор-активатор ядерного фактора κB (RANK), являющийся рецептором для RANKL, локализованным на преостеокластах (преОК), связывает RANKL, что вызывает быстрое созревание преОК и их превращение в зрелые ОК. В процессах костного ремоделирования зрелые ОК резорбируют кость, что сопровождается выделением кальция и фосфора из гидроксиапатита и обеспечивает поддержание уровня кальция и фосфора в крови. В свою очередь, адекватный уровень кальция (Ca^{2+}) и фосфора необходим для нормальной минерализации скелета. Известно, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ подавляет секрецию ПТГ.

Согласно результатам исследований, среди значительного числа детей (48–52%) и молодых взрослых (32–48%) наблюдается недостаточная обеспеченность витамином D ($25(\text{OH})\text{D}$), причем независимо от географии проживания [15]. Нами, при определении обеспеченности витамином D подростков в зимнее время, было выявлено, что лишь 27,1% подростков с ДСТ и 25,6% здоровых сверстников имеют оптимальный уровень $25(\text{OH})\text{D}$, т. е. выше 30 нг/мл (75 нмоль/л).

В формировании ПКМ важную роль играет достаточное потребление магния. Одним из многочисленных эффектов, оказываемых магнием, содержание которого в скелете составляет до 59% общего содержания в организме, является улучшение качества кости за счет стимулирующего воздействия на минерализацию органического костного матрикса, рост кристаллов гидроксиапатита, коллагенообразование и функциональное состояние костных клеток. Уровень магния связан с эффективностью воз-

действия витамина D на костную ткань. Магний необходим для внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов витамина D, что способствует более эффективному усвоению кальция в кости. Вообще, прочность и качество костной ткани определяется балансом кальция и магния. При нормальном уровне кальция, но дефиците магния, активность металлопротеаз, усиливающих деградацию коллагеновых волокон, возрастает в разы, что особенно значимо для пациентов с ДСТ. Хотя важно особо подчеркнуть, что избыточная дегенерация коллагеновых волокон при дефиците магния происходит вне зависимости от других причин, вызвавших какие-либо аномалии в структуре соединительной ткани [2].

Важную роль как в формировании ПКМ, так и в поддержании массы кости на протяжении жизни играет физическая активность [16–19]. Безусловно, воздействие нагрузки сопровождается увеличением ПКМ. При этом действие физического напряжения на скелет может быть разным. В период максимального набора ПКМ, у девочек в возрасте 10,5–13 лет, у мальчиков — в 12,5–15 лет, кость наиболее чувствительна к физическим упражнениям. Накопление массы кости в условиях регулярных физических нагрузок протекает более емко, обеспечивая дополнительно к основному приросту массы кости 7–8% в год [20]. Принципиально важно, что оптимальный уровень остеогенной активности кости обеспечивается относительно высоким уровнем динамической, но не статической (!) нагрузки. У подростков с недостаточно развитой мускулатурой или ведущих малоподвижный образ жизни отмечается низкая механическая стимуляция костеобразования. Соответственно, гиподинамия оказывает негативное влияние на набор ПКМ [10].

Иначе воздействуют на кость спортивные нагрузки. У атлетов интенсивные упражнения, опосредованно воздействуя на гипоталамо-гипофизарно-гонадную регуляцию синтеза эстрогенов, могут отрицательно влиять на плотность костной ткани [21, 23]. Перетренированность спортсменов-мужчин может сопровождаться низким уровнем тестостерона и закончиться развитием ОП [22]. Причем систематическое интенсивное физическое напряжение способствует неравномерному накоплению ПКМ на различных участках скелета. Локализация и степень выраженности прироста ПКМ определяются, с одной стороны, нормой реакции скелета на механические нагрузки, а с другой — особенностями биомеханики основного движения и интенсивностью физической нагрузки. Например, преимущественная нагруженность верхних конечностей сопровождается максимальным накоплением ПКМ в звеньях скелета верхних конечностей. У спортсменов, сильно нагружающих нижние конечности, отчетливая аккумуляция массы кости наблюдается в нижних конечностях [24, 25].

Популярность занятий физической культурой у подростков и лиц молодого возраста находится на достаточно высоком уровне. Интересно, что основными мотивами для занятий выступили желание поддерживать физическое здоровье и высокую работоспособность (62,3%), тогда как молодые люди с ДСТ (причем независимо от пола) среди причин, по которым они занимаются различными видами физической активности, чаще указывали на стремление иметь красивую фигуру, а также повышение самооценки (66,7%).

Между тем при изучении физической активности установлено, что занимаются физическими упражнениями регулярно лишь незначительная часть молодых лиц с ДСТ и их здоровых сверстников (41,7% и 46,6% соответственно, $p > 0,05$). Подавляющее большинство из них (83,6% и 80,9%) занимаются только физкультурой в рамках занятий в учебном заведении, не чаще 1–2 раз в неделю.

Таким образом, различий в распространенности внешнесредовых факторов, потенциально влияющих на метаболизм костной ткани и ее минеральную плотность у подростков с ДСТ и их здо-

ровых сверстников, не получено. Более высокая частота снижения МПК у подростков с ДСТ связана с особенностями метаболизма костной и соединительной ткани, который, по-видимому, определяется комплементарным эффектом генетической программы, гормонального статуса, характера питания, механической нагрузки на скелет, реализованным в течение периода интенсивного роста. В связи с вышесказанным перспективным направлением дальнейших исследований представляется изучение особенностей костного обмена, накопления МПКТ у пациентов разного возраста с проявлениями ДСТ, установление связей фенотипических проявлений ДСТ с нарушением костного метаболизма и МПКТ и возможностей профилактики этих нарушений. ■

Литература

1. Нечаева Г. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Бланком, 2007. 188 с.
2. Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков. М., 2009. 96 с.
3. Theintz G., Buchs B., Rizzoli R. et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 75. № 4. P. 1060–1065.
4. Ouyang F., Wang B. // Arch. Osteopor. 2007. Vol. 2. P. 29–43.
5. Bonjour J. P., Theintz G., Buchs B. et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. P. 555–563.
6. Cooper C., Fall C., Egger P. et al. Growth in infancy and bone mass in later life // Ann. Rheum. Dis. 1997. Vol. 56. P. 17.
7. Duppe H., Cooper C., Gardsell P., Johnell O. The relationship between childhood growth, bone mass, and muscle strength in male and female adolescents // Calcif. Tissue Int. 1997. Vol. 60. P. 405.
8. Baily D. A., Martin A. D., Mc Kay H. A. et al. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. P. 2245–2250.
9. Спиричев В. Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопении у детей // Вопросы детской диетологии. 2003. Т. 1, № 1, с. 40–49.
10. Kanis J. A. In: Osteoporosis. Blackwell Science, London. 1994: 22–55.
11. Matkovic V., Heaney R. P. Calcium Balance During Human Growth: Evidence for Threshold Behavior // Am. J. Clin. Nutr. 1992. V. 55. p. 992–996.
12. Recker R. R. et al. Bone Gain in Young Adult Women // JAMA. 1992. V. 268, № 17: p. 2403–2408.
13. Saggese G., Baroncelli G. I., Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors and prevention // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001; 14 (7): 833–859.
14. Van der Sluis I. M., de Muinck Keizer-Schrama S. M. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001; 14 (7): 817–832.
15. Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
16. Bass S. L., Saxon L., Daly R. M. et al. The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players // J. Bone Miner. Res. 2002. Vol. 17. P. 2274.
17. Forwood M. R., Baxter-Jones A. D., Beck T. J. et al. Physical activity and strength of the femoral neck during the adolescent growth spurt: a longitudinal analysis // Bone. 2006. Vol. 38. P. 576.
18. Janz K. F., Burns T. L., Levy S. M. et al. Everyday activity predicts bone geometry in children: the Iowa bone development study // Med. Sci. Sports Exerc. 2004. Vol. 36. P. 1124.
19. Linden C., Ahlborg H. G., Besjakov J. et al. A school curriculum-based exercise program increases bone mineral accrual and bone size in prepubertal girls: two-year data from the pediatric osteoporosis prevention (POP) study // J. Bone Miner. Res. 2006. Vol. 21. P. 829.
20. Matkovic V., Badenhop N. E., Landoll J. E., Mobley S. L. Calcium, hormones and bone health. Osteoporosis Int. Suppl. 2000; 4: 1–11.
21. Wolman R. L. Osteoporosis and exercise // BMJ. 1994; 309: 400–403.
22. Gillslooy J. J. The relationship between cycle training, hormone levels, mood state, bone mineral density and fracture incidence in male road cyclists MSC Thesis in Sports Medicine, Trinity College Dublin, 2002; 66–67.
23. Grinspoon S., Miller K., Coyle C. et al. Severity of osteopenia in oestrogen deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea // J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 2049–2055.
24. Riggs B. L., Wahner H. W., Dunn W. L. et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with ageing // J. Clin. Investigations. 1981; 67: 328–335.
25. Rubin C. T., Lanyon L. E. Regulation of bone formation by applied dynamic loads // Journal Bone Joint Surgery. 1984; 66: 397–402.

ФЛАМАКС®

кетопрофен

Снимает боль:

быстро

надолго

эффективно



Фламакс® форте - 100 мг №20

Фламакс® капсулы - 50 мг №25

Фламакс® раствор - для внутривенного и
внутримышечного введения 50 мг/мл, 2 мл №5
2мл №10

Фламакс® –

максимальный удар по боли!

Имеются противопоказания. Перед употреблением проконсультируйтесь со специалистом.

Регистрационный номер: ЛСР - 00012, ЛСР - 000013, ЛС - 000429

Информация для специалистов.

Реклама



Синдром гипермобильности суставов:

диагностика и лечение пациентов в амбулаторной практике

И. А. Викторова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Д. С. Киселева*, кандидат медицинских наук

Г. М. Кульниязова**, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

** ЗКГМУ им. М. Оспанова, Актобе, Казахстан

Резюме. В статье представлен обзор методов диагностики, лечения синдрома гипермобильности суставов, которые можно применять в амбулаторной практике с учетом приоритетных проблем пациента.

Ключевые слова: гипермобильность суставов, амбулаторная практика, модель движений, упражнения, программа курации, диагностика, лечение.

Abstract. The article presents an overview of the methods of diagnosis, treatment joint hypermobility syndrome, which can be used in ambulatory practice based on the priority problems of the patient.

Keywords: joint hypermobility, ambulatory practice, model movements, exercises, program of supervision, diagnosis and treatment.

Гипермобильность суставов (ГМС) — это состояние, при котором амплитуда движений в суставах превышает норму [13]. Если избыточная подвижность суставов сочетается с мышечно-суставными симптомами, это говорит о синдроме гипермобильности суставов (СГМС).

Клиническая картина синдрома гипермобильности суставов

Характерными проявлениями являются мышечно-суставной болевой синдром, рецидивирующие подвывихи, вывихи суставов. С возрастом, несмотря на то, что гипермобильность уменьшается, многие симптомы сохраняются и в некоторых случаях усугубляются [12]. Существует гипотеза о том, что боль является результатом микротравматизации мягких тканей или перегрузки гипермобильного сустава. Самыми уязвимыми структурами являются ахиллово сухожилие, голеностопный сустав, вращательная манжета плеча, латеральные и медиальные надмышечки, поясничный и шейный отделы позвоночника [10, 13].

Пациенты с синдромом гипермобильности суставов избегают различные виды физической активности из-за страха усиления боли и повреждений суставов, что связано с неправильным стереотипом движений. Это приводит к нарушениям биомеханики мышечно-скелетной системы, детренированности, снижению тонуса мышц [14].

Внесуставные проявления включают чрезмерную растяжимость, ранимость кожи, дисфункцию вегетативной нервной системы, варикозное расширение вен, склонность к образованию гематом, уrogenитальный пролапс, синдром Рейно, невропатии, фибромиалгию, низкую плотность кости, тревожность и панические состояния, депрессию [1, 5, 7].

Синдром гипермобильности суставов при своевременной диагностике и правильной тактике лечения имеет благоприятный прогноз. Однако плохая выявляемость гипермобильности суставов и, как следствие, отсутствие необходимого лечения приводит к тому, что боль становится хронической. Рецидивирующие микротравматизации при гипермобильности суставов приводят со временем к воспалительным и дистрофическим изменениям в суставах с инвалидизирующими последствиями [11, 18].

Диагностика синдрома гипермобильности суставов

В клинической практике для выявления гипермобильности суставов используются критерии Бейтона (табл. 1). Однако данные критерии часто не подтверждают гипермобильность, в то время как в других суставах у пациента с мышечно-суставной болью имеет место чрезмерная подвижность [8]. Критерии Ротеса (табл. 1) позволяют оценить подвижность в большем количестве суставов, но их использование в амбулаторной практике ограничено, поскольку они занимают много времени и требуют навыка применения гониометра [19]. Нами разработан

«Способ диагностики гипермобильности суставов в амбулаторной практике» [3], который легко воспроизводим, имеет высокий уровень чувствительности (92%) и специфичности (97%) (табл. 1). В том случае, когда с возрастом гипермобильность уменьшается, можно использовать опросник, предложенный Хакимом и Грэхемом [15] (табл. 2).

Для установления синдрома гипермобильности суставов используются Брайтонские критерии, представленные в табл. 3 [19].

Программа курации пациентов с синдромом гипермобильности суставов

Для каждого пациента выделяют приоритетные проблемы, ставят ближайшие и отдаленные цели лечения. Весь процесс восстановительного лечения может состоять из различных подходов, в зависимости от преобладающих симптомов (рис. 1).

В случае неосложненного течения, когда основным синдромом является мышечно-суставная боль умеренной интенсивности, основу лечебных мероприятий составляет лечебная физкультура, коррекция образа жизни с обучением правильной модели движений и рациональная психотерапия [6, 20].

Основной частью лечения пациентов с синдромом гипермобильности суставов является укрепление мышц, окружающих проблемные суставы. В первую очередь необходима тренировка трапециевидных мышц, поперечных мышц живота, мышц бедра. В случае если боль

¹ Контактная информация: vic-inna@mail.ru

Таблица 1

Критерии диагностики гипермобильности суставов

Критерии	Способ диагностики ГМС в амбулаторной практике (модификация И. А. Викторовой, Д. С. Киселевой, 2010) [4]	Ротес [19]	Бейтон [19]	
			П.	Л.
Приведение большого пальца к предплечью:* А) промежуток между пальцем и предплечьем ≤ 2 см Б) Сгибание в лучезапястном суставе $> 90^\circ$	1			
Касание большим пальцем кисти предплечья		1	1	1
Переразгибание локтевых суставов $\geq 10^\circ$	1	1	1	1
Переразгибание коленных суставов $\geq 10^\circ$	1	1	1	1
Разгибание пальцев в пястно-фаланговых суставах $\geq 90^\circ$		1		
Разгибание в пястно-фаланговом суставе V пальца	1		1	1
Сгибание в коленных суставах (касание стопой наружной поверхности бедра)	1			
Касание пола ладонями в наклоне без сгибания коленных суставов			1	
Внешняя ротация плеча $\geq 90^\circ$	1	1		
Ротация шеи вправо/влево $\geq 90^\circ$		1		
Наклоны в сторону в шейном отделе позвоночника $\geq 60^\circ$		1		
Отведение бедра $> 30^\circ$		1		
Разгибание в плюснефаланговых суставах $\geq 90^\circ$		1		
Увеличение лордоза поясничного отдела позвоночника в положении стоя с расслабленными мышцами и/или увеличение кифоза грудного отдела позвоночника в положении сидя	1			
Минимальная сумма баллов для установления гипермобильности суставов	4	4	4	

Примечание: * один балл засчитывается при выполнении одного из тестов А или Б.

Таблица 2

Опросник для выявления гипермобильности суставов [15]

№	Вопросы
1	Можете ли вы сейчас (или могли раньше) положить ваши ладони на пол, не сгибая коленных суставов?
2	Можете ли вы сейчас (или могли раньше) согнуть большой палец кисти и дотронуться им до предплечья?
3	В детстве вы замечали у себя необычную гибкость суставов?
4	Бывали ли у вас в детском и подростковом возрасте рецидивирующие вывихи коленной чашечки или плеча?
5	Возникало ли у вас ощущение «нестабильности суставов»?
Два и более положительных ответа свидетельствуют о гипермобильности суставов (чувствительность метода 85%, специфичность — 90%).	

связана с движением, то пациентам рекомендуется выполнять статическое напряжение мышц с минимальным движением в суставах (изометрические нагрузки). Если мышечно-суставная боль связана с гиподинамией и длительными статическими позами, то показано сочетание изометрических и изокинетических видов нагрузок, когда напряжение мышц осуществляется с движением в суставах. С целью улучшения проприоцептивного чувства следует использовать ортезирование, гимнастический мяч и балансирующую доску. Во время выполнения этих упражнений для улучшения контроля над движениями желательнее использовать зеркала. Занятия в бассейне позволяют укрепить все основные группы мышц с одновременным снятием осевой нагрузки с суставов и позвоночника. Все перечисленные выше виды тренировок направлены на увеличение мышечной силы, а не объема мышц. Ключевую роль

имеет увеличение тонуса мышц и нейромышечной координации [6, 20].

Комплекс упражнений также должен включать аэробные нагрузки, направленные на тренировку кардиореспираторной системы. Подходящей нагрузкой является ходьба начиная с 10–15 минут и постепенным увеличением дистанции и скорости движения. Частота аэробных нагрузок должна составлять 3–4 раза в неделю. Клинически установлено, что ежедневные тренировки небольшой интенсивности эффективны для пациентов с синдромом гипермобильности суставов [17]. Частота сердечных сокращений (ЧСС), достигаемая во время нагрузки, рассчитывается по формуле $ЧСС = (220 - \text{возраст}) \times 0,6$. У пациентов с синдромом гипермобильности суставов более интенсивные тренировки могут привести к утомлению и, как результат, ослаблению динамического нейромышечного контроля, травм

и боли. Кроме того, ходьба улучшает проприоцепцию, осанку, стабилизирует суставы, испытывающие основную нагрузку [16].

Формирование корректной модели движений заключается в акцентировании внимания пациента на участках мышечно-суставной системы, уязвимых при физических нагрузках. Лицам с гипермобильностью суставов следует не допускать избыточного переразгибания суставов при выполнении различных движений, подъеме и переносе тяжестей. Существуют некорректные позы, которые могут спровоцировать или усилить мышечно-суставной болевой синдром: 1) положение сидя с фиксацией гиперкифозом грудного отдела позвоночника к опоре (рис. 2А); 2) положение сидя с вытянутыми ногами без поддержки коленных суставов (рис. 2Б); 3) положение сидя с опорой на латеральный край стопы (рис. 2В); 4) поза сидя с повернутыми под ягодицы ногами (рис. 2Г); 5) сидя по-турецки (рис. 2Д); 6) положение стоя с переразгибанием коленных суставов и усилением лордоза поясничного отдела позвоночника (рис. 2Е); 7) положение кисти во время сна (рис. 2Ж); 8) положение кисти при подъеме груза (рис. 2З) [9].

Повседневная активность, такая как проведение ремонта, садоводческие работы, копка, уборка пылесосом, может быть причиной появления боли. В течение дня полезны регулярные перерывы с выполнением мягких круговых движе-

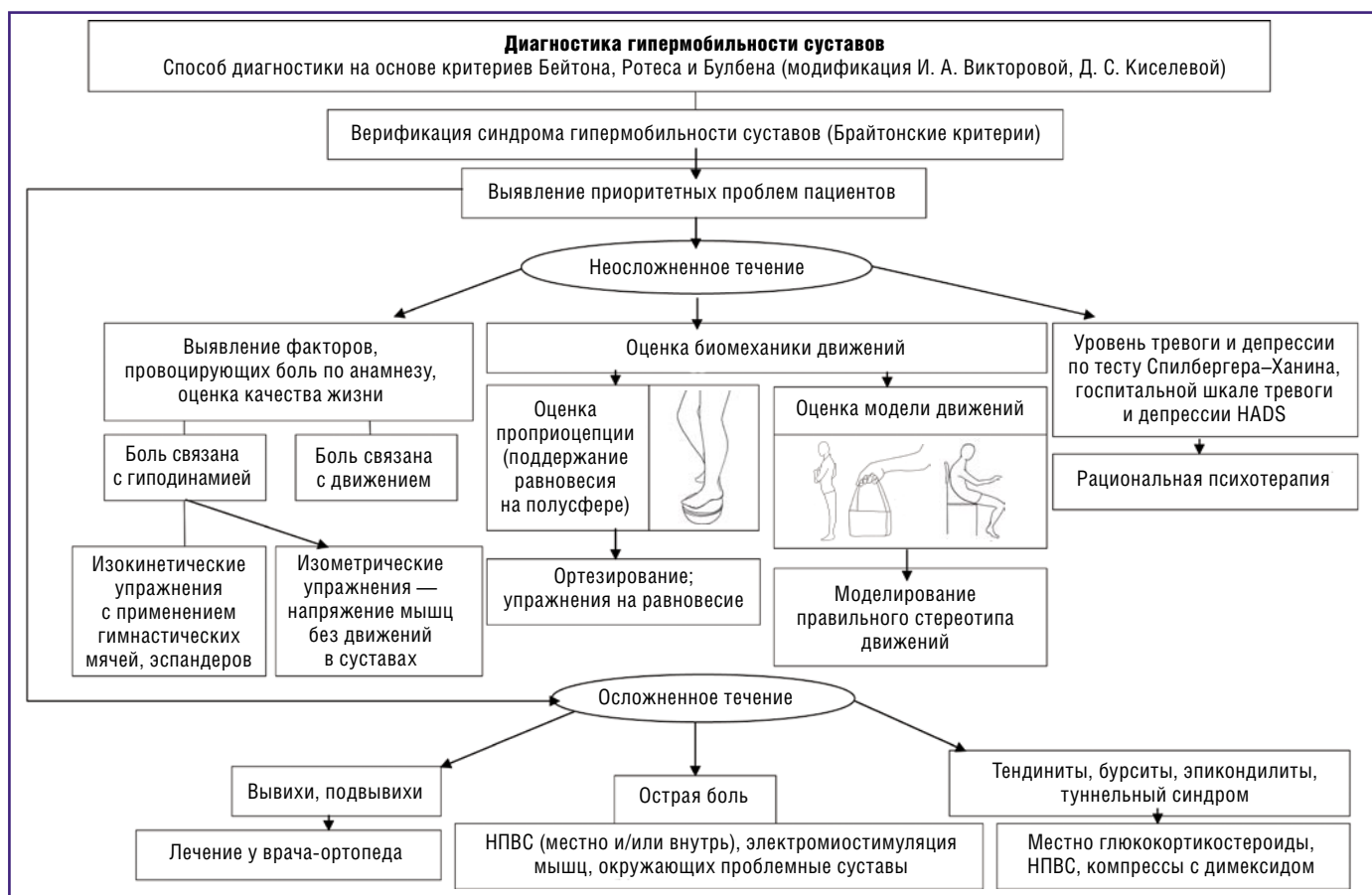


Рис. 1. Программа курации пациентов с синдромом гипермобильности суставов врачом общей практики [2, 3]

ний в суставах и потягиваний, чередование разных видов физической активности, коррекция осанки. Во время покупок следует ограничивать вес сумок и равномерно распределять нагрузку на обе руки. В длительных поездках на транспорте полезна разминка в виде простых движений в суставах или ходьбы по салону поезда, самолета [20].

В повседневную активность рекомендуется включить плавание, а также такие разновидности гимнастики, как пилатес, тай-цзи, цигун, различные виды йоги, танцы. Любой вид физической активности должен доставлять удовольствие, не вызывать боли и быть адекватным для каждого пациента [20].

Пациентам с синдромом гипермобильности суставов не рекомендуются интенсивные тренировки с избыточной нагрузкой на связки и сухожилия, контактные виды спорта [18].

Дополнительно в программу лечения включается мануальная терапия, массаж с применением щадящей техники, так как кожа у этих пациентов может быть легко ранима [12].

Боль на фоне повышенного уровня тревоги может сопровождаться кинезифобией, что приводит к детрени-

Брайтонские критерии синдрома гипермобильности суставов [19]

Таблица 3

№	Критерии
Большие критерии	
1	Счет по шкале Бейтона 4 или более (на момент осмотра или в прошлом)
2	Артралгия более 3 мес в 4 суставах или более
Малые критерии	
1	Счет по шкале Бейтона 1–3 (для людей старше 40 лет)
2	Артралгия менее 3 мес в 1–3 суставах или люмбагия, спондилез, спондилолиз, спондилолистез
3	Вывих/подвывих более чем в одном суставе или повторные вывихи в одном суставе
4	Периартикулярные поражения более 2 локализаций (энтезопатия, теносиновит, бурсит)
5	Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост > 1,03, соотношение верхний/нижний сегмент тела < 0,83, арахнодактилия)
6	Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофичные рубцы
7	Глазные признаки: нависающие веки, или миопия, или антимонголоидная складка
8	Варикозные вены, грыжи или опущение матки/прямой кишки
<i>Примечание. Для установления диагноза СГМС необходимо присутствие двух больших критериев, или одного большого и двух малых, или четырех малых критериев. Исключаются: синдром Марфана по отсутствию подвывихов хрусталиков и дилатации восходящего отдела аорты; несовершенный остеогенез по отсутствию множественных переломов костей и «голубых» склер; синдром Элерса–Данло по отсутствию выраженных кожных и сосудистых симптомов; других ревматических заболеваний по отсутствию клинических и лабораторных признаков.</i>	

рованности мышц [18]. В этом случае в программу лечения необходимо включить рациональную психотерапию, которая представляет собой беседу с пациентом о механизмах возникновения мышечно-суставной

боли и ее доброкачественном течении при правильном выполнении физических упражнений и повседневных нагрузок.

В случае осложненного течения, которое проявляется острой болью,

ТЕРАФЛЕКС®

ПРОДЛИТЕ МОЛОДОСТЬ СУСТАВОВ



Терафлекс® – уникальный комбинированный хондропротектор, который имеет форму Адванс для лечения боли при обострении и капсулы Терафлекс® для базисной терапии остеоартроза^{1,2}

Рег. уд. № ЛС-002678 от 13.08.2010. П № 015287/01 от 05.06.2009



**ТЕРАПИЯ БОЛИ
И ОБОСТРЕНИЙ**

**ОСНОВНОЕ КУРСОВОЕ
ЛЕЧЕНИЕ**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®

Состав: В одной капсуле содержится: глюкозамин гидрохлорид 500 мг, хондроитин сульфат натрия 400мг. Показания к применению: Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I - III стадии, остеохондроз. Противопоказания: Гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. С осторожностью: сахарный диабет, склонность к кровотечениям, бронхиальная астма. Побочное действие: Терафлекс хорошо переносится пациентами. Возможны нарушения функции со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег. Уд. ПН015287/01. Производитель: Сигмел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ТерафлексАдванс® Состав: В одной капсуле содержится: глюкозамин сульфат 250 мг, хондроитин сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг.

Показания к применению: Остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе; эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); «аспириновая» астма; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция); геморрагические диатезы; желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния; беременность, период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: пожилой возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цирроз печени с портальной гипертензией, печеночная и/или почечная недостаточность, нефротический синдром, гипербилирубинемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрит, энтерит, колит, заболевания крови неясной этиологии (лейкопения и анемия), бронхиальная астма, сахарный диабет. При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает. Побочное действие: При использовании препарата ТерафлексАдванс: возможны тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции, эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Подробная информация о побочных действиях в полной инструкции по применению. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег. Уд. ЛС-002678. Производитель: Сигмел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Терафлекс®Адванс
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®



вывихами, подвывихами, тендинитами, бурситами, проводится стандартное лечение [20]. Для купирования острой боли показаны нестероидные противовоспалительные препараты внутрь и/или наружно, электромиостимуляция мышц, окружающих проблемные. При периапаталарных поражениях (тендиниты, энтезопатии, бурситы, туннельные синдромы) необходимо выяснить возможный провоцирующий фактор (неудобная обувь, избыточная нагрузка и т. д.) и исключить его. При грубой ортопедической патологии (рецидивирующие подвывихи, спондилолистез, hallux valgus, патология менисков) необходима консультация хирургов. Лечение пациентов с синдромом гипермобильности суставов старшего возраста с клиническими и рентгенологическими признаками полиостеоартроза по существу мало отличается от общепринятой терапии остеоартроза, включая применение хондропротекторов [1].

С учетом приоритетных проблем пациента с синдромом гипермобильности суставов нами была разработа-

на программа курации [2, 3] (рис. 2), с помощью которой врач в амбулаторных условиях может провести эффективное лечение пациентов с синдромом гипермобильности суставов.

Таким образом, курация пациентов с синдромом гипермобильности суставов — это длительный многокомпонентный процесс, требующий терпения, знаний и умений общепрактикующего врача. ■

Литература

- Беленький А. Г. Лечение гипермобильного синдрома // Русский мед. журн. 2005. № 24, т. 12. С. 1602–1606.
- Викторова И. А., Киселева Д. С., Кошу Н. В. Лечение больных с синдромом гипермобильности суставов // Сибирский мед. журн. 2011. № 1. С. 167–170.
- Викторова И. А. и др. Особенности ведения пациентов с синдромом гипермобильности // Мед. вест. Северного Кавказа. 2008. № 2 (10). С. 108–112.
- Викторова И. А., Киселева Д. С., Кошу Н. В. Диагностика гипермобильности суставов в амбу-

латорной практике // Российские медицинские вести. 2011. Т. XVI, № 1. С. 76–83.

- Насонова В. А. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям // Русский мед. журн. 2000. № 2. С. 369–372.
- Шостак Н. А., Правдюк Н. Г., Магомедов Д. Н. Гипермобильный синдром: клиника, диагностика, подходы к терапии // Русский мед. журн. 2009. Т. 17, № 4. С. 288–290.
- Aktas I., Ofluoglu D., Albay T. The relationship between hypermobility and carpal tunnel syndrome // Abstracts of the 13 th European Congress of Clinical Neurophysiology. 2008. P. 131.
- Corben T., Lewis J. S., Petty N. J. Contribution of lumbar spine and hip movement during the palms to floor test in individuals with diagnosed hypermobility syndrome // Physiotherapy Theory and Practice. 2008. № 24 (1). P. 1–12.
- Ferrell W. R., Tennant N., Sturrock R. D. Amelioration of symptoms by enhancement of proprioception in patients with joint hypermobility syndrome // Arthritis & Rheumatism. 2004. № 10. P. 3323–3328.
- Ferrell W. R. Musculoskeletal reflex function in the joint hypermobility syndrome // Arthritis & Rheumatism. 2007. Vol. 57, № 7. P. 1329–1333.
- Gedalia A., Press J. Joint hypermobility and musculoskeletal pain // J. Rheum. 1998. № 25. P. 1031–1032.
- Gerley-Green S. Living with the hypermobility syndrome // Rheum. 2001. № 40. P. 487–489.
- Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain // Curr Pain Headache Rep. 2009. № 13. P. 427–433.
- Hakim A., Grahame R. Joint hypermobility // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2003. Vol. 17, № 6. P. 989–1004.
- Hakim A., Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: and adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain // International J. of Clinical Practice. 2003. № 57 (3). P. 163–166.
- Hall H. G., Ferrell W. R., Sturrock R. D. The effect of the hypermobility syndrome on knee joint proprioception // B. J. Rheum. 1995. № 34. P. 121–125.
- O'Sullivan P. B. Lumbar segmental instability: clinical presentation and specific stabilizing exercise management // Manual Therapy. 2000. № 5. P. 2–12.
- Roussel N. A. Altered lumbopelvic movement control but not generalized joint hypermobility is associated with increased injury in dancers. A prospective study // Manual Therapy. 2009. № 14. P. 630–635.
- Simmonds J. V., Keer R. J. Hypermobility and hypermobility syndrome // Manual Therapy. 2007. № 12. P. 298–309.
- Simmonds J. V., Keer R. J. Hypermobility and hypermobility syndrome, part 2: assessment of hypermobility syndrom // Manual Therapy. 2008. № 13. P. 20–21.

Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных средств

Т. Л. Лапина, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Показано, что амтолметин гуацил существенно превосходит по безопасности неселективные НПВС и не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2 по эффективности. Его противовоспалительная эффективность продемонстрирована в серии клинических исследований и эквивалентна другим представителям НПВС.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, гастропатии, снижение гастроинтестинального риска, амтолметин гуацил.

Abstract. The author shows that Amtolmetinum guacilum is much safer than other non-selective NSAID and is as effective as selective cyclooxygenase-1 inhibitors. Its antiphlogistic effectiveness has been proved in a series of clinical researches and it is equivalent to the other representatives of NSAID group.

Keywords: nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), gastropathy, gastro-intestinal risk reduction, amtolmetinum guacilum.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) остаются чрезвычайно востребованными для лечения боли и воспаления, а также для антиагрегантной терапии. Главным ограничением при приеме НПВС служит их повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Смертельно опасные осложнения гастропатии, индуцированной НПВС, — желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язвы — представляют важную проблему.

Анальгетический и противовоспалительный эффект НПВС обусловлен неселективным ингибированием фермента циклооксигеназы. Циклооксигеназа (ЦОГ; англ. cyclooxygenase, аббревиатура — COX; синоним — простагландинсинтетаза) — фермент, катализирующий синтез простаноидов, в том числе простагландинов, простациклина и тромбксана. Простаноиды — важнейшие медиаторы воспаления, боли, терморегуляции, но их физиологические эффекты этим не исчерпываются, они имеют большое значение для регулирования функций сосудов, почек, костной ткани, желудочно-кишечного тракта и других органов и тканей. Фармакологическое ингибирование ЦОГ в первую очередь облегчает симптомы воспаления и боль [1–3].

Известны три изоформы ЦОГ, наибольшее значение имеют ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Обе изоформы катализируют одну и ту же химическую реакцию. ЦОГ-1 обнаруживается во всех тканях, и ее экспрессия не зависит от воспаления: одни и те же уровни мРНК и собственно ЦОГ-1 определяются в эксперименте в нормальных тканях и при их воспалении. Оказалось, что активность ЦОГ-1 возрастает в опухолях и имеет существенное значение для туморогенеза. ЦОГ-2 не определяется в нормальных тканях. Экспрессия ЦОГ-2 тесным образом связана с воспалением, так как индуцируется медиаторами воспаления — липополисахаридами, интерлейкином-1, опухолю-некротизирующим фактором-α в клетках и тканях (моноцитах, макрофагах, остеокластах, эндотелии сосудов и проч.) [1–3].

Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при приеме НПВП вызвано снижением синтеза простагландинов за счет ингибирования ЦОГ-1. Такие простагландины, как PGE₂ и PGE₁, синтезируемые благодаря ЦОГ-1, экспрессируемой слизистой оболочкой, снижают секрецию кислоты париетальными клетками желудка, увеличивают местный кровоток, стимулируют слизеобразование и секрецию бикарбонатов. Таким образом, простагландины служат ключевыми веществами, обеспечивающими защиту гастродуоденальной слизистой оболочки от повреждения [1–3].

Для того чтобы избежать или минимизировать негативное воздействие НПВС на гастродуоденальную слизистую оболочку, используется два принципиальных подхода: 1) совершенствуются сами НПВС, с целью сделать их более безопасными и 2) НПВС сочетают с антисекреторными средствами (ингибиторы протонной помпы) или синтетическими аналогами простагландинов (табл.).

Большой шаг вперед в повышении гастроинтестинальной безопасности НПВС был сделан благодаря внедрению селективных ингибиторов ЦОГ-2. Систематический обзор A. Rostom и соавт. был посвящен сравнению селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВС при длительном применении при артрите по безопасности для желудочно-кишечного тракта. Были проанализированы рандомизированные контролируемые исследования целекоксиба, рофекоксиба, эторикоксиба, вальдекоксиба и люмиракоксиба в сравнении с плацебо и неселективными НПВС. Условием включения в метаанализ исследований было проведение эзофагогастродуоденоскопии: гастродуоденальные язвы и их осложнения были подтверждены эндоскопически. При применении коксибов по сравнению с неселективными НПВС выявлено меньшее число гастродуоденальных язв (относительный риск составил 0,26; 95-процентный доверительный интервал 0,23–0,30) и язвенных осложнений (0,39; 0,31–0,50). Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта также наблюдались реже и реже служили причиной отмены противовоспалительной терапии. Важным является заключение систематического обзора о том, что одновременное назначение ацетилсалициловой кислоты вместе с коксибами ликвидирует их

Подходы к снижению гастроэнтерологического риска при назначении НПВС		Таблица
Дополнительная лекарственная терапия [4, 5]	Совершенствование НПВС	
Блокаторы H ₂ -рецепторов	Специальная лекарственная форма — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	
Ингибиторы протонной помпы	Селективные ингибиторы ЦОГ-2	
Синтетические аналоги простагландинов	НПВС-доноры оксида азота	
Эрадикационная терапия инфекции <i>H. pylori</i>	Амтолметин гуацил — НПВС, повышающее синтез оксида азота в слизистой оболочке желудка	

преимущество по безопасности по сравнению с неселективными НПВС [6]. По данным еще одного систематического обзора сделано заключение, что доказательные данные по снижению гастроинтестинального риска существенно отличаются в зависимости от конкретного коксиба [7]. Значительные опасения в связи с использованием коксибов вызваны их нежелательными кардиоваскулярными эффектами: оказалось, что их применение нарушает баланс тромбосана А и простациклина (PGI₂), увеличивая возможность тромбообразования. В 2005 г. вальдекоксиб и рофекоксиб отозваны производителями, для других препаратов предложены определенные ограничения.

Интерес к оксиду азота (NO) в связи с назначением НПВС обусловлен физиологическими свойствами этой небольшой молекулы, имеющей широкий спектр разнообразных эффектов на органы и ткани. Для слизистой оболочки желудка оксид азота выступает как фундаментальный фактор защиты, который «дублирует» протективные свойства простагландинов и оказывает с ними однонаправленный эффект. Оксид азота стимулирует секрецию слизи, регулирует микроциркуляцию, ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию. В эксперименте оксид азота ослабляет ulcerогенное действие повреждающих слизистую оболочку агентов, способствует заживлению экспериментальной язвы, действует сочетанно с другими защитными веществами [8–10].

Амтолметин гуацил (АМГ) является предшественником толметина, чьи противовоспалительные свойства известны с 70-х годов прошлого века. АМГ — продукт комбинаторной химической технологии, объединившей толметин с аминокислотой глицином и гваяколом. Это представитель класса НПВС, который оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Он ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты и уменьшает образование простагландинов (в том числе в очаге воспаления). При этом АМГ уникален среди других НПВС, так как обладает защитным действием на гастродуоденальную слизистую оболочку [11–14]. Так как АМГ имеет в своем составе ванилиновую группу, он стимулирует капсаициновые рецепторы, а это вызывает высвобождение гастроинтестинальных пептидов, включая пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), что приводит к увеличению синтеза оксида азота. Таким образом, в самой структуре АМГ заложен защитный эффект для гастродуоденальной слизистой оболочки, который компенсирует ослабление защиты за счет снижения эндогенных простагландинов при ингибировании ЦОГ [11, 12].

В отличие от НПВС, которые служат донорами NO, повышение продукции оксида азота при приеме АМГ происходит локально в слизистой оболочке желудка. АМГ быстро гидролизруется эстеразами до толметина и толметина глицинамида: данные метаболиты не обладают способностью стимулировать синтез NO. Селективное и локальное повышение NO в слизистой оболочке желудка, а не в других тканях и органах следует

оценивать как преимущество АМГ в сравнении с донорами оксида азота, который обладает широчайшим спектром трудно прогнозируемых биологических эффектов.

В экспериментальных исследованиях АМГ вводили крысам внутрижелудочно в дозе 50–300 мг/кг: не было выявлено повреждений слизистой оболочки желудка ни после краткого, ни после 14-дневного курса [15]. При световой и электронной микроскопии сосуды на фоне АМГ оставались сохранными, в то время как на фоне других НПВС наблюдается адгезия лейкоцитов к эндотелию. Этот феномен расценивают как основу для снижения кровоснабжения слизистой оболочки и ее повреждения [15, 16]. Гастропротективный эффект АМГ удалось показать у крыс и с помощью измерения трансмукозальной разницы потенциалов, которая служит маркером состоятельности функции слизистой оболочки. В отличие от других НПВС АМГ, который вводили интрагастрально, не приводил к изменению разницы потенциалов. АМГ существенно «смягчал» повреждающий эффект этанола на слизистую оболочку экспериментальных животных.

Новые грани защитных свойств АМГ продолжают изучать в эксперименте. Анализ показателей перикисного окисления липидов привел авторов недавнего исследования к выводу, что АМГ проявляет свойства антиоксиданта и защищает слизистую оболочку желудка от воздействия индометацина и этанола, а слизистую оболочку толстой кишки от 2,4,6-тринитробензосульфоновой кислоты [17].

В метаанализ, посвященный переносимости АМГ по сравнению с другими НПВС, вошло 18 клинических исследований [11]. В них эффективность и безопасность АМГ сравнивали с диклофенаком, толметином, индометацином, напроксеном, пироксикамом и ибупрофеном в основном при остеоартрозе и ревматоидном артрите [18–20]. Во всех исследованиях частота побочных эффектов и случаи преждевременного прекращения терапии были ниже в группе АМГ по сравнению с другими НПВС. Отношение шансов побочных эффектов АМГ по сравнению с другими НПВС, оцененными вместе, составило 0,2 (95-процентный доверительный интервал 0,1–0,3). Частота и выраженность повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки по эндоскопической оценке была также ниже в группе АМГ по сравнению с другими неселективными НПВС. Отношение шансов тяжелых эндоскопических изменений на фоне АМГ по сравнению с другими НПВС оказалось 0,3 (95-процентный доверительный интервал 0,1–0,7), а умеренных и тяжелых эндоскопических изменений 0,1 (95-процентный доверительный интервал 0,1–0,4) [11].

Принципиальное значение имеет исследование безопасности и эффективности АМГ у больных ревматоидным артритом в сравнении с целекоксибом [21]. В исследование было включено 235 больных, 180 пациентов завершили исследование (85 получали АМГ 600 мг 2 раза/сут и 95 целекоксиб 200 мг/сут в течение 24 недель). Эффективность терапии ревматоидного артрита была оценена по индексу Американской коллегии ревматологов — ACR-20. Оба лекарственных препарата показали одинаковую эффективность при ее оценке на 4-й, 12-й и 24-й неделе лечения. Для оценки безопасности применяли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), оценку симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, ЭКГ, клинические анализы крови и мочи, оценку побочных эффектов. При анализе данных ЭГДС не было выявлено разницы в группах, применявших АМГ или целекоксиб. При оценке гастроинтестинальных симптомов также не было получено статистически значимой разницы, хотя при анализе симптома диспепсии (боль и дискомфорт в эпигастрии) через 4 недели терапии она встречалась реже при приеме АМГ. ЭКГ, клинические анализы крови и мочи также не выявили разницы на фоне сравниваемых НПВС. Профиль побочных эффектов также не выявил разницы между сравниваемыми группами. Таким

образом, была продемонстрирована одинаковая эффективность и безопасность (в том числе безопасность для желудочно-кишечного тракта) АМГ и селективного ингибитора ЦОГ-2 — целекоксиба [21].

Таким образом, АМГ представляет собой НПВС, повышающее синтез оксида азота в слизистой оболочке желудка. Это свойство обеспечивает его безопасность для гастродуоденальной слизистой оболочки. Таким образом, по безопасности АМГ существенно превосходит неселективные НПВС и не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2. Его противовоспалительная эффективность продемонстрирована в серии клинических исследований и эквивалентна другим представителям НПВС. ■

Статья предоставлена фармацевтической компанией «Д-р Редди'с» и публикуется при ее поддержке.

Литература

1. Rainsford K. D. Anti-inflammatory drugs in the 21 st century // Subcell. Biochem. 2007. Vol. 42. P. 3–27.
2. Rao P., Knaus E. E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond // J Pharm Pharm Sci. 2008; 11 (2): 81 s–110 s.
3. Scarpignato C., Hunt R. H. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // Gastroenterol. Clin. North. Am. 2010. Vol. 39. P. 433–464.
4. Lanza F. L., Chan F., Quigley E. et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications // Am J Gastroenterol. 2009; 104: 728–738.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. 2012. V. 61. P. 646–664.
6. Rostom A., Muir K., Dube C. et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review // Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5 (7): 818–828, e1–5; quiz 768.
7. Chen Y. F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal antiinflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation // Health Technol Assess. 2008; 12 (11): 1–278.
8. Левакин В. Т., Драпкина О. М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 376.
9. Wallace J. L., Granger D. N. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense // FASEB J. 1996. 10: 731–740.
10. Brzozowski T. et al. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation // J Physiol Pharmacol. 2005; 56 Suppl 5: 33–55.
11. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G. et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amlolmetin Guacil, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Compared with Established Agents // Clin. Drug Invest. 1999; 17 (2): 89–96.
12. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C. M. The mechanism of action of amlolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug // Eur. J. Pharmacol. 2000; 387: 233–244.
13. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C. M., Ruco L., Stopacciaro A. Studies on the gastric tolerability of the new non-steroidal anti-inflammatory drug amlolmetin guacyl // Arzneimittelforschung. 1995; 45: 1298.
14. Caruso A., Cutuli V. M., De Bernardis E., Attagüile G., Amico-Roxas M. Pharmacological properties and toxicology of MED-15, a prodrug of tolmetin // Drugs Exp Clin Res. 1992; 18: 481.
15. Pisano C., Grandi D., Morini G. et al. Gastroprotective effect of the new antiinflammatory drug amlolmetin guacyl in the rat: involvement of nitric oxide // Dig Dis Sci. 1999; 44 (4): 713–724.
16. Wallace J. L. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy and cytoprotection: pathogenesis and mechanisms re-examined // Scand J Gastroenterol. 1992; 27 (suppl 192): 3.
17. Kirkova M., Kesiova M., Konstantinova S. et al. In vivo effects of amlolmetin guacyl on lipid peroxidation and antioxidant defence systems in different models of gastrointestinal injury // Autonomic & Autacoid Pharmacology. 2007; 27: 63–70.
18. Petazzi I., Corberi G., Bonollo L. et al. Clinical study of the therapeutic activity and tolerability of artromed in comparison with piroxicam in rheumatoid arthritic patients // Drugs Exp Clin Res. 1990; 16: 31–37.
19. Petazzi I., Corberi G., Bonollo L. et al. Evaluation of the time course of the algic-inflammatory symptoms in patients with osteoarthritic affections during and after treatment with artromed or diclofenac // Drugs Exp Clin Res. 1990; 16: 7–12.
20. Petazzi I., Corberi G., Bonollo L. et al. Clinical study of the therapeutic activity and tolerability of artromed in comparison with naproxen in patients with osteoarthritis in different localizations // Drugs Exp Clin Res. 1990; 16: 25–30.
21. Jajic Z., Malaise M., Nekam K. et al. Gastrointestinal safety of amlolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Experiment. Rheumatol. 2005; 23: 09–818.



УНИКАЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Борьба с болью и воспалением
Двойной механизм защиты
слизистой желудка



- ❖ Обезболивающий, противовоспалительный и десенсибилизирующий эффект
- ❖ Влияние на таламические центры болевой чувствительности
- ❖ Увеличение порога болевой чувствительности рецепторного аппарата
- ❖ Двойной уникальный механизм защиты желудка
- ❖ Хорошая переносимость при длительных курсах терапии (до 6 месяцев)



Найзилат (амтолметин гуацил), таблетки 600 мг № 20

Нестероидный противовоспалительный препарат, неселективный ингибитор ЦОГ. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом.

Показания для применения

Ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, суставной синдром при обострении подагры, бурсит, тендовагинит.

Болевой синдром (слабой и средней интенсивности): артралгия, миалгия, невралгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея; боль при травмах, ожогах. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Способ применения и режим дозирования

Рекомендуемая доза амтолметин гуацил составляет 600 мг дважды в сутки. В зависимости от степени контроля симптомов заболевания поддерживающая доза может быть снижена до 600 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза — 1800 мг. Для сохранения гастропротективного действия препарата, амтолметин гуацил следует принимать на голодный желудок.

Представленная информация является сокращенной.
С полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства амтолметин гуацил Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей

Л. И. Агапитов, доктор медицинских наук

Обособленное структурное подразделение научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены классификация и критерии диагностики легочной гипертензии, подходы к ее лечению у детей. Современная терапия легочной артериальной гипертензии уже сегодня дает возможность добиться значительного улучшения состояния больных.

Ключевые слова: дети, легочная гипертензия, классификация, критерии, диагностика, медикаментозная терапия.

Abstract. The article provides classification and criteria of diagnostics of pulmonary hypertension and approaches to treatment of children with this diagnosis. Modern therapy of pulmonary arterial hypertension allows obtaining significant health improvement.

Keywords: children, pulmonary hypertension, classification, criteria, diagnostics, drug-induced therapy.

Повышение давления в малом круге кровообращения у детей представляет собой частое явление и наблюдается при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Первое патологоанатомическое описание легочной гипертензии (ЛГ) датировано 1865 годом, когда немецкий исследователь Julius Klob сообщил о находках при аутопсии в виде выраженных сужений мелких ветвей легочной артерии у пациента, имевшего прогрессирующие отеки, одышку и цианоз [1]. В 1891 году патоморфологическую картину легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) неизвестной этиологии с выраженной гипертрофией правого желудочка сердца описал Ernst von Romberg [2]. В 1897 году Victor Eisenmenger представил пациентку, которая с детства страдала одышкой и цианозом. Впоследствии у ней возникло фатальное легочное кровотечение. При аутопсии был выявлен большой дефект межжелудочковой перегородки. Спустя 10 лет в 1901 году аргентинский врач Abel Ayerza сообщил о случае склероза легочных артерий, сопровождавшегося цианозом, одышкой, полицитемией. Два его ученика F. Arrillaga и P. Escudero впоследствии назвали этот синдром болезнью Аэрза [3].

Таким образом, уже около полутора столетий проблема ЛГ не теряет своей актуальности и привлекает внимание широкой медицинской общественности.

Классификация и критерии диагностики легочной гипертензии

Всемирные симпозиумы по проблеме ЛГ созываются каждые 5 лет. Последний 5-й, состоявшийся в 2013 году в Ницце, Франция, оказался рекордным по количеству участников — более 1000 врачей, исследователей, фармацевтов, производителей лекарственных препаратов. На нем было принято решение о поддержании общей философии, разработанной ранее в 1998-м, 2003-м и 2008-м годах в Эвиане, Венеции и Дана Пойнт систематизации ЛГ.

Согласно современной классификации, выделяют 5 групп вариантов легочной гипертензии в соответствии с клиническими, патофизиологическими и терапевтическими особенностями [4]:

I. Легочная артериальная гипертензия

- 1.1. Идиопатическая (первичная)
- 1.2. Наследственная
 - 1.2.1. Ген BMPR2
 - 1.2.2. Ген ALK1, эндоглин (с или без наследственной геморрагической телеангиоэктазией)
 - 1.2.3. Неизвестной этиологии
- 1.3. Связанная с лекарственными и токсическими воздействиями
- 1.4. Ассоциированная с:
 - 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.3. Портальной гипертензией
 - 1.4.4. Врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
 - 1.4.5. Шистосомозом
 - 1.4.6. Хронической гемолитической анемией
- 1.5. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

II. Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз

III. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца

- 2.1. Систолическая дисфункция
 - 2.2. Диастолическая дисфункция
 - 2.3. Поражения клапанного аппарата сердца
- ### IV. Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксией
- 3.1. Хронические обструктивные заболевания легких
 - 3.2. Интерстициальные заболевания легких
 - 3.3. Легочная патология со смешанными обструктивно-рестриктивными нарушениями
 - 3.4. Нарушения дыхания во время сна
 - 3.5. Альвеолярная гиповентиляция

Таблица 1

Класс рекомендаций	
Класс I	Доказательство и/или общее соглашение, которое делает лечение выгодным, полезным и эффективным
Класс II	Спорное доказательство и/или расхождение мнений о целесообразности/эффективности лечения
Класс IIa	Доказательство/мнение склоняется в пользу целесообразности/эффективности
Класс IIb	Целесообразность/эффективность меньше подтверждена доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательство или общее соглашение, что лечение нецелесообразно/неэффективно и в некоторых случаях может привести к нежелательным результатам

Таблица 2

Уровни доказательности	
Уровень А	Данные получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах
Уровень В	Данные получены в единичных рандомизированных клинических исследованиях или крупных нерандомизированных исследованиях
Уровень С	Результат соглашения экспертов и/или мелких исследований, ретроспективных исследований, данные регистров

Таблица 3

Функциональная классификация тяжести легочной гипертензии Нью-Йоркской ассоциации сердца	
Класс I	Ограничения отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения
Класс II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
Класс III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
Класс IV	Невозможность перенести какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; одышка, утомляемость, сердцебиение присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности

3.6. Высокогорная легочная гипертензия

3.7. Пороки развития

IV. Легочная гипертензия вследствие хронических тромботических и/или эмболических заболеваний

V. Смешанные формы

5.1. Гематологические заболевания: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия

5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз легочных клеток Лангерганса, лимфангиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты

5.3. Метаболические расстройства: с нарушением обмена гликогена, болезнь Гаучера, патология щитовидной железы

5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность

Согласно представленной классификации, варианты «классической» ЛГ, подразумевающие первичное и/или первоочередное вовлечение легочного артериального русла, объединены в I группу под названием «легочная артериальная гипертензия».

У детей описаны все формы ЛГ, включенные в классификацию. Однако наиболее часто встречаются ЛАГ вследствие пороков сердца и идиопатическая легочная гипертензия.

Критерием диагностики ЛАГ как у взрослых, так и у детей является повышение давления в легочной артерии > 25 мм рт. ст. в покое при нормальном давлении заклинивания в легочных капиллярах ≤ 15 мм рт. ст.

Вместе с тем предпринимаются попытки разработать терминологию, критерии диагностики и классификацию ЛГ применительно к педиатрии.

Учитывая, что системное артериальное давление (АД) у ребенка ниже, чем у взрослого, предлагается диагностировать ЛГ у детей при повышении соотношения систолическое давление в легочной артерии/систолическое системное АД более 0,4 [5].

Рабочей группой Института изучения заболеваний сосудов легких в 2011 году в Панаме была предложена терминология и классификация ЛГ, а наиболее точно гипертензионной сосудистой болезни легких у детей [7]. Согласно их рекомендациям, обязательным критерием гипертензионной сосудистой болезни легких у детей является повышение легочного сосудистого сопротивления более 3 ед. Вуда $\times \text{м}^2$. Это обусловлено тем, что в ряде случаев, например при левоправых системно-легочных шунтах, повышение давления в легочной артерии не сопровождается увеличением легочного сосудистого сопротивления, и у этих детей необходима скорейшая оперативная коррекция порока, а не медикаментозное лечение. Панамская систематизация является первой классификацией, применимой исключительно в педиатрии. В ней легочные гипертензивные сосудистые заболевания делятся на 10 категорий.

Классификация гипертензионной сосудистой болезни легких у детей

1. Пренатальная гипертензионная сосудистая болезнь легких.
2. Перинатальное дезадаптация сосудов легких (персистирующая легочная гипертензия новорожденных).
3. Сердечно-сосудистые заболевания.
4. Бронхолегочная дисплазия.
5. Изолированная гипертензионная сосудистая болезнь легких (изолированная легочная артериальная гипертензия).
6. Многофакторная гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками/синдромами.
7. Заболевания легких.
8. Тромбоэмболия сосудов легких.
9. Гипобарическая гипоксия.
10. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с заболеваниями других органов и систем.

Таблица 4

Функциональная классификация тяжести легочной гипертензии для детей 2–5 и 5–16 лет

Класс I	Асимптоматичны. Нормальный рост. Регулярно посещают детские образовательные учреждения. Физическая активность без ограничений, занимаются спортом с детьми своего возраста
Класс II	Незначительное ограничение физической активности, одышка и повышенная утомляемость при играх со сверстниками. Комфортное состояние в покое. Нерегулярное (75%) посещение детских образовательных учреждений. Отсутствие болей в грудной клетке
Класс IIIa	Заметное ограничение физической активности (регресс физической активности, не поднимаются по лестнице — для детей 2–5 лет). Не играют с друзьями. Подавленность. Комфортное состояние в покое. Обычная повседневная деятельность приводит к одышке, утомляемости, обмороку, пресинкопе, боли в грудной клетке. Нерегулярное (50%) посещение детских образовательных учреждений
Класс IIIb	Не могут посещать детские образовательные учреждения, но мобильны в домашних условиях. При передвижении по улице нуждаются в инвалидном кресле. Задержка роста. Снижение аппетита. Необходимо дополнительное питание. Повседневная деятельность ниже по интенсивности, чем обычная, приводит к утомляемости, одышке, обмороку, боли в грудной клетке. Плюс признаки IIIa класса
Класс IV	Невозможность перенести какую-либо физическую нагрузку без одышки, утомляемости, обморока, боли в грудной клетке. Не могут посещать детские образовательные учреждения. Зависимость от инвалидного кресла. Не общаются с друзьями. Обмороки и/или недостаточность правого желудочка. Плюс признаки III класса

Таблица 5

Общие рекомендации в терапии легочной гипертензии

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Предохранение от беременности	I	C
Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Физическая реабилитация	IIa	B
Психологическая поддержка	IIa	C
Замена общей анестезии эпидуральной при хирургических вмешательствах	IIa	C

Таким образом, легочную артериальную гипертензию, соответствующую 1-му разделу классификации Дана Пойнта, можно встретить во 2-м, 3-м, 5-м и 10-м пунктах Панамской классификации.

По всей видимости, необходимо, объединив усилия экспертов, взять лучшее из двух классификаций и на их основе создать удобную для клиницистов систематизацию ЛГ.

Тактика диагностики и лечения ЛГ оперирует терминами доказательной медицины, такими как класс рекомендаций и уровень доказательности, а также учитывает функциональный класс тяжести заболевания (табл. 1–2).

Для характеристики тяжести ЛГ используется функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (табл. 3) [7].

В 2011 году в Панаме членами рабочей группы Института изучения заболеваний сосудов легких была предложена функциональная классификация ЛГ у детей отдельно для возрастов до 6 месяцев, 6 месяцев — 1 год, 1–2 года, 2–5 лет, 5–16 лет [6]. Учитывая, что разрешенные в России лекарственные препараты для лечения ЛГ у детей назначаются с 3 лет, в табл. 4 представлены функциональные классы тяжести ЛГ у детей 2–5 и 5–16 лет. Так как в целом представленные возрастные отличия не существенны, мы сочли возможным объединить эти возрастные группы.

Клиническая картина легочной гипертензии

Клиническая картина ЛАГ у детей скудна и неспецифична. Основной жалобой обычно бывает одышка. Вначале одышка выявляется только при физической нагрузке, затем при прогрессировании заболевания появляется в покое, иногда сопровождается приступами удушья. Чем выше дав-

ление в легочной артерии, тем ярче выражена одышка [7]. При клиническом осмотре детей с идиопатической ЛГ обращает внимание бледность кожных покровов с яркой окраской щек, мочек ушей, кончиков пальцев, «малиновый» оттенок слизистых губ.

Синкопе у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией регистрируются в 30% случаев и являются грозным осложнением заболевания, свидетельствующим о неблагоприятном прогнозе. При возникновении обморока пациент автоматически переходит к IV, самому тяжелому функциональному классу легочной гипертензии, что отражает его важную прогностическую значимость.

Возможны приступы болей в грудной клетке, которые связывают с ишемией правого желудочка.

У детей обращает внимание усиленная пульсация во II межреберье слева и в эпигастральной области, обусловленная гипертрофией правого желудочка.

При аускультации II тон над легочной артерией резко усилен, акцентуирован, иногда приобретает металлический оттенок. Характерно наличие III тона, выслушиваемого справа от грудины, усиливающегося при появлении правожелудочковой недостаточности. Может выслушиваться систолический шум легочного изгнания вдоль левого края грудины, диастолический шум во 2-м межреберье слева из-за недостаточности клапанов легочной артерии (шум Грехэма–Стилла), систолический шум относительной недостаточности трехстворчатого клапана в 5–6 межреберьях слева от грудины и на мечевидном отростке, усиливающийся при вдохе (симптом Риверо–Корвалло).

При возникновении признаков правожелудочковой недостаточности появляются периферические отеки, гепатоме-

Таблица 6

Неспецифическая терапия легочной артериальной гипертензии		
Терапия	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Диуретики у пациентов с правожелудочковой недостаточностью и отеками	I	C
Кислородотерапия при снижении парциального давления кислорода менее 60 мм рт. ст.	I	C
Пероральные антикоагулянты могут применяться у пациентов с идиопатической ЛГ, наследственной ЛГ и ЛГ вследствие приема аноректиков	IIa	C
Пероральные антикоагулянты могут применяться у пациентов с ассоциированной ЛГ	IIb	C
Дигоксин может использоваться у пациентов с ЛГ при предсердных тахикардиях	IIb	C

галия, периферический цианоз. Из-за компрессии гортанного нерва расширенной легочной артерией может появиться осиплость голоса (симптом Ortner).

Диагностика легочной гипертензии

Чем раньше диагностируется ЛГ и начинается лечение, тем больше шансов предотвратить ремоделирование сосудов и остановить прогрессирование заболевания.

При обследовании очень важно обнаружить возможные первичные причины легочной гипертензии — пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, тромбоэмболические нарушения, портальную гипертензию, ВИЧ и т. д.

Мы рекомендуем проведение скринингового обследования таких детей.

В диагностике ЛГ используют доплерэхокардиографию, катетеризацию правого желудочка, электрокардиографию (ЭКГ), определение газового состава крови, рентгенографию, определение функции внешнего дыхания, вентилиционно-перфузионную сцинтиграфию легких, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию.

Однако для установления диагноза «легочная гипертензия» ключевыми являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в легочной артерии. Предварительно диагностировать ЛГ можно с помощью такого неинвазивного метода, как доплерэхокардиография, но наиболее точным методом, так называемым «золотым стандартом» диагностики ЛГ, является инвазивное измерение давления в правых отделах сердца посредством их катетеризации [4, 8].

Нами разработан алгоритм диагностики легочной гипертензии у детей, основанный на первичном эхокардиографическом исследовании у детей с симптомами ЛГ или из групп риска.

Обследование пациента с подозрением на ЛГ включает ряд исследований с целью подтверждения диагноза, определения клинической группы ЛГ и конкретизации нозологии внутри этой группы. ЛАГ и особенно идиопатическая ЛГ являются диагнозами исключения.

Эхокардиографический диагноз ЛГ маловероятен при скорости трикуспидальной регургитации менее 2,8 м/с и систолическом давлении в легочной артерии менее 36 мм рт. ст., при этом отсутствуют дополнительные признаки ЛГ. В случае наличия дополнительных эхокардиографических критериев диагноз ЛГ возможен. Также возможен диагноз ЛГ при скорости трикуспидальной регургитации более 2,9 м/с и систолическом давлении в легочной артерии более 37 мм рт. ст. Если скорость трикуспидальной регургитации более 3,4 м/с и систолическое давление в легочной артерии более 50 мм рт. ст., диагноз ЛГ весьма вероятен.

Таблица 7

Лекарственные средства, применяемые для лечения ЛАГ за последние 20 лет

Годы	Лекарственные препараты
Ранее 1995	Блокаторы кальциевых каналов, дигоксин, диуретики
1995	Эпопростенол
2001	Бозентан
2002	Трепростинил п/к
2004	Илопрост, Трепростинил в/в
2005	Силденафил
2007	Амбрисентан
2009	Тадалафил, Трепростинил инг.
2010	Термостабильный Эпопростенол
2012	Selexipag, Riociguat, Macitentan — исследуются

К дополнительным эхокардиографическим критериям ЛГ относят: увеличение скорости регургитации на клапане легочной артерии, укорочение времени ускорения потока в легочной артерии, увеличение размеров правых камер сердца, нарушение формы и функции межжелудочковой перегородки, гипертрофию правого желудочка, дилатацию легочной артерии.

Определение насыщения крови кислородом имеет значение для дифференциальной диагностики ЛГ.

Снижение насыщения крови кислородом наблюдается при сбросе крови справа налево, а также при легочной гипертензии, сочетающейся с дыхательной недостаточностью (хронические обструктивные заболевания легких, массивная тромбоэмболия легочной артерии).

Исследование функции легких позволяет выявить обструктивные или рестриктивные нарушения.

Вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких — надежный метод дифференциальной диагностики хронической тромбоэмболии и идиопатической легочной гипертензии.

В диагностике и дифференциальной диагностике ЛГ важную роль играют также такие современные методы исследования, как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Они дают возможность увидеть размеры полостей, сосудов, состояние стенок сердца, дефекты перегородок, тромбы, опухоли. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Боль в спине:

базисная и дифференцированная терапия

Е. Е. Васенина¹, кандидат медицинских наук

О. С. Левин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Боль в спине — важная медико-социальная проблема. Препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) с максимальным анальгетическим и противовоспалительным эффектами (в частности, диклофенак). Применение местных форм НПВС уменьшает риск побочных эффектов.

Ключевые слова: боль в спине, лечение, люмбагия, люмбоишалгия, остеохондроз, радикулопатия, нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак.

Abstract. Back pain is an important medical and social problem. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs with power analgetic and anti-inflammatory properties (in particular diclofenac) are the treatment of choice. Topical formulations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs can reduce risk of side effects.

Keywords: low back pain, treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclophenac.

Боль в спине — одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В течение жизни она возникает у 60–90% населения и ежегодно отмечается у 25–40% населения. В большинстве случаев эпизод боли в спине оказывается кратковременным, однако примерно у 4% трудоспособного населения боль в спине служит причиной длительной временной утраты трудоспособности, а у 1% — стойкой утраты трудоспособности. Это вторая по частоте причина временной нетрудоспособности и пятая по частоте причина госпитализации [3, 4, 15].

На протяжении десятилетий в отечественной клинической практике остеохондроз позвоночника рассматривался как универсальная причина боли в спине. Между тем выявляемые с помощью спондилографии, компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, считавшиеся маркерами остеохондроза, плохо коррелируют с клинической картиной и нередко встречаются у лиц, не страдающих болью в спине [2, 13]. Таким образом, остеохондроз позвоночника может считаться лишь одной из предпосылок развития боли в спине, но не ее непосредственной причиной.

Классификация боли в спине

С прагматической точки зрения боль в спине, независимо от ее происхождения, полезно подразделять по течению и локализации (табл. 1) [2, 3].

Остеохондроз позвоночника в структуре причин боли в спине

Длительное время остеохондроз считался четким коррелятом боли в спине. Однако причины боли в спине далеко не ограничиваются остеохондрозом и патологией позвоночника в целом. В общей структуре причин боли в спине весьма заметную роль играют так называемые невертеброгенные причины, которые могут быть связаны с патологией мышц и связок спины, поражением внутренних органов, забрю-

Классификация боли в спине		Таблица 1
По течению	По локализации	
Острая < 6 недель	Люмбалгия* — боль в поясничном отделе	
Подострая 6–12 нед	Люмбоишалгия — боль в пояснице, распространяющаяся в ногу	
Хроническая > 12 нед	Сакралгия — боль в крестцовом отделе	
	Кокцигодия — боль в крестце	
Примечание. *При острой интенсивной боли в пояснице используют также термин «поясничный прострел» (люмбаго).		

Основные причины боли в спине		Таблица 2
Вертеброгенные	Невертеброгенные	
Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника:	Растяжение мышц и связок	
— патология межпозвонковых дисков	Миофасциальный синдром	
— артроз фасеточных суставов	Фибромиалгия	
— стеноз позвоночного канала	Миозит	
Травма	Заболевания внутренних органов	
Аномалии развития	Аневризма брюшного отдела аорты	
Опухоли	Процессы в забрюшинном пространстве	
Спондилиты	Артроз тазобедренного сустава	
Метаболические спондилопатии	Психические расстройства	
Другие	Другие	

шинного пространства, психическими расстройствами и т. д. (табл. 2) [1].

Остеохондроз действительно является одной из самых частых причин болей в спине. Однако необходимо понимать, что остеохондроз представляет собой дегенеративно-дистрофический каскад и на разных его этапах ведущую роль в развитии болевого синдрома могут играть различные факторы — грыжа межпозвонкового диска, нестабильность или блокада позвоночно-двигательных сегментов, артроз фасеточных суставов, стеноз позвоночного канала и др. [4]. В зависимости от преимущественного поражения проявления болевого синдрома имеют определенное клиническое своеобразие, однако необходимо отметить, что «каскадность» дегенеративного процесса, взаимное отрицательное

¹ Контактная информация: hel_vas@mail.ru

Таблица 3

Клинические проявления боли в спине

Причина боли	Локализация боли	Биомеханика боли	Дополнительно
Фасеточный синдром	Чаще двусторонняя Паравертебрально	Постоянная или перемежающаяся Усиливается при разгибании и ротации При сгибании не меняется или ослабевает	
Протрузия без компрессии корешка	Односторонняя или двусторонняя Чаще центральное расположение Частая иррадиация в ягодицу (однако боль в спине > ноги)	Усиливается при сгибании При разгибании ослабевает либо централизуется в поясничной области с исчезновением иррадиации	
Миофасциальный болевой синдром	Регионарная в проекции мышцы Может быть отраженная боль и парестезии	Усиливается при движении, вовлекающем наиболее пораженную мышцу	Триггерные точки Локальное сокращение при пальпации

влияние предыдущих и последующих звеньев друг на друга формируют некий порочный круг, в котором «клиническая гетерогенность» боли несколько стирается (табл. 3).

Все представленные варианты относятся к аксиальным болевым синдромам, когда боль преимущественно локализована именно в спине. Однако при смещении образовавшейся грыжи в сторону позвоночного канала или межпозвоночного отверстия может происходить компрессия прилегающего спинномозгового корешка и соответствующего спинномозгового ганглия, что ведет к возникновению уже корешкового синдрома (радикулопатии). Причем механическое сдавление является не единственной причиной повреждения — в этой зоне формируется асептическое воспаление (аутоиммунное), что подтверждается рядом исследований с обнаружением в зоне повреждения интерлейкинов и факторов некроза опухоли — ключевых медиаторов воспаления, с последующим отеком и демиелинизацией

корешка [2]. Болевой синдром при радикулопатии характеризуется невропатическим компонентом (интенсивная, жгучая, стреляющая, напоминающая удар током), дистальным распространением по соответствующему спинномозговому корешку дерматому, а также симптомами «выпадения» — гиперестезией в проекции соответствующего корешка, слабостью мышц в зоне иннервации, а также в некоторых случаях выпадением/угасанием сухожильных рефлексов (коленного — L4, ахиллова — S1). Боль может усиливаться при движении, натуживании, подъеме тяжести, длительном пребывании в одной позе, кашле и чихании и ослабевать в покое, особенно в положении на здоровом боку с согнутой больной ногой [2, 3]. Достаточно часто иррадиация боли в нижнюю конечность ошибочно воспринимается врачами как следствие поражения спинномозгового корешка и, соответственно, грыжи диска. Радикулопатию необходимо дифференцировать с рефлекторной люмбоишалгией, при

Вольтарен®

Пластырь трансдермальный

диклофенак 15 мг/сут; диклофенак 30 мг/сут



Один пластырь в сутки

Достоверное увеличение диапазона активных движений при миофасциальном болевом синдроме с первых дней применения*



Показания: боли в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника; боли в суставах при ревматоидном артрите, остеоартрозе; боли в мышцах (вследствие растяжений, перенапряжений, ушибов, травм); воспаление и отечность мягких тканей и суставов вследствие травм и при ревматических заболеваниях. Побочное действие: Эритема, дерматиты, в т.ч. контактный дерматит (≥ 1%, но ≤ 10%). Противопоказания: Повышенная чувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; беременность (III триместр); грудное вскармливание; детский возраст (до 12 лет); нарушение целостности кожных покровов в предполагаемом месте нанесения. С осторожностью: печеночная порфирия (обострение), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, тяжелые нарушения функции печени и почек, нарушения свертываемости крови, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, пожилой возраст, беременность (I и II триместр). Регистрационное удостоверение ЛП 001089; ЛП 000978. Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!

* Hsieh et al J Pain Symptom Manage 2010; 39:116-125

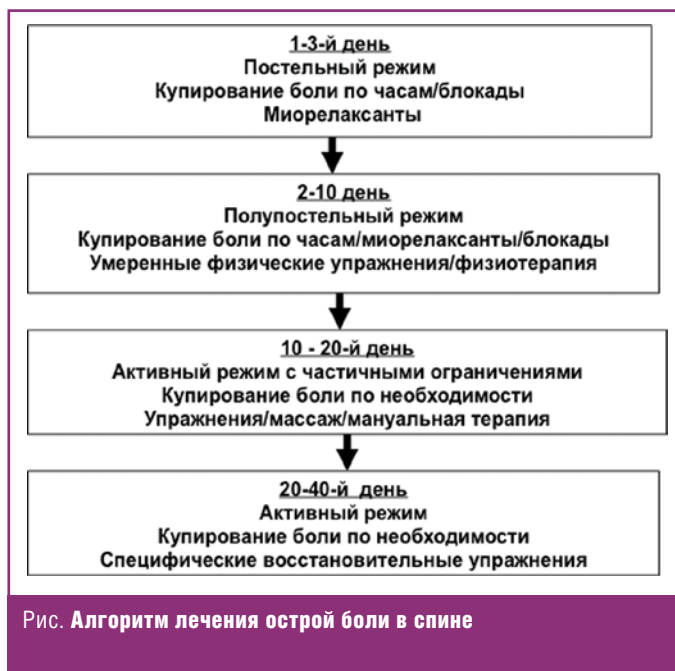
ООО "Новартис Консьюмер Хелс" 123317 Москва, Пресненская наб.10, тел.: +7 (495) 969-21-65 www.novartis.ru
номер одобрения NR14VT1311; март 2014



NOVARTIS

Информация предназначена для сотрудников системы здравоохранения

Реклама



которой боль носит ноцицептивный характер (тянущая, ноющая, глубинная), как правило, редко иррадирует ниже колена с преимущественной локализацией в бедре и ягодице. При рефлекторной люмбаишалгии не отмечается нарушений чувствительности, парезов или снижения сухожильных рефлексов. Необходимость подобного разделения продиктована различными терапевтическими стратегиями, направленными на купирование боли, — рефлекторная люмбаишалгия лечится теми же алгоритмами, что и аксиальная боль, а гипердиагностика «радикулопатия» часто приводит к неоправданным хирургическим вмешательствам и назначению необязательных групп препаратов.

Параклинические методы диагностики

Порядка 5% случаев боли в спине могут быть вызваны специфическими причинами. Наибольшую настороженность требуют пациенты до 15 и после 50 лет, наличие немеханического характера боли (сохранение боли в ночное время и в покое), наличие лихорадки, боль, сопровождающаяся слабостью или онемением ниже уровня колен, тазовая дисфункция, нарастание неврологического дефицита, травма, длительный прием стероидов, симптомы онкологического заболевания и т. д. Подобные больные нуждаются в экстренном обследовании, включая рентгенографию и методы нейровизуализации [1].

При отсутствии «настораживающих» моментов, механическом характере болевого синдрома, положительной динамике на фоне адекватной (!) консервативной терапии необходимости в проведении нейровизуализационной диагностики нет. По данным современных исследований примерно у 2/3 лиц, никогда не испытывавших боли в спине, эти методы исследования выявляют дегенеративные изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, нередко на нескольких уровнях. Выявляемые методами нейровизуализации грыжи диска часто бывают асимптомными и не имеют прямой корреляции с интенсивностью болевого синдрома, причем как корешкового, так и аксиальной боли [12, 13]. Рутинное проведение МРТ не только неоправданно увеличивает расходы, но и в определенной степени «стигматизирует» больного, способствуя хронизации болевых синдромов, и часто приводит к неоправданным инвазивным вмешательствам. С радикулопатией четко коррелирует лишь экструзия диска, под которой понимают крайнюю степень его выпячивания, когда длина выпячивания превышает ширину его основания либо отсутствует связь между выпячиванием и основным веществом диска [3]. Таким образом, обнаружение грыжи диска, проявлений спондилеза и стеноза позвоночного канала еще не означает, что именно они ответственны за имеющиеся у больного неврологические расстройства. Необходимо помнить, что

Нестероидные противовоспалительные средства, применяемые при лечении боли в спине

Таблица 4

Препарат	Способ применения/дозы	Альгетический эффект	Побочные эффекты	Примечания
Диклофенак (Вольтарен)	Внутрь 75–150 мг/сут в 1–3 приема В/м или в/в капельно 75 мг 1–2 раза в день — 3–5 дней Ректально 50–100 мг 1–2 раза в день	+++	++	Препарат выбора при выраженном болевом синдроме
Ибупрофен	Внутрь 200–600 мг 3 раза в день	++	+	Препарат выбора при умеренной боли
Индометацин	Внутрь 25–50 мг 3–4 раза в сут (максимум до 200 мг/сут) Ректально 50–100 мг 1 раз в день	++	+++	Частые побочные эффекты; отрицательно влияет на метаболизм хряща; может вызывать психические нарушения у пожилых
Кетопрофен	Внутрь 100–320 мг/сут в 1–3 приема В/м 100–160 мг 1 раз в день Ректально 100–160 1 раз в день	+++	++	При применении высоких доз нередко возникает диарея, метеоризм, тошнота
Кеторолак	Внутрь 10 мг 2–4 раза в день В/м 30 мг 2–3 раза в день	+++	+++	По альгетическому эффекту сопоставим с наркотическими альгетиками. Риск побочного действия возрастает при регулярном приеме свыше 7 суток
Лорноксикам	Внутрь 16–24 мг в первые сутки, затем 8 мг 2 раза В/в или в/м 8–16 мг, далее 8 мг 2 раза в день	+++	++	С осторожностью использовать при заболеваниях ЖКТ, почек, печени, у пожилых
Мелоксикам	15 мг 1 раз в сут	++	+	То же
Пироксикам	Внутрь 40 мг в первые сутки, затем 10–20 мг 1 раз в сутки Ректально 10–20 мг 1–2 раза в день	++	++	Медленное начало действия (через 2–4 ч)
Целекоксиб	100 мг 2 раза в сутки	++	+	Показаны при наличии в анамнезе указаний на язвенную болезнь или НПВС-гастропатию

Примечание. в/м — внутримышечно, в/в — внутривенно.

параклинические методы обследования имеют свое значение только при их соответствии клиническим данным!

Лечение острой боли в спине

Алгоритм лечения острой боли в спине представлен на рис. При неосложненной острой люмбагии и некорешковой люмбоишалгии следует ожидать значительного уменьшения боли в течение 2–4 недель. В ряде контролируемых исследований показано, что постельный режим не только не ускоряет восстановление, но и, наоборот, может способствовать хронизации болевого синдрома. Поэтому при умеренной боли необходимости в постельном режиме нет, а при интенсивной боли его следует максимально ограничить (до 1–3 дней). По мере того, как боль становится переносимой, режим расширяют, но рекомендуют на определенное время несколько ограничить физическую активность (в частности, избегать поднятия тяжести и длительного сидения). Больного следует научить, как правильно совершать движения, не увеличивая нагрузку на позвоночник. Раннее возвращение к привычному для больного уровню двигательной активности способствует более быстрому купированию боли и предупреждает ее хронизацию [1–3].

Адекватное медикаментозное купирование боли не только облегчает состояние в данный момент, но также позволяет ему быстрее вернуться к привычному для него уровню повседневной активности, что в большинстве случаев имеет критическое значение для разрешения обострения [9]. Анальгетирующие средства обычно достаточно назначить коротким курсом. В первые дни лечения предпочтительнее принимать профилактически — по часам, не дожидаясь усиления боли. Для облегчения боли применяют анальгетики (от парацетамола до трамадола

и других наркотических средств) и/или НПВС внутрь, в виде ректальных свечей или внутримышечно (табл. 4).

Выбор НПВС при лечении острой боли основан на необходимости максимально быстрого купирования болевого синдрома, поэтому предпочтение отдается препаратам с максимально выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, например, таким как диклофенак (Вольтарен), причем кратность приема на начальном этапе диктуется интенсивностью боли [8].

По возможности следует избегать длительного приема НПВС, особенно у пожилых лиц, в связи с риском побочных эффектов со стороны ЖКТ, почек, печени, сердечно-сосудистой системы. У больных с высоким риском эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (лиц пожилого возраста, имеющих в анамнезе язвенную болезнь, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, принимающих кортикостероиды и антикоагулянты) в комбинации с НПВС для защиты ЖКТ назначают блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин), ингибиторы протонного насоса (омепразол) или синтетический аналог простагландинов мизопростол [10].

Селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа (коксибы) оказывают меньше побочных эффектов (прежде всего связанных с отрицательным действием на ЖКТ), чем традиционные НПВС, однако их эффективность при вертеброгенных болевых синдромах недостаточно изучена [3, 7]. В связи с этим их рекомендуют назначать лишь при плохой переносимости традиционных НПВС или наличии в анамнезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Следует отметить индивидуальную чувствительность больных к НПВС, в связи с этим при неэффективности оптимальных

Вольтарен® Спрей

для наружного применения дозированный
диклофенак

Помощь при травматическом
воспалении сухожилий, связок,
мышц и суставов*



Торговое название: Вольтарен® МНН: Диклофенак

Показания: воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата; травматически обусловленные воспаления сухожилий, связок, мышц и суставов; болевой синдром (невралгия, миалгия, тендовагинит, бурсит, ревматические поражения мягких тканей); дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: деформирующий остеоартроз, остеохондроз). Побочное действие: зуд, крапивница, сухость ($\geq 0,1\%$, но $< 1\%$). Противопоказания: Повышенная чувствительность к диклофенаку или любому другому НПВС, к любому из вспомогательных веществ препарата; пациенты, у которых прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВС сопровождается приступами астмы, крапивницы или острым ринитом; нарушение целостности кожных покровов в месте нанесения; беременность (III триместр), период лактации; детский возраст (до 15 лет). С осторожностью: язвы, нарушения функций почек и/или печени, геморрагический диатез, воспалительные заболевания кишечника, беременность (I и II триместр). Регистрационное удостоверение ЛП 000838. Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!

* Инструкция по применению

ООО «Новартис Консьюмер Хелс» 123317 Москва, Пресненская наб. 10, тел.: +7 (495) 969-21-65 www.novartis.ru
номер одобрения NR14VT1311; март 2014

 **NOVARTIS**

Информация предназначена для сотрудников системы здравоохранения

терапевтических доз одного из препаратов в течение 1–2 недель может быть испробован другой препарат.

Еще одним способом уменьшить риск развития системных побочных эффектов (в том числе и со стороны ЖКТ), связанных с приемом неселективных НПВС, является использование этих препаратов в формах для местного применения. Преимуществом таких форм является их низкая системная биодоступность, наряду с возможностью обеспечить достаточно высокую концентрацию действующего вещества в очаге воспаления.

Интересно заметить, что на сегодняшний день местные НПВС — это, пожалуй, одни из самых противоречивых средств. Несмотря на то, что местные формы НПВС уже давно и успешно используются в странах Западной Европы, часть клиницистов до сих пор рассматривают их как препараты, эффективность которых лишь немногим выше, нежели плацебо. Необоснованность подобного суждения подтверждается рядом контролируемых исследований, так, например, при использовании местных форм диклофенака (Вольтарена) его концентрация в плазме крови в 50 раз ниже, чем в случае перорального приема, тогда как концентрация в очаге воспаления сопоставима с таковой при пероральном приеме [6]. Таким образом, при сопоставимой эффективности местных НПВС с аналогичными пероральными препаратами, более низкая концентрация в общем кровеносном русле позволяет избежать ряда побочных эффектов. Наиболее широко представлены различные лекарственные формы у препарата Вольтарен (диклофенак): гель, спрей, трансдермальный пластырь. Различная концентрация действующего вещества в этих формах позволяет обеспечить более индивидуализированный подход к пациенту, с более легким подбором дозы, а также необходимой кратностью приема. Так, например, трансдермальный пластырь с содержанием диклофенака 15 и 30 мг удобен тем, что он действует в течение суток и может применяться один раз в день, а также позволяет варьировать необходимую дозу в зависимости от выраженности болевого синдрома. Вольтарен эмульгель также представлен в двух дозировках — 1% и 2% (следует отметить, что наличие 2% эмульгеля обеспечивает не только больший клинический эффект, но и возможность нанесения препарата всего два раза в сутки); наконец, третьей лекарственной формой является 4% спрей Вольтарен, который может использоваться в качестве «скорой помощи» за счет большей концентрации. Начиная с 2007 года в США (согласно рекомендации Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA)) и с 2008 года в Англии (согласно рекомендации Национального института здоровья и клинической квалификации (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)) они являются препаратами первой линии в лечении остеоартрита [11].

Облегчению боли могут также способствовать холод или легкое сухое тепло, тогда как глубокое или сильное прогревание чаще ее усиливает. Воздействие на мышечно-тонический компонент боли предполагает постизометрическую релаксацию, массаж и лечебную гимнастику, включающую упражнения на укрепление мышечного корсета или растяжение спазмированных мышц, применение миорелаксантов (тизанидина, баклофена), обычно не дольше 2 недель [8].

При фасеточном синдроме паравертебрально проводят двустороннюю блокаду фасеточных суставов (иногда на несколь-

ких смежных уровнях). Эти методы можно сочетать с рефлексотерапией, другими физиотерапевтическими процедурами (диадинамические токи, синусоидально-модулированные токи, электрофорез с местными анестетиками, фонофорез с гидрокортизоном и т. д.).

При корешковом синдроме сроки восстановления удлиняются до 6–8 недель. Принципы лечения остаются теми же — постельный режим в течение нескольких дней, анальгетики и НПВС, лечебная гимнастика. Особенность лечения состоит в более широком применении лечебных блокад и средств, воздействующих на невропатическую боль, в том числе антидепрессантов (например, амитриптилина) и антиконвульсантов (например, карбамазепина). Если больной лечится в стационаре, то в остром периоде целесообразны эпидуральные блокады [2, 3].

Мануальная терапия при острой и подострой боли в спине может способствовать более быстрому восстановлению, однако в остром периоде грыжи диска, особенно при наличии признаков компрессии корешка, она противопоказана. Хотя на практике широко применяют различные варианты вытяжения, убедительных данных в пользу его эффективности нет. В резистентных случаях при грыже диска иногда прибегают к ферментативному лизису диска с помощью внутрисклового введения химопапаина [1–3].

Оперативное вмешательство показано: 1) при остром сдавлении конского хвоста, сопровождающемся нарастанием нижнего парапареза и тазовых нарушений; 2) при сдавлении корешка, вызывающего нарастающий парез; 3) при тяжелом инвалидизирующем болевом синдроме, не поддающемся консервативному лечению (в этом случае решающее слово принадлежит самому больному). ■

Литература

1. Левин О. С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 8.
2. Левин О. С., Штутман Д. Р. Неврология: справочник практ. врача. 9-е изд., доп. и перераб. М.: Медпресс-информ, 2013. С. 183–200.
3. Ляшенко Е. А., Жезлов М. А., Левин О. С. Острая боль в спине: алгоритмы диагностики и терапии // Фарматека. 2013. № 13. С. 87–94.
4. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). М.: Медпресс-информ, 2003.
5. Bogduk N., McGuirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier, 2002.
6. Brunner M., Dehghanyar P., Seigfried B., Martin W., Menke G., Müller M. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation // Br J Clin Pharmacol. 2005; 60: 573–577.
7. Feldman M., McMahon A. T. Do COX-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs with less gastrointestinal toxicity? // Ann. Intern. Med. 2000. V. 132. P. 134–143.
8. Gerster J. C. Medical treatment of low back pain according to evidence-based medicine // Praxis. 2000, Apr 6; 89 (15): 619–623.
9. Hall H. Back pain. J. H. Noseworthy (eds). Neurological therapeutics: principles and practice. London: Martin Dunitz, 2003.
10. Henry D., Lim L. L., Garcia Rodriguez L. A. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: a results of a collaborative meta-analysis // BMJ. 1996. V. 312. P. 1563–1566.
11. Massey T., Derry S., Moore R. A., McQuay H. J. Topical NSAIDs for acute pain in adults (Review) Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
12. McCulloch J. A., Transfeldt E. E. Macnab's Backache. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997.
13. Quintero S., Manusov E. G. The disability evaluation and low back pain // Prim Care. 2012; 39 (3): 553–559. doi: 10.1016/j.pop.2012.06.011.
14. Strong J. A., Xie W., Bataille F. J., Zhang J. M. Preclinical studies of low back pain // Mol Pain. 2013, Mar 28; 9: 17. doi: 10.1186/1744–8069–9–17.
15. Waddell G. The back pain revolution. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1998.

Использование препарата растительного происхождения в лечении больных проктологического профиля

А. Ю. Титов, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Абрицова¹

ФГБУ «ГНЦК» МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены подходы к консервативному лечению больных геморроем 1–2 стадии, предусматривающие применение мази, содержащей активные компоненты растительного происхождения, эффективной для купирования клинических проявлений как острого, так и хронического течения заболевания.

Ключевые слова: геморроидальная болезнь, острый и хронический геморрой, геморроидальные узлы, геморроидальное кровотечение, консервативное лечение.

Abstract. Approaches to conservative treatment of 1–2 stages of haemorrhoids are analyzed. These approaches provide for application of ointment that contains active vegetable components effective for relief of clinical presentations both acute and chronic clinical course.

Keywords: haemorrhoidal disease, acute and chronic haemorrhoids, hemorrhoidal bolus, hemorrhoidal bleeding, conservative treatment.

Геморрой — одно из самых распространенных заболеваний человека и является наиболее частой причиной обращения к врачу-колопроктологу. Распространенность заболевания составляет 130–145 человек на 1000 взрослого населения, его удельный вес в структуре заболеваний толстой кишки колеблется от 34% до 41%, одинаково часто встречается у мужчин и женщин.

Современный темп жизни сопровождается выраженной гиподинамией, вынужденное длительное сидение за компьютером, на работе и дома, за рулем автомобиля и т.п. сопровождается постоянным застоем кровообращения в органах малого таза и в первую очередь в прямой кишке. Это, в свою очередь, приводит к росту заболеваемости геморроем, которым все чаще страдают люди молодого трудоспособного возраста [1].

Источником формирования геморроидальных узлов являются кавернозные тельца, расположенные в конечном отделе прямой кишки сразу над зубчатой линией. Кавернозная ткань закладывается в прямой кишке уже в процессе развития эмбриона и определяется после рождения в конечном отделе прямой кишки. Примерно к 10 годам жизни кавернозная ткань этой области становится более крупной и, чаще, формируется в группы [5].

Под термином «геморрой» понимается патологическое увеличение геморроидальной кавернозной ткани (внутренних узлов — внутренний геморрой, наружных узлов — наружный геморрой), сопровождающееся периодическим выделением алой крови из внутренних узлов и их выпадением из анального канала.

Причиной патологического увеличения геморроидальных узлов является острое или хроническое нарушение кровообращения в кавернозных образованиях. Наряду с нарушением кровообращения, в развитии геморроя значительную роль играют дистрофические изменения в связочном аппарате геморроидальных узлов [2, 3]. Под действием перечисленных факторов геморроидальные узлы увеличиваются в размерах, смещаются в дистальном направлении, при этом нарастают

процессы дистрофии в удерживающем аппарате, и геморроидальные узлы начинают выпадать из анального канала. Развитие дистрофических процессов в общей продольной мышце подслизистого слоя прямой кишки и связке Паркса, удерживающих кавернозные тельца в анальном канале, приводит к постепенному, но необратимому смещению геморроидальных узлов в дистальном направлении.

Основными провоцирующими факторами развития геморроя являются запоры, тяжелая физическая работа, сидячий образ жизни, беременность и роды [4].

Классификация геморроя имеет более чем тысячелетнюю историю: одна из самых ранних описана в китайской народной медицине во времена Сунской династии (960–1279) [3]. В настоящее время используется общепринятая классификация геморроидальной болезни, которая выглядит следующим образом:

Форма:

1. Внутренний.
2. Наружный.
3. Комбинированный.

Течение:

1. Хроническое.
2. Острое.

Клиническая картина геморроя (табл.) в большинстве случаев нарастает постепенно. Пациенты начинают испытывать чувство дискомфорта, ощущение инородного тела в заднем проходе, с последующим присоединением зуда в перианальной области. Жалобы усиливаются при нарушении диеты, расстройствах кишечника (запоры или поносы). По мере развития заболевания внутренние и наружные геморроидальные узлы увеличиваются в размерах, появляются признаки геморроидальных кровотечений, выпадение внутренних узлов из анального канала, что в свою очередь может привести к нарушению функции запирающего аппарата прямой кишки.

Необходимо отметить, что в хирургическом лечении геморроя нуждаются не более 30% больных. Как правило, это относится к пациентам с наиболее запущенными стадиями заболевания, выпа-

¹ Контактная информация: abritsovamv@gmail.com

Клиническая картина геморроя			Таблица
Течение заболевания	Стадии	Симптоматика	
Хроническое	1	Кровотечение без выпадения узлов	
	2	Выпадение внутренних геморроидальных узлов с самостоятельным вправлением в анальный канал, с/без кровотечения	
	3	Выпадение внутренних геморроидальных узлов с необходимостью их ручного вправления в анальный канал, с/без кровотечения	
	4	Постоянное выпадение внутренних геморроидальных узлов и невозможность их вправления в анальный канал, с/без кровотечения	
Острое*	1	Тромбоз узлов без воспалительной реакции	
	2	Тромбоз узлов с их воспалением	
	3	Тромбоз узлов с их воспалением и переходом воспаления на подкожную клетчатку, отеком перианальной кожи, некрозом слизистой оболочки узлов	
Примечание. * Является осложнением хронического геморроя и может проявляться как профузное, обильное кровотечение из внутренних геморроидальных узлов.			

дением геморроидальных узлов, наличием выраженных наружных узлов со склонностью к частым перианальным тромбозам.

На ранних стадиях заболевания, в периоды обострения и воспаления узлов, целесообразно применение консервативных методов лечения болезни, что позволяет уменьшить явления местного воспаления, снять болевой синдром, остановить геморроидальное кровотечение. Следует отметить, что нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта и устранение запоров, с потреблением адекватного количества жидкости и пищевых волокон [6–10], является основой консервативной коррекции геморроидальных симптомов.

Для купирования вышеуказанных симптомов применяют различные мазевые формы, содержащие нестероидные противовоспалительные средства, гормональные, гепариносодержащие и флеботропные препараты.

В качестве лекарственных средств местного применения в последние годы широко используются поливалентные по механизму действия препараты растительного происхождения, которые применяются в качестве средств монотерапии острого и хронического геморроя. К преимуществам таких препаратов можно отнести низкую токсичность, мягкое терапевтическое действие, комплексное воздействие на различные звенья патогенеза, а также возможность длительного безопасного применения [11].

Одним из современных лекарственных препаратов растительного происхождения, применяемых для лечения ранних проявлений геморроя, является Пайлекс гем, представляющий собой оригинальный многокомпонентный растительный лекарственный препарат, содержащий комплекс биологически активных веществ растений.

Препарат выпускается в виде мази (в комплекте с насадкой-аппликатором) для лечения при геморрое 1–2 стадии. 30 г мази Пайлекс гем содержит 3,9 г водного экстракта из сбора мимозы стыдливой, эклипты белой, прутняка китайского, календулы лекарственной; камфоры рацемической 12, 25 г; натрия тетрабората 10,0 г; цинка оксида 10,0 г.

Мимоза стыдливая (*Mimosa pudica*) обладает антисептическим, противовоспалительным и вентонизирующим действием. Эклипта белая (*Eclipta alba*) оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. Прутьняк китайский (*Vitex negundo*) способствует снижению отечности, воспаления и кровоточи-

вости, обладая выраженным вяжущим действием. Календулу лекарственную (*Calendula officinalis*) применяют как антисептическое, противовоспалительное, ранозаживляющее средство, с выраженным антикоагулянтным, болеутоляющим, антигистаминным и иммуномодулирующим действием [12–16]. Оксид цинка обладает вяжущим и успокаивающим действием. Камфора рацемическая применяется как антисептическое, отвлекающее и противозудное средство.

Таким образом, биофлавоноиды, терпеноиды и прочие компоненты, входящие в состав мази Пайлекс гем, комбинированно воздействуют на симптомы геморроя, достигая наилучшего эффекта.

При амбулаторном применении мазь Пайлекс гем наносится на наружные геморроидальные узлы (2 раза в день и после каждой дефекации) и вводится в анальный канал посредством специального наконечника. По нашим наблюдениям, более чем у 80% пациентов купируются симптомы геморроя на ранних стадиях заболевания в среднем через 7–10 дней после начала применения мази Пайлекс гем. Необходимо отметить, что применение Пайлекс гем не вызвало каких-либо побочных или аллергических реакций ни у одного из наших больных, что характеризует этот многокомпонентный растительный лекарственный препарат как безопасный и легко переносимый пациентами.

Заключение

По нашему мнению, лекарственный препарат Пайлекс гем, выпускаемый в виде мази, является эффективным препаратом при консервативном ведении больных с геморроем 1–2 стадии. Различные механизмы фармакологического действия активных компонентов позволяют использовать Пайлекс гем для купирования клинических проявлений как острого, так и хронического течения заболевания, уменьшая воспаление, боль, отеки, кровотечение в перианальной зоне.

Необходимо помнить, что консервативное лечение при геморроидальной болезни носит паллиативный характер, приносящий пациенту уменьшение выраженности клинических симптомов. Кроме того, эффективность консервативного лечения уменьшается в зависимости от степени выраженности клинических проявлений геморроя: так, при 3-й и 4-й стадиях заболевания данные методы оказываются малоэффективными. ■

Литература

1. Шельгин Ю. А., Благодарный Л. А. Справочник колопроктолога. М.: Литтера, 2012. С. 64–89.
2. Шестаков А. М., Сапин М. Р. Прямая кишка и заднепроходный канал. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 4–88.
3. Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А., Благодарный Л. А. Геморрой. М.: Литтера, 2010. С. 38–183.
4. Генри М., Свони М. Колопроктология и тазовое дно. М.: Медицина, 1988. С. 232–255.
5. Воробьев Г. И. Основы колопроктологии. М.: МИА, 2006. С. 79–94.
6. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice Parameters for the Management of Hemorrhoids // Dis Colon Rectum. 2005; 48: 189–194.
7. Webster D. J., Gough D. C., Craven J. L. The use of bulky evacuants in patients with haemorrhoids // Br J Surg. 1978; 65: 291.
8. Moesgaard F., Nielsen M. C., Hansen J. B., Knudsen J. T. High fiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids // Dis Colon Rectum. 1982; 25: 454–456.
9. Keighley M. R., Buchmann P., Minervinum S., Arbai Y., Alexander-Williams J. Prospective trials of minor surgical procedures and high fibre diet for haemorrhoids // BMJ. 1997; 2: 967–969.
10. Salvati E. P. Nonoperative management of hemorrhoids // Dis Colon Rectum. 1999; 42: 989–993.
11. Овчинников А. Ю., Панякина М. А. Возможности фитотерапии в лечении пациентов с риносинуситом и тонзиллофарингитом на фоне острой респираторной вирусной инфекции // Лечащий Врач. 2013, № 9. С. 2–4.
12. Nadkarni K. M. // Indian Materia Medica. 1992; Vol. 1: 234.
13. Kirtikar K. R., Basu B. D. // Indian Materia Medica. 1985; Vol. 2: 915.
14. Nadkarni K. M. // Indian Materia Medica. 1976; Vol. 1: 799.
15. Nadkarni K. M. // Indian Materia Medica. 1976; Vol. 1: 1278.
16. Shukla J. R. // Plant Med. 1989; Vol. 10: 53.

Первая помощь при геморрое

Пайлекс гем



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Эксклюзивный дистрибьютор ЗАО «ТРАНСАТЛАНТИК ИНТЕРНЕЙШНЛ», реклама.

Россия, 119590, Москва, ул. Улофа Пальме, 1. Производитель: Хималайя Драг Ко, Макали, Бангалор, 562 123, Индия. РУ № ЛП-000369

www.transatlantic.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Прокинетики сегодня: между Сциллой и Харибдой

С. Ю. Сереброва*,¹, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Журавлёва*, доктор медицинских наук, профессор

И. С. Липатова**, кандидат медицинских наук

И. С. Тёмная*

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

** ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Москва

Резюме. В статье приведена сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности применения домперидона и итоприда при функциональной диспепсии.

Ключевые слова: домперидон, итоприд, прокинетики, функциональная диспепсия, интервал QT, QTc, метаболизм, CYP3A4, флавин-содержащие монооксигеназы, лекарственные взаимодействия.

Abstract. This article provides a comparative evaluation of domperidone and itopride clinical efficacy in functional dyspepsia and security.

Keywords: domperidone itopride, prokinetics, functional dyspepsia, the interval QT, QTc, metabolism, CYP3A4, flavin-containing monooxygenase, drug interactions.

Большинство заболеваний пищеварительного тракта так или иначе протекает с нарушениями моторной функции пищевода, желудка, тонкой или толстой кишок. Двигательные расстройства провоцируют застой, ретроградный пассаж содержимого, включающего агрессивные для верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) компоненты, и могут формировать основные симптомы заболевания. При функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др. в настоящее время применяют лекарственные средства — прокинетики.

Прокинетики — препараты, усиливающие моторную активность органов пищеварительного тракта и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры. Прокинетическое действие обусловлено влиянием на различные рецепторы: метоклопрамид и домперидон блокируют дофаминовые рецепторы, мотилакрит стимулирует 5-HT₄-рецепторы, итоприд оказывает комбинированное подавляющее действие на дофаминовые рецепторы и ацетилхолинэстеразу.

В современной Классификации фармакологических групп места для прокинетиков не предусмотрено. Применяемые в РФ препараты, обладающие прокинетической активностью, относятся к двум фармакологическим группам: «Стимуляторы моторики ЖКТ, в том числе рвотные средства» (итоприд), «Противорвотные средства» (метоклопрамид, домперидон). Цизаприд и тегасерод к настоящему моменту отошли с фармацевтического рынка в связи с большим количеством случаев побочных кардиальных эффектов.

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов, серотониновых 5-HT₄-рецепторов, в высоких дозах обладает способностью блокировать

5-HT₃-рецепторы, чем обусловлен его противорвотный эффект. Препарат, кроме того, является прямым миостимулятором для гладкомышечной мускулатуры. Фармакодинамическими эффектами метоклопрамида являются повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, усиление моторики (тонуса и амплитуды сокращений) желудка и тонкой кишки, ускорение опорожнения желудка, улучшение антроподуоденальной координации. Препарат нормализует отделение желчи (повышает давление в желчном пузыре и желчных протоках, уменьшает спазм сфинктера Одди, устраняет дискинезию желчного пузыря). Однако за счет высокой проницаемости через гистогематические барьеры метоклопрамид часто вызывает экстрапирамидные расстройства, оказывает седативный эффект, увеличивает секрецию пролактина, вызывает транзиторное повышение уровня альдостерона.

Наиболее часто в настоящее время используются препараты домперидон и итоприд.

Домперидон является высокоселективным блокатором периферических D₂-рецепторов, не проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем у него не наблюдаются побочные эффекты, присущие метоклопрамиду. На серотониновые рецепторы, в отличие от названных выше препаратов, домперидон не влияет. Домперидон увеличивает тонус нижнего пищеводного сфинктера, моторную активность желудка и двенадцатиперстной кишки, улучшает антроподуоденальную координацию.

Наиболее значимыми побочными действиями домперидона считаются гиперпролактинемия и связанные с ней гинекомастия, галакторея и аменорея. Частота гиперпролактинемии при стандартном курсе терапии составляет 1,3%. Возможно развитие экстрапирамидных расстройств, но они возникают, по данным клинических исследований, у 0,05% больных. К числу менее значимых нежелательных реакций, возникающих при использовании домперидона,

¹ Контактная информация: svetasurebrova@mail.ru

следует отнести сухость во рту (1,9%), головную боль (1,2%), диарею (0,2%) и кожную сыпь (0,1%) [1].

Итоприд является антагонистом D_2 -рецепторов и блокаторм ацетилхолинэстеразы. Препарат в минимальной степени проникает через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, описано модуляторное влияние итоприда на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему благодаря повышению концентрации соматостатина, мотилина и снижению уровней холецистокинина и адренокортикотропного гормона [2]. Побочными эффектами итоприда являются лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гиперпролактинемия, тошнота, желтуха, тремор и др.

Несмотря на то, что основные фармакодинамические эффекты, побочные действия домперидона и итоприда изучены и описаны, сегодня ведутся горячие дискуссии по поводу сравнительной безопасности этих двух препаратов. Первый объект дискуссии — влияние прокинетики на интервал QT; второй — особенности метаболизма, определяющие риски лекарственных взаимодействий при применении того или иного препарата... Или не определяющие...

Проблеме удлинения интервала QT в последние годы уделяется повышенное внимание как к установленному и достаточно распространенному предиктору фатальных нарушений ритма, приводящих к внезапной смерти. Синдром удлиненного интервала QT представляет собой сочетание удлинения этого интервала на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) и угрожающей жизни полиморфной желудочковой тахикардии (*torsade de pointes* — «пируэт»). Пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков, являющейся непосредственной причиной внезапной смерти. Сейчас для оценки продолжительности интервала QT используют не абсолютную, а скорректированную, независимую от частоты сердечных сокращений и пола величину (QTc), рассчитываемую по формуле Базетта. Удлинение интервала QT диагностируют при QTc, превышающем 0,44 с.

Вариабельность (дисперсия) величины интервала QT — маркер неомогенности процессов реполяризации, также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма, включая внезапную смерть. Дисперсия интервала QT — это разница между максимальными и минимальными значениями интервала QT, измеренного в 12 стандартных отведениях ЭКГ: $D_{QT} = QT_{max} - QT_{min}$ [3].

Причины возникновения синдрома удлиненного интервала QT (нарушений деятельности ионных каналов, удлиняющих время реполяризации миокарда) условно делят на две группы — врожденные и приобретенные.

К врожденным причинам относятся 13 установленных на сегодняшний день молекулярно-генетических вариантов каналопатий, клиническое течение которых варьирует от благоприятного, не требующего лечения, до злокачественного, требующего пожизненной терапии или хирургического вмешательства [4, 5].

Приобретенные причины: пожилой возраст, заболевания сердца (острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, атриовентрикулярная блокада, миокардиты, кардиомиопатии, застойная сердечная недостаточность, ревмокардиты, перикардиты, пороки сердца и др.), синусовая брадикардия, заболевания головного мозга (острые нарушения мозгового кровообращения, субарахноидальные геморрагии, хроническая цереброваскулярная недо-

статочность, опухоли), травмы (грудной клетки и черепно-мозговые), эмболии, тромбозы, нарушения электролитного обмена (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия), гипопункция щитовидной железы, феохромоцитома, многократная рвота, синдром Кона, автономная нейропатия у больных с сахарным диабетом I и II типов, гепатиты, заболевания почек, крови, алкоголизм (у мужчин, не у женщин), малобелковая диета, нервная анорексия, отравление фосфорорганическими соединениями, ртутью, действие яда скорпиона, ятрогенное воздействие [3, 6–15].

Ятрогенные причины пролонгированного интервала QT:

- 1) оперативные вмешательства на головном и спинном мозге, шее, органах грудной клетки, стволовая ваготомия;
- 2) применение препаратов, удлиняющих продолжительность интервала QT (антиаритмическая моно- или комбинированная терапия (классы IA, IC, III антиаритмиков), некоторые нейролептики, анксиолитики, нормотимики, антидепрессанты, противогистаминные препараты, диуретики, сердечные гликозиды, фторхинолоны, макролиды, прокинетики).

Наиболее четко проблема ятрогенного синдрома удлиненного QT обозначена в неврологии и психиатрии. Антиконвульсанты, антипсихотики, анксиолитики, нормотимики и антидепрессанты способны блокировать калиевые, натриевые каналы (при дефекте гена *SCN5A*) и кальциевые каналы определенных типов, вызывая их функциональную недостаточность [12, 16–18]. Частота побочных эффектов психотропной терапии, по данным клинических исследований, может достигать 75%. У пациентов с психическими заболеваниями наблюдается более высокий риск внезапной смерти. Так, показано 2–5-кратное увеличение частоты внезапной смерти у больных шизофренией, по сравнению с пациентами без этого заболевания [6–8]. Описаны случаи внезапной смерти, связанной с увеличением продолжительности интервала QT, у пациентов, длительно принимавших трициклические антидепрессанты [11]. База данных о кардиотоксичности препаратов, применяемых в других областях медицины, формируется.

Таким образом, прокинетики почти теряются в представленном многообразии причин развития синдрома удлиненного QT. Риск возникновения фатальных аритмий имеется и при погрешностях в диете, и при компенсированных заболеваниях внутренних органов, и при применении препаратов с, как считают, высоким профилем безопасности (диуретиков, макролидов, фторхинолонов и др.).

Перед назначением препарата, удлиняющего QT, в том числе прокинетики, следует учитывать наличие перечисленных выше факторов риска и оценивать возможность лекарственных взаимодействий при назначении комплексной терапии.

Факторы, увеличивающие риск лекарственного пролонгирования QT у лиц без врожденного или приобретенного синдрома удлиненного QT:

1. Генетические особенности метаболизирующих систем, изменяющие фармакокинетику препаратов. Так, для некоторых изоферментов цитохрома P-450 (*CYP2C9*, *CYP2C19* и др.) характерен генетический полиморфизм, и пациенты по этим изоферментам могут быть медленными, нормальными и быстрыми метаболиторами. У медленных метаболиторов выведение препарата-субстрата будет замедлено, по сравнению с нормальными, у быстрых — ускорено.

Таблица

Польза и риск применения домперидона и итоприда при функциональной диспепсии

Препарат	Польза	Риск
Домперидон	Существенная польза	Риск имеется
Итоприд	Польза обсуждается	Сведений недостаточно

2. Совместное применение с препаратами, также удлиняющими QT.
3. Совместное применение с препаратами, усиливающими всасывание в ЖКТ (препараты, замедляющие пассаж в тонкой кишке, изменяющие активность белков-транспортёров), влияющими на метаболизм (ингибиторы соответствующего изофермента, гепатотоксичные препараты) и выведение (нефротоксичные препараты).
4. Сочетание перечисленных факторов.

Например, на фоне приема кетоконазола или эритромицина (ингибиторы CYP3A4) замедляется метаболизм цизаприда (субстрат CYP3A4). Подобные сочетания опасны в плане развития синдрома удлиненного QT. В случае с макролидом эта опасность усиливается, так как и эритромицин, и цизаприд являются блокаторами калиевых каналов [14].

Европейское Медицинское Агентство информировало о начале ревизии данных о препаратах, содержащих домперидон. Ревизия была инициирована Бельгийским Федеральным агентством по лекарственным средствам и средствам медицинского назначения (FAMHP). Ранее побочные действия домперидона были рассмотрены Рабочей группой по фармаконадзору, которая в 2011 году рекомендовала пересмотр и обновление информации по препаратам, содержащим домперидон, в которой должен быть отражен риск кардиальных побочных эффектов и должны содержаться рекомендации по применению домперидона у пациентов с заболеваниями сердца [19].

Что касается влияния итоприда на продолжительность интервала QT, данные по этому препарату представляются неполными. Доступные критическому осмыслению сведения о влиянии итоприда на интервал QT отсутствуют. Представленные фирмой Axsan Pharma результаты исследования свидетельствовали о том, что даже в дозах, значительно превышающих терапевтические, увеличение продолжительности QTc у здоровых добровольцев не достигло 5 мс, что позволило сделать вывод об отсутствии влияния препарата на интервал QT. Однако общее количество участвовавших в исследовании больных говорит о том, что рано ставить точку в этом вопросе (суммарное количество пациентов в 4 группах равно 162) [20].

Окончательное же заключение об отсутствии влияния исследуемого препарата на продолжительность интервала QT должно быть сделано после более тщательной оценки безопасности на более поздних стадиях клинических исследований в различных целевых популяциях [21, 22]. И с участием большего количества пациентов. Исследования по безопасности итоприда у пациентов европейской популяции (а это важно, см. далее) с врожденным и приобретенным синдромом удлиненного QT не проводились. Не представлены данные о лекарственных взаимодействиях итоприда с препаратами, увеличивающими продолжительность интервала QT.

Означают ли приведенные сведения более высокий риск применения домперидона с точки зрения влияния

на интервал QT, по сравнению с другими препаратами, оказывающими такой же эффект? Это означает лишь то, что для домперидона накоплено больше сведений по данной проблеме, достаточных для всестороннего анализа его кардиотоксичности, и высокую заинтересованность специалистов разных уровней в комплексной оценке безопасности широко используемого препарата и снижении риска. Для других препаратов, например итоприда, таких данных недостаточно. Это при том, что при лечении функциональной диспепсии есть «существенная польза» (результат метаанализа) от назначения домперидона и «нет пользы» (результаты отдельных клинических исследований) от применения итоприда [23]. В исследовании, правда, сравнительно небольшом, с комплексной оценкой воздействия различных доз итоприда на параметры моторной активности ЖКТ у здоровых лиц не было обнаружено статистически значимого влияния препарата на опорожнение желудка, транзит химуса от ротовой полости до слепой кишки, объем желудка натощак, максимально переносимый объем и совокупную оценку симптомов в ответ на введение стандартной питательной смеси [24]. По результатам двух (международного и североамериканского) исследований, в которых сравнивалось влияние итоприда (n = 203) и плацебо (n = 207) на симптомы функциональной диспепсии, эффективность итоприда не отличалась от эффективности плацебо [25]. Была более ранняя публикация G. Holtmann, N. J. Talley с соавт. (2006), где сделано утверждение об эффективности итоприда при функциональной диспепсии [26]. На данную публикацию имеется множество ссылок в отечественной литературе. Однако более поздняя публикация N. J. Talley с соавт. от 2008 года фактически опровергает более ранние данные [25]. Имеются, правда, многочисленные публикации российских и зарубежных (азиатские страны) авторов, в которых приводятся данные исследований, свидетельствующих о эффективности итоприда при функциональной диспепсии [27–30].

Отсутствие исчерпывающих данных по безопасности итоприда в европейской популяции связано с тем, что препарат не зарегистрирован в США и в большинстве стран ЕС. На основании данных, представляемых исследователями азиатских стран, невозможно делать выводы о высоком профиле безопасности итоприда для пациентов — представителей европейской популяции и малых этносов РФ из-за особенностей его метаболизма. Преимуществом итоприда называют единственно возможный путь его биотрансформации: с помощью одной из форм флавинов-содержащих монооксигеназ (FMOs), FMO3. Т. е. метаболизм итоприда не зависит от активности цитохрома P-450. Но хорошо ли это?

Наряду с цитохромом P-450, и другие системы участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств. Пока не получила должного внимания система флавинов-содержащих монооксигеназ (ФСМ), хотя осознание ее значимости в метаболизме существенно растёт. У человека обнаружено 5 функциональных форм фермента. Из них в большей степени представлена третья форма (ФСМ3).

У новорожденных ФСМЗ нет, есть ФСМ1. В последующем в печени происходит замена ФСМ1 на ФСМЗ [31]. Для генов, кодирующих ФСМ, характерен генетический полиморфизм. Система ФСМ формировалась для детоксикации катионов, при этом катионы флоры и фауны разных географических регионов имели и имеют значительные различия. Поэтому предположительно в разных популяциях людей развивались особые варианты изоформ ФСМ, метаболизирующие разные химические соединения [32, 33].

С одной стороны, у лекарственных препаратов, метаболизирующихся ФМО, можно ожидать меньшую вариабельность фармакокинетики и меньшее количество лекарственных взаимодействий при совместном применении с индукторами или ингибиторами, так как изоформы ФМО плохо индуцируются и ингибируются [32]. С другой стороны, если мы говорим о высокой безопасности в азиатских популяциях итотрида, который биотрансформируется только с помощью ФМОЗ, а активность ФМОЗ зависит от генетического полиморфизма, и у ФМОЗ различных географических регионов могут быть разные субстраты, можем ли мы утверждать, что препарат безопасен у пациентов в РФ? Требуются масштабные клинические исследования.

Нельзя забывать, что между субстратами ФМОЗ может возникнуть конкуренция за метаболизирующий фермент, что может привести к увеличению их биодоступности и замедлению выведения. Субстратами ФМОЗ являются триметиламин, тирамин (из пищи), никотин, часто применяемые лекарственные препараты циметидин, ранитидин, кетоконазол, тамоксифен, итотрид и др. [33].

При заболеваниях печени было бы логичным ожидать снижение активности ФМО, между тем данных об изменениях фармакокинетики итотрида при заболеваниях печени/печеночной недостаточности, сведений о безопасности препарата при этих состояниях не представлено, соответствующих указаний и противопоказаний в инструкции нет [34]. По некоторым данным, окончательная трансформация ФМО печени от ФМО1 к ФМОЗ происходит к 18 годам [35]. Таким образом, назначение итотрида лицам до 18 лет рискованно. Противопоказанием по инструкции, утвержденной в РФ, является детский возраст (до 16 лет).

Приведенные сведения свидетельствуют, что до широкого применения итотрида в российских популяциях необходимы масштабные исследования по безопасности его использования именно в этих популяциях. Домперидон как множество других препаратов метаболизируется с помощью СYP3A4. Его применение в составе комбинированной терапии не должно приводить к ятрогенным клинически значимым лекарственным взаимодействиям, так как субстраты, индукторы и ингибиторы СYP3A4 хорошо изучены и широко представлены в доступной литературе. А совместного назначения домперидона и ингибиторов СYP3A4 следует избегать.

Еще одним объектом дискуссии по домперидону является его лекарственное взаимодействие с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Доказано, что при повышении внутрижелудочного pH снижается биодоступность домперидона. Максимальная концентрация прокинетики на фоне приема омепразола снижается на 16% [36]. В связи с этим в некоторых, в основном устных, докладах утверждается, что нельзя применять домперидон одновременно (в один прием) с ИПП. Однако исследований, свидетельствующих о высокой эффективности совместного применения этого прокинетики и ИПП, проведено достаточно много [37, 38]. Так как ИПП вызывают

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

АПРЕЛЬ XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕВРОЛОГИИ

XIII Ежегодная научно-практическая конференция неврологов гор. Москвы
24–25 апреля, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

МАЙ IX МЕЖДУНАРОДНАЯ ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

16 мая, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва, ул. Островитянова, д.1)
www.pirogovka.rsmu.ru

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

XII Научно-практическая конференция
22–23 мая, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

ИЮНЬ VIII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2014»

12–13 июня, Москва, Центральном Доме ученых (ул. Пречистенка, д. 16)
Ассоциация детских кардиологов России
Тел.: (495) 483-21-01
E-mail: metod@pedklin.ru; rpac@pedklin.ru
www.cardio-rus.ru

ОКТАБРЬ III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, ПЕДИАТРОВ РОССИИ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ИЛИ ИМЕЮЩИМИ ДРУГИЕ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Октябрь–ноябрь, Москва
Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России
Тел.: (495) 518-31-09
E-mail: adair@adair.ru
www.adair.ru

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

многочасовую блокаду кислотопродукции, перекрывающую время между приемами очередных доз препаратов, не имеет значения, применяется ли домперидон одновременно с ИПП или с каким-либо временным интервалом.

Таким образом, домперидон не является более кардиотоксичным, чем другие препараты, пролонгирующие QT, но не стоит забывать о необходимости индивидуальной оценки риска развития синдрома удлиненного QT. Эффективность итоприда при функциональной диспепсии продолжает обсуждаться, этот препарат не имеет доказанных преимуществ перед домперидоном по безопасности в европейской популяции и малых этнических популяциях РФ. ■

Литература

- Архипов В. В., Сереброва С. Ю. Безопасность применения прокинетики в практике терапевта на примере домперидона (Мотилака) // Русский Медицинский Журнал. 2007. Том 15. № 16. С. 1218.
- Mushiroda T., Douya R., Takahara E. et al. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3 A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastropromkinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate // Drug Metabol. Dispos. 2000. № 28. P. 1231–1237.
- Остроумова О. Д., Мамаев В. И., Нестерова М. В. Вариативность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией // Российский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 54–57.
- Ackerman M. J. Genotype-phenotype relationships in congenital long QT syndrome // J Electrocardiol. 2005; 38 (4 Suppl): 64–68.
- Hedley P. L., Jorgensen P., Schlamowitz S. et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update // Human Mutation. 2009; 30 (11): 1486–1511.
- Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs // BMI. 2002; 325: 1253–1254.
- FDA issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients (FDA talk Paper) Rochvill (MD): US Food and Drug Administration, 2006.
- Schwartz P. J. The Long QT Syndrome. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 1997. Vol. 7.
- Бутаев Т. Д., Трешкур Т. В., Овечкина М. А., Порядина И. И., Пармон Е. В. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала QT (учебно-методическое пособие) СПб: Инкарт, 2002.
- Camm A. J. Drug-Induced Long QT Syndrome Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 2002. Vol. 16.
- Swanson J. R., Jones G. R., Krasselt W. et al. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms // J Forensic Sci. 1997; 42: 335–339.
- Ogata N., Narahashi T. Block of sodium channels by psychotropic drugs in single guinea-pig cardiac myocytes // Br J Pharmacol. 1989; 97 (3): 905–913.
- Yap Y. G., Camm A. J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes // Heart. 2003; 89: 1363–1372.
- Фурман Н. В., Шматова С. С. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTC на фоне приема лекарственных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (3): 311–315.
- Yryi Z., Wendy S. P., Darshan D. et al. Coffee, alcohol, smoking, physical activity and QT interval duration: results from the Third national health and nutritional examination survey // PLoS One. 2011; 6 (2): e17584.
- Tarantino P., Appleton N., Lansdell K. Effect of trazodone on HERG channel current and QT-interval // Eur J Pharmacol. 2005; 510 (1–2): 75–85.
- Jow F., Tseng E., Maddox T. et al. Rb+ efflux through functional activation of cardiac KCNQ1/mink channels by the benzodiazepine R-L3 (L-364, 373) // Assay Drug Dev Technol. 2006; 4 (4): 443–450.
- Rajamani S., Eckhardt L. L., Valdivia C. R. et al. Drug-induced long QT syndrome: HERG K+ channel block and disruption of protein trafficking by fluoxetine and norfluoxetine // Br J Pharmacol. 2006; 149 (5): 481–489.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Procedure_started/WC500139769.pdf Review of domperidone started EMA/140423/2013
- Axcan's High Dose Safety Study on ITAX in Healthy Subjects Shows No Cardiac Adverse Drug Reaction — Results of a large, high Dose, Electrocardiogram Trial Completed in 162 Healthy Subjects. Press Release for immediate distribution. December 15, 2004. <http://www.sec.gov/Archives/edgar/containers/fix045/1116094/000111667904002444/ex99-1.txt>.
- Guidance for Industry E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. October 2005. www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm129357.pdf.
- Guidance for Industry E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. Questions and Answers (R1). October 2012. ICH. Revision 1. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm323656.htm>.
- Braun R., Kuo B. Functional dyspepsia // Ther Adv Gastroenterol. 2010; 3 (3): 145–164.
- Choung R. S., Talley N. J., Peterson J. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers // Neurogastroenterol Motil. 2007; 19 (3): 180–187.
- Talley N. J., Tack J., Ptak T., Gupta R., Giguere M. Itopride in functional dyspepsia: Results of two phase III multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials // Gut. 2008; 57: 740–746.
- Holtmann G., Talley N. J., Liebrechts T. et al. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia // N Engl J Med. 2006; 354: 832–840.
- Ивашкин В. Т., Шенгулин А. А., Трухманов А. С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. № 6. С. 17–22.
- Мязин П. Г. Сравнение прокинетики итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией // Рус. мед. журн. 2010; 6: 355.
- Sawant P., Das H. S., Desai H. et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // J Assoc Physicians India 2004; 52: 626–628.
- Sun J., Yuan Y. Z., Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study // Clin Drug Invest. 2011; 31 (12): 865–875.
- Dolphin C. T., Cullingford T. E., Shephard E. A. et al. Differential developmental and tissue-specific regulation of expression of the genes encoding three members of the flavin-containing monooxygenase family of man, FMO1, FMO3 and FMO4 // Eur J Biochem. 1996; 235: 683–689.
- Coleman M. D. Human Drug Metabolism. An Introduction. Second Edition. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication 2010 by John Wiley & Sons, Ltd P346.
- Hisamuddin I. M., Yang V. W. Genetic polymorphisms of human flavin-containing monooxygenase 3: implications for drug metabolism and clinical perspectives // Pharmacogenomics. 2007; 8 (6): 635–643.
- Итоприд (Itopride): инструкция, применение и формула http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3682.htm.
- Hines R. N. The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events // Pharmacology & Therapeutics. 2008; 118: 250–267.
- Zhang Y. F., Chen X. Y., Dai X. J. Influence of omeprazole on pharmacokinetics of domperidone given as free base and maleate salt in healthy Chinese patients // Acta Pharmacol Sin. 2007; 28 (8): 1243–1246.
- Stern W. R. Summary of the 34 th meeting of the Food and Drug Administration Gastrointestinal Drugs Advisory Committee. March 15 and 16, 1989. (omeprazole and domperidone) // Am J Gastroenterol. 1989; 84 (11): 1351–1355.
- Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in gastroesophageal reflux disease // Acta Med Indones. 2011; 43 (4): 233–236.

Консервативные методы лечения и профилактики хронических заболеваний вен нижних конечностей

В. Ю. Богачев, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Рассмотрены подходы к комплексной патогенетически обоснованной консервативной терапии хронических заболеваний вен, позволяющие успешно контролировать заболевания на разных стадиях, а также обеспечивать высокие темпы медико-социальной реабилитации пациентов.

Ключевые слова: хронические заболевания вен нижних конечностей, варикозная болезнь, консервативное лечение, компрессионная терапия, системные препараты, местная терапия.

Abstract. Approaches to complex pathogenetically proved conservative treatment of veins chronic diseases that allows effectively control diseases in early stages and support high rate of medical and social rehabilitation of patients have been reviewed.

Keywords: lower extremities veins chronic diseases, varicose diseases, conservative treatment, compressive therapy, system preparations, local treatment.

Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей по праву считаются самой распространенной патологией периферических сосудов и наряду с артериальной гипертензией, близорукостью, плоскостопием и др. входят в первую десятку так называемых болезней цивилизации. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют, что разной степени выраженности поражения венозной системы нижних конечностей встречаются и снижают качество жизни у 83,6% людей трудоспособного возраста. При этом более четверти всех пациентов с патологией венозной системы имеют декомпенсированные и осложненные формы заболевания [1, 2].

Причинами ХЗВ служат первичные и вторичные патологические процессы, приводящие к повреждению стенки вен и их клапанного аппарата. В результате формируются патологические рефлюксы крови, варикозная трансформация подкожных вен, нарастают макрогемодинамические и микроциркуляторные нарушения. В случае отсутствия адекватного лечения болезнь постепенно прогрессирует, что проявляется появлением отека нижних конечностей и развитием трофических нарушений кожи с образованием язв. Первичное поражение вен нижних конечностей является наиболее

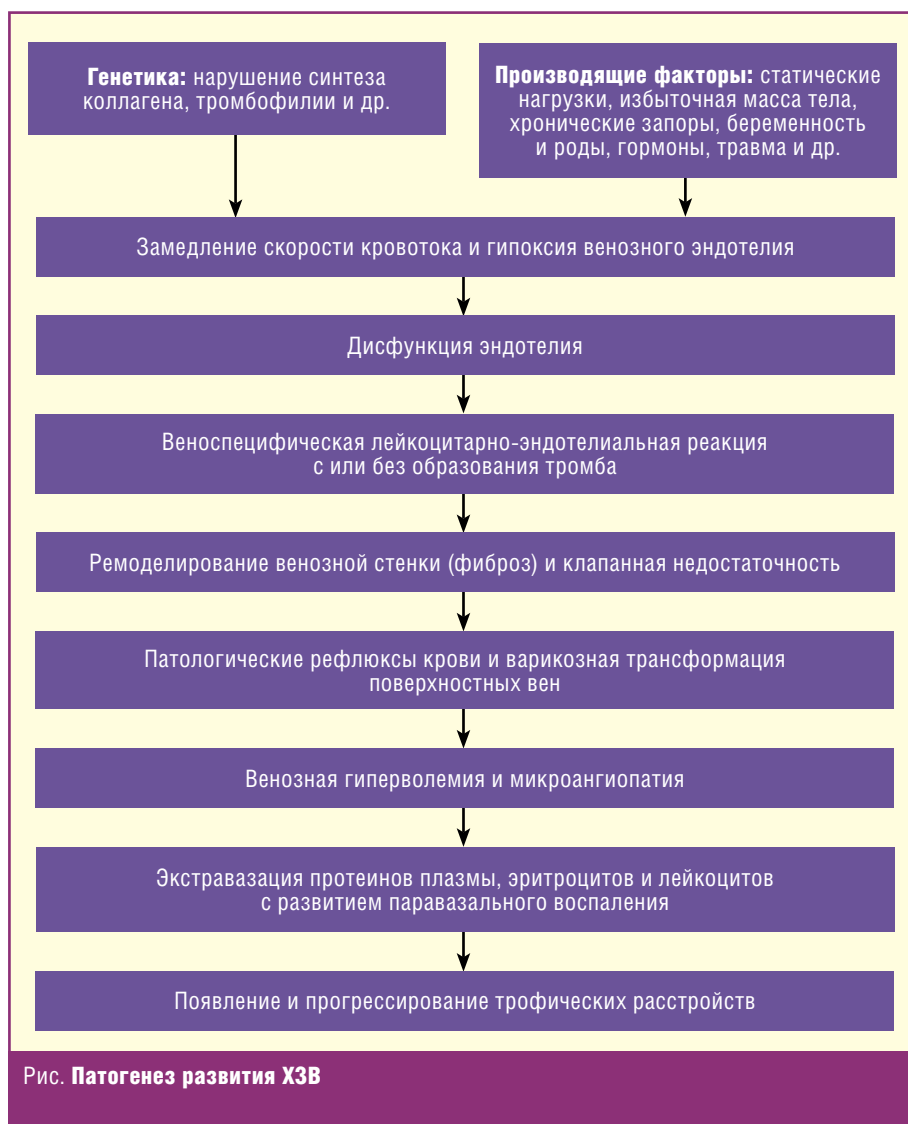
частым и приводит к развитию варикозной болезни (ВБ). Посттромботическая болезнь или синдром служит следствием перенесенного тромбоза глубоких вен и, как правило, становится причиной тяжелых форм хронической венозной недостаточности (ХВН). Обычно ХЗВ вызывает солидарное воздействие разнообразных, часто не устранимых вообще или плохо корректируемых факторов риска, таких как наследственность, избыточная масса тела, длительные статические нагрузки, беременность, прием препаратов женских половых гормонов и др. (рис.). В связи с этим на сегодняшний день не существует универсального метода лечения, позволяющего радикально решить проблему ХЗВ. Вот почему при этой патологии требуется проведение длительной, а иногда и пожизненной патогенетически обоснованной консервативной терапии [3–6].

Современное консервативное лечение ХЗВ должно носить комплексный характер и в качестве основных компонентов включать в себя модификацию образа жизни, компрессионную и фармакологическую терапию [7, 8].

Модификация образа жизни достаточно широкое понятие, подразумевающее проведение различных мероприятий, способствующих улучшению венозного оттока, прежде всего за счет увеличения физической активности и периодического постурального дренажа. Известно, что длительные статические нагрузки в положении «стоя» или «сидя» способ-

ствуют застою крови и служат фактором риска развития или обострения ХЗВ. Для активной работы мышечно-венозной помпы голени необходимо сокращение икроножных мышц, что происходит во время ходьбы. Вот почему пациентам с ХЗВ рекомендуется преимущественное передвижение пешком, а также занятия подвижными видами спорта, не связанными с риском травмы ног (спортивная или скандинавская ходьба, велосипед и бег). При невозможности увеличения двигательной активности, особенно пожилым пациентам, рекомендуется несколько раз в день из положения «лежа» на 15–30 минут приподнимать ноги выше уровня сердца. Декомпрессии венозной системы нижних конечностей способствует регулярное плавание и аквааэробика. Следует помнить, что на глубине в 1 м на поверхность ног оказывается равномерно распределенное давление в 73,6 мм рт. ст., что почти в 2 раза больше давления, оказываемого компрессионным медицинским трикотажем самого высокого 4-го класса. То есть даже людям, не умеющим плавать, для достижения терапевтического эффекта достаточно просто постоять на глубине 1–1,5 м. Хорошим веностимулирующим действием обладает и гидравлический массаж, особенно в условиях контрастной температуры.

Важнейшей задачей для пациентов с хроническими заболеваниями вен является контроль массы тела. Известно, что увеличение индекса массы тела более



27 кг/м² ведет к увеличению частоты развития варикозных вен более чем на 30%. Кроме того, избыточная масса тела статистически достоверно связана с плохим заживлением венозных язв и высокой частотой их рецидива.

Серьезные требования предъявляются к повседневной одежде и обуви. Рекомендуется обувь на низком и среднем каблуке, так как высокий каблук ограничивает амплитуду движения в голеностопном суставе и снижает эффективность работы мышечно-венозной помпы. Кроме того, следует избегать обуви с ремешком, застегивающимся вокруг лодыжки. Одежда должна быть просторной и не стеснять движений. Необходимо избегать ношения обтягивающих брюк и корсетов.

Диетические рекомендации должны быть направлены на коррекцию массы тела, профилактику повышающих внутрибрюшное давление запоров, а также восполнение сезонного авитаминоза. Оптимален рацион с большим количеством легкоусвояемых животных и рас-

тительных белков, углеводов, витаминов и биофлавоноидов. Рекомендуется воздерживаться от употребления острой, жирной и соленой пищи, провоцирующей повышенную жажду, а также от продуктов — потенциальных аллергенов.

Кроме этого, пациенты с ХЗВ должны избегать перегрева ног, отказаться от посещения бани и сауны, а также по возможности не использовать теплые полы. В случаях, когда ХЗВ сопровождается явлениями гиперкератоза, необхо-

димо регулярное использование увлажняющих лосьонов и кремов.

Компрессионная терапия при ХЗВ может быть использована как самостоятельно, так и в дополнение к хирургическому или флебосклерозирующему лечению. Эффекты компрессионной терапии реализуются за счет различных механизмов: устранение или значительное уменьшение ретроградного кровотока; сокращение патологической венозной емкости; снижение отека и улучшение трофики мягких тканей; усиление капиллярного кровотока; снижение проницаемости стенки венул; редукция внутрилимфатического и интерстициального давления; уменьшение интерстициального отека и выраженности венозной симптоматики [9].

Для проведения компрессионной терапии используют бандажи, формируемые из бинтов с определенными свойствами, а также специальный медицинский трикотаж, обеспечивающий на пораженной конечности физиологически распределенное (постепенно убывающее от лодыжек к бедру) давление (табл. 1).

Показания к применению медицинского компрессионного трикотажа представлены в табл. 2.

Кроме бандажей и трикотажа существуют аппаратные методики проведения компрессионной терапии с помощью одно- или многокамерных чулок, куда электрический насос закачивает воздух под определенным, обычно 60–90 мм рт. ст., давлением. Пневматическая компрессия особенно эффективна при хроническом венозном отеке и трофических язвах.

Фармакологическая терапия служит важной составляющей лечения ХЗВ и направлена на устранение или уменьшение веноспецифических симптомов и синдромов, профилактику и лечение осложнений, потенцирование эффекта компрессионной терапии и других методов лечения, а также уменьшение нежелательных побочных эффектов хирургических и флебосклерозирующих методов лечения ХЗВ. Средствами базисной фар-

Классы медицинского компрессионного трикотажа в соответствии с единым европейским стандартом (CEN)

Таблица 1

Класс компрессии	Давление	Давление на уровне лодыжки, мм рт. ст.	Ранги в мм рт. ст.
Ia	Очень низкое	15–17	< 25
Ib	Низкое	18–21	
II	Среднее	23–32	25–35
III	Высокое	34–46	35–45
IV	Очень высокое	> 49	> 45

Таблица 2

Показания к применению медицинского компрессионного трикотажа

Показания	Профилактический трикотаж	I класс	II класс	III класс	IV класс
Синдром усталых ног, длительные авиаперелеты, поездки, работа в положении «стоя» и «сидя»	+	+			
Варикозная болезнь			+		
Посттромботическая болезнь				+	
Венозные язвы				+	
Лимфедема					+
Хирургическое, эндоваскулярное и флебосклерозирующее лечение ХЗВ			+		

макотерапии ХЗВ являются флеботропные лекарственные препараты (ФЛП; синонимы — веноактивные препараты, флебопротекторы, венотоники), которые представляют собой гетерогенную группу биологически активных веществ, получаемых путем переработки растительного сырья или химического синтеза, объединенные способностью повышать венозный тонус, а также уменьшать выраженность веноспецифичных симптомов и синдромов. ФЛП повышают тонус периферических вен и лимфатических сосудов за счет влияния на норадреналин-зависимый механизм, а также благодаря некоторым препарат-специфическим эффектам [8, 10].

Показаниями к применению ФЛП служат веноспецифические симптомы (боль, тяжесть в ногах, дискомфорт, зуд, чувство жжения), хронический венозный отек, а также трофические нарушения кожи, включая венозные язвы. ФЛП хорошо переносят подавляющее большинство пациентов. Диспепсические (боли в животе, диарея, рвота и др.) и вегетативные (бессонница, головокружение и др.) явления отмечают не более 5% больных. Некоторые флеботропные лекарственные препараты разрешены к приему во II и III триместрах беременности. Вместе с тем назначение ФЛП при беременности оправдано, когда польза от их применения превосходит потенциальные негативные реакции. Не рекомендуется назначать ФЛП на период грудного вскармливания [10–15].

Противопоказания к приему ФЛП возникают только при их непереносимости или прогнозируемом высоком риске нежелательных побочных реакций. В силу отсутствия доказательной базы не следует назначать флебопротекторы в отсутствии веноспецифических симптомов, а также с целью профилактики развития ХЗВ. Вместе с тем некоторые флеботропные лекарственные препараты позволяют уменьшить нежелательные побочные реакции хирургического и флебосклерозирующего лечения вари-

козной болезни [15]. Кроме того, следует учитывать, что в силу механизмов действия, особенностей фармакодинамики и фармакокинетики ФЛП нельзя использовать для профилактики и лечения острых венозных тромбозов и венозотромбофлебита в качестве монотерапии. Этой категории пациентов ФЛП можно назначать дополнительно к антикоагулянтам (например, для ускорения редукции отека).

Необходимо назначать адекватные, рекомендуемые производителями дозы ФЛП, а также придерживаться стандартных схем и продолжительности лечения. Превышение стандартных суточных доз не всегда повышает клинический эффект, но увеличивает частоту развития нежелательных побочных реакций, срывающих начатый курс фармакотерапии. Вместе с тем результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что в отдельных клинических ситуациях с увеличением дозы ФЛП может повышаться его терапевтическая эффективность. В связи с этим в ситуациях, когда польза превышает потенциальный риск, доза ФЛП после документального обоснования и получения информированного согласия у пациента может быть увеличена.

ФЛП назначают курсами, продолжительность которых подбирают эмпирически, на основании динамики симптомов и синдромов, продолжительности достигнутой ремиссии, а также возникновения нежелательных побочных реакций. Для пациентов с начальными стадиями ХЗВ длительность стандартного курса варьирует от 1,5 до 3 месяцев (в среднем составляет 2,5–3,0 месяца). При хроническом венозном отеке, трофических нарушениях кожи и особенно открытых язвах ФЛП могут быть назначены на 6 и более месяцев [16–19].

Начало курсового приема ФЛП целесообразно совмещать с периодом ожидаемого обострения заболевания или вероятного нарушения компрессионного режима. Так, применение средств компрессионной терапии затруднено в жар-

кое время года, при работе в условиях повышенной температуры и влажности, а также при необходимости соблюдения дресс-кода. Негативный фон, часто приводящий к обострению ХЗВ, создают длительное вынужденное пребывание в положении сидя или стоя (многочасовые авиационные перелеты, поездки в автобусе, автомобиле и др.), увеличение рабочей (подъем тяжестей и др.) или бытовой (работа по дому или на приусадебном участке, уход за лежащими больными и др.) физической нагрузки.

При тяжелых формах хронической венозной недостаточности, особенно у пациентов, страдающих ожирением и испытывающих непреодолимые трудности с ношением компрессионных бандажей или медицинского трикотажа, а также когда компрессионная терапия невозможна, ФЛП назначают для постоянного приема.

У больных с тяжелыми формами ХВН, особенно в стадии трофических нарушений и активных венозных язв целесообразно использование антитромбоцитарных и гемореологически активных препаратов на основе ацетилсалициловой кислоты или пентоксифиллина.

Хороший терапевтический эффект при тяжелых формах ХВН получают при использовании препарата Актовегин® (препарат органического происхождения, депротенизированный гемодериват крови молодых телят). Доказано, что Актовегин® повышает толерантность клеток к дефициту кислорода, что актуально в условиях нарушенной микроциркуляции, а также за счет фракции инозитолфосфат-олигосахаридов активирует пируватдегидрогеназу (ПДГ), что в свою очередь оптимизирует утилизацию глюкозы и увеличивает энергетические ресурсы клеток. Этот факт подтверждает увеличение концентрации энергокомпетентных молекул, таких как АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также ряда аминокислот (глутамата, аспартата, гамма-аминомасляной кислоты и др.). Кроме того, Актовегин® увеличивает митоти-

ческую активность клеток, а также ускоряет синтез важного компонента соединительной ткани — гидроксипролина. У больных с открытыми трофическими язвами венозного и смешанного артериовенозного генеза Актовегин® сначала целесообразно назначать в виде внутривенных инфузий по 800–1000 мг 1 раз в сутки в течение 10–15 дней. В зависимости от тяжести ХВН и переносимости препарата одновременно с инфузиями или после их окончания переходят на пероральный прием препарата Актовегин® по 1–2 таблетки в 3 раза в сутки перед едой [20].

Наряду с системными препаратами для лечения ХЗВ на разных стадиях используют различные мази и гели, эффект которых основан на двух механизмах: отвлекающем и собственно терапевтическом. Отвлекающий эффект характерен для гелей и связан с испарением эфирных масел или спиртовой основы. В результате пациенты отмечают быстрое охлаждение кожных покровов и уменьшение таких симптомов, как чувство жара, беганья мурашек, локальной боли, ощущения отека и т. д. Собственно терапевтический эффект реализуется за счет проникновения лекарственной субстанции в дерму и подкожно-жировую клетчатку [21].

Местные лекарственные препараты, используемые при лечении ХЗВ и их осложнений, целесообразно классифицировать по основному действующему веществу. Так, различают мази и гели на основе: гепарина, веноактивных препаратов (флебопротекторов); нестероидных противовоспалительных средств (НПВС); кортикостероидов; блокаторов H₁-рецепторов гистамина; антибактериальных препаратов; протеолитических ферментов; депротеинизированных дериватов крови телят и т. д. [22].

Мази (гели) на основе веноактивных препаратов (флебопротекторов), как правило, включают в свой состав рутин и его производные, а также различные растительные экстракты, обладающие эндотелиопротективными свойствами. Местные веноактивные препараты наряду с доминирующим отвлекающим действием демонстрируют умеренно выраженный локальный противовоспалительный, капилляропротективный и противоотечный эффекты. В условиях венозной капилляропатии резорбция, а следовательно, и системные эффекты местных флебопротекторов минимальны. В этой связи очевидно, что самостоятельное применение этих препаратов ограничено самыми ранними

формами ХЗВ, проявляющимися лишь локальными субъективными жалобами, такими как чувство жара, распирания и т. д. В более тяжелых случаях местные препараты выступают в качестве дополнения к компрессионной и системной терапии.

Мази (гели) на основе НПВС во флебологической практике, как правило, используют для лечения острого тромбоза и варикотромбоза, а также с целью купирования венозной боли. Тромбоз и варикотромбоз — заболевания, протекающие с воспалительным компонентом, затрагивающим как венозную стенку, так и паравазальные структуры. При этих состояниях патогенетическая обоснованность местного применения НПВС не вызывает сомнений. Между тем вопрос лечения венозной боли нуждается в более подробном обсуждении. С современных позиций венозная боль относится к хроническим формам болевого синдрома, связанным с активацией С-ноцицепторов сосудистой стенки и паравазальных тканей в результате нескольких, протекающих параллельно, процессов, важнейшим из которых выступает гипоксия, обусловленная флебостазом. Не менее важную роль играют перерастяжение стенки вены, отек и локальная гипертермия. В результате запускается циклооксигеназный механизм синтеза провоспалительных субстанций, многие из которых выступают альгогенами — индукторами боли. То есть местные НПВС, блокирующие ЦОГ-1, выступают в качестве патогенетически обоснованного средства борьбы с венозной болью и другими субъективными симптомами, связанными с С-ноцицепторами. Еще одним показанием к местному применению НПВС может быть асептическое воспаление подкожно-жировой клетчатки (острый индуративный целлюлит). Кроме этого, НПВС-содержащие гели хорошо себя зарекомендовали для обезболивания послеоперационного периода у пациентов, подвергшихся минимально инвазивным и эндоваскулярным вмешательствам по поводу варикозной болезни. Гели с НПВС наносят на пораженный участок вены, кожи или сегмента конечности 3–4 раза в сутки.

Местные глюкокортикоиды (кортикостероиды) играют ключевую роль при лечении гипостатической (венозной) экземы, дерматитов и индуративных целлюлитов, связанных с ХВН. В отдельных случаях местные кортикостероиды используют для подавления сосуди-

стых реакций, возникающих во время флебосклерозирующего лечения. Препарат наносят в небольшом количестве на пораженную кожу 1–2 раза в сутки. При этом следует учитывать, что рецепторный аппарат клеток кожи быстро привыкает к глюкокортикоидам. Поэтому при их длительном применении целесообразна периодическая смена препаратов. Пролонгированное использование фторсодержащих кортикостероидов может вызвать атрофию кожи. Общим неблагоприятным эффектом местных кортикостероидов при длительном назначении является стимуляция васкулогенеза с усилением локальной эритемы и образованием телеангиоэктазий.

Гели на основе блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов применяют для подавления венозной экземы, сопровождающейся зудом, при невозможности или противопоказаниях к применению местных глюкокортикоидов.

Мази и гели на основе протеолитических ферментов используют для очищения венозных язв от некротических тканей и фибрина. Учитывая высокий риск местных аллергических реакций при контакте с чужеродными белками, местные ферментные препараты применяют под асептической повязкой с коротким (3–5 суток) курсом и отменяют при первых признаках побочных реакций, проявляющихся зудом, жжением и болью в области раны.

Мази и гели, включающие в свой состав ионизированное серебро, оказывают антибактериальное и подсушивающее действие, а следовательно, могут применяться при инфицированных трофических язвах. Вместе с тем следует учитывать, что ионизированное серебро наряду с цитотоксическим действием против микроорганизмов может повреждать молодые структуры соединительной ткани. При венозных язвах рекомендуется применение этих препаратов под асептической повязкой с обязательным эластическим бинтованием конечности.

Мази и гели, включающие антибактериальные препараты, назначают при инфицированных венозных язвах. Их наносят на саму язву и окружающие ее ткани, после чего накладывают гипoadгезивную повязку и компрессионный бандаж. Водорастворимые, обладающие осмотической активностью мази применяют для лечения венозных язв с обильным экссудатом. Учитывая быструю дезактивацию антибиотиков в условиях кислой среды трофической язвы, рекомендуется менять повязку 3–4 раза в сутки или использо-



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



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

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

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин®

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; ПН 014635/03 от 19.12.2007; ПН014635/02 от 14.03.2008; ПН014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название** — Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл, таблетки 200 мг № 50. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция), периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы, диабетическая полинейропатия), заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран), профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (25–50 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин.). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

АСТО-FPA-2014-C1-№2

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: март 2014.

вать местные антибактериальные препараты, сохраняющие свою активность при низких значениях pH. При венозных язвах не рекомендуется использовать местные формы на основе неомицина из-за высокого риска тяжелых местных аллергических реакций.

Регидратирующие препараты и дерматопротекторы представляют собой разнообразные местные лекарственные формы на основе пантенола, декспантенола, полиненасыщенных жирных кислот, растительных масел и др. субстанций, основной задачей которых служит улучшение тургора и эластичности кожи, а также ее защита от агрессивных факторов окружающей среды. Эти препараты назначают пациентам с гипотрофией и атрофией кожи, гипостатическим дерматитом, а также в случае длительного ношения компрессионных бандажей или медицинского трикотажа.

Мази и гели на основе гепарина представляют собой одну из самых многочисленных и популярных разновидностей препаратов для местного применения у пациентов с заболеваниями вен. Известно, что гепарин не только препятствует тромбообразованию, но и за счет инактивации гистамина и гиалуронидазы оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие. Скорость проникновения и концентрация гепарина в тканях при его местном применении определяются рядом факторов, важнейшими из которых служат лекарственная форма (мазь или гель), а также исходное количество действующего вещества. Гель по сравнению с мазью служит более эффективной транспортной формой.

Мази на основе депротеинизированных дериватов крови телят широко используют для лечения тяжелых форм ХВН, сопровождающихся трофическими нарушениями кожи и язвами. Среди этой группы препаратов наибольший интерес представляет Актовегин®, действующим веществом которого служит депротеинизированный гемодериват, полученный из крови телят путем диализа и ультрафильтрации. Благодаря этим технологиям активные ингредиенты препарата Актовегин® — аминокислоты и пептиды весят не более 5000 Да, что значительно повышает биодоступность препарата даже при местном использовании. Актовегин® в виде 20% геля или 5% крема используют во второй и третьей стадиях раневого процесса. При мокнущих и обильно экссудующих трофических язвах назначают гель Актовегин®, обладающий подсушивающими и сорбирующими свойствами.

На стадии эпителизации используют смягчающую и увлажняющую мазь Актовегин®. Местные терапевтические эффекты препарата Актовегин® могут быть потенцированы за счет сопутствующего применения его системных форм [22–24].

При использовании любого местного лекарственного препарата необходимо отслеживать возможные аллергические реакции, признаками которых служат зуд, жжение или боль. При их появлении использование препарата следует немедленно прекратить и обратиться к врачу [21].

В качестве дополнительных методов для больных с ХЗВ могут быть использованы возможности санаторно-курортного лечения и бальнеотерапии.

Таким образом, комплексная патогенетически обоснованная консервативная терапия позволяет успешно контролировать хронические заболевания вен на разных стадиях, а также обеспечивать высокие темпы медико-социальной реабилитации. ■

Литература

1. Rabe E., Guex J.-J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program // *Int Angiol.* 2012; 31 (2): 105–115.
2. Савельев В. С., Кириенко А. И., Богачев В. Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT // *Флебология.* 2010; 4 (3): 9–12.
3. Bergan J., Schmid-Schonbein G. W. Coleridge Smith Ph., Nicolaides A. N., Boisseau M. R., Eklof B. Chronic venous disease // *N Engl J Med.* 2006; 355: 488–498.
4. Venous and Lymphatic Diseases. Edited by Labropoulos N., Stansby G. Taylor & Francis, 2006, 559 p.
5. Ramelet A.-A., Perrin M., Kern P., Bounameaux H. *Phlebology*, 5-th edition. Elsevier Masson, 2008, 566 p.
6. Rutherford's Vascular Surgery, 7 th Edition edited by Cronenwett J., Johnston K. Elsevier Saunders, 2010, 2448 p.
7. Nicolaides A., Allegra C., Bergan J. et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs: Guidelines According to Scientific Evidence // *Int Angiol.* 2008; 27 (1): 1–59.
8. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // *Флебология.* 2013; 7 (2): 2–47.
9. Partsch H., Rabe E., Stemmer R. Compression Therapy of The Extremities Editions Flebologiques Francaises, 2005, 398 p. ISBN 2.85480.770.7.
10. Perrin M., Ramelet A.-A. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous

Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41: 117–125.

11. Jantet G. The RELIEF Study Group: Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study // *Angiology.* 2002; 53: 245–256.
12. Martinez M. J., Bonfill X., Moreno R. M., Vargas E., Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency // *Cochrane Database Syst Rev.* 2005. CD003229.
13. Ramelet A.-A., Boisseau M. R., Allegra C., Nicolaides A. et al. Venous-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2005; 33 (4): 309–319.
14. Богачев В. Ю., Голованова О. В., Кузнецов А. Н., Шекоян А. О. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013; 19 (1): 73–81.
15. Bogachev V. Yu., Golovanova O. V., Kuznetsov A. N., Shekoyan A. O. Can Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein endovenous treatment? // First results from the DECISION study. *Phlebology.* 2013; 20 (4): 181–187.
16. Богачев В. Ю., Голованова О. В., Кузнецов А. Н. Хронический венозный отек (СЗ по CEAP): новые международные рекомендации и консенсусы // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013; 19 (3): 75–828.
17. Allaert F. A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema // *In Angiol.* 2012; 31 (4): 310–315.
18. Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.-A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 30: 198–208.
19. Coleridge Smith P. D. Drug treatment of varicose veins, venous edema, and ulcers. In: Gloviczki P., editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American venous Forum. 3 rd ed. London, UK: Hodder Arnold; 2009. P. 359–365.
20. Актовегин. Новые аспекты клинического применения / Под ред. С. А. Румянцевой. М., 2002. 280 с.
21. Ахтямов С. Н., Бутков Ю. С. Практическая дерматокосметология М.: Медицина. 2008. ISBN-5-225-04775-0.
22. Голованова О. В., Кузнецов А. Н., Шекоян А. О., Богачев В. Ю. Об эффективности местных лекарственных форм при лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей // *Флебология.* 2010; 4 (1): 60–64.
23. Леонова М. В., Белоусов Ю. Б. Современные лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств (часть 2) // *Клиническая фармакология и терапия.* 2009; 18 (2): 62–69.
24. Амбулаторная ангиология. Под ред. А. И. Кириенко, В. М. Кошкина, В. Ю. Богачева. М.: Литтерра, 2007. ISBN-978-5-98216-089-8.

Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии

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

Ю. А. Кучерявый, кандидат медицинских наук

Д. Н. Андреев¹

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

Резюме. Рассмотрены пути оптимизации антагеликобактерной терапии (АХТ) в контексте увеличения эффективности и безопасности лечения. Рассмотрены перспективы применения джозамицина в схемах АХТ первой линии. Обозначена целесообразность включения висмута трикалия дицитрата в стандартную тройную схему АХТ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, лечение, эрадикация, антибиотикорезистентность, ингибиторы протонной помпы, джозамицин, висмута трикалия дицитрат.

Abstract. Approaches to antihelicobacter therapy (АХТ) optimization that allows increasing effectiveness and safety of treatment have been reviewed. Perspectives of josamycin application in АХТ first line scheme have been analyzed. Practicability of bismuth introduction in the standard triple АХТ scheme has been defined.

Keywords: *Helicobacter pylori*, treatment, eradication, antibiotic resistance, Josamycin, bismuth.

С момента открытия этиопатогенетической роли микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в формировании ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) прошло более четверти века. Пройденный временной период ознаменовался существенными шагами вперед как в области диагностики, так и в области лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. При этом на сегодняшний день приходится констатировать, что интерес к проблеме инфекции *H. pylori* в мировом медицинском научном сообществе не угасает. Данной проблематике посвящено огромное количество научных работ, освещаемых на ведущих международных и национальных конгрессах [1, 2]. Такой интерес далеко не случаен, ведь уровень инфицированности данным микроорганизмом превышает 50% человеческой популяции, что, учитывая ее связь с заболеваниями, опасными своими исходами (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация, аденокарцинома желудка и др.), возводит ее в класс социально значимых проблем [3, 4].

Широкая интеграция тактики выявления и последующего проведения антихеликобактерной терапии (АХТ) с целью эрадикации инфекции в ряде стран Западной Европы, США, Японии и Австралии позволила существенно снизить уровень инфицированности и заболеваемости *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями [1, 3, 5, 6]. Однако сегодня стоит признать, что современный этап клинического применения АХТ характеризуется рядом негативных тенденций и в первую очередь снижением эффективности классической тройной схемы эрадикационной терапии [7, 8].

Причины вариабельной эффективности АХТ

Действительно, за последние годы эффективность стандартной тройной АХТ в силу различных причин прогрессивно снижается и уже давно «не дотягивает» до рекомендованного известным Маастрихтским соглашением (Маастрихт III, 2005) 80-процентного уровня [7, 9]. В свою очередь даже примене-

ние схем второй линии АХТ, а также альтернативных не дает 100-процентной уверенности в эффективности лечения [8]. Так почему же схемы АХТ, гарантирующие стабильно максимальный уровень эрадикации микроорганизма, отсутствуют в принципе?

На сегодняшний день известно, что эффективность АХТ может зависеть от целого ряда факторов. Работы ведущих отечественных и зарубежных специалистов показывают, что на эффективность АХТ в негативном ключе может оказывать влияние достаточно большой спектр гетерогенных факторов, основными из которых являются низкий комплаенс пациентов и снижение чувствительности бактерии к антибиотикам [3, 7, 8, 10–14]:

- 1) индивидуальные особенности микроорганизма:
 - а) резистентность штамма к антибактериальным препаратам;
 - б) высокая бактериальная нагрузка;
 - в) вариабельность вирулентности штамма бактерии;
- 2) ситуации, когда не достигается необходимая концентрация антибактериального препарата в желудке:
 - а) состояния, ассоциированные с гиперсекрецией соляной кислоты:
 - синдром Золлингера–Эллисона;
 - идиопатическая гиперсекреция соляной кислоты;
 - системный мастоцитоз;
 - б) негативное влияние на фармакокинетику ингибиторов протонной помпы (ИПП):
 - полиморфизм гена CYP2C19;
 - полиморфизм гена MDR1;
- 3) вариабельность индивидуального иммунного ответа организма-хозяина на проводимое лечение:
 - а) полиморфизм гена ИЛ-1β;
 - б) полиморфизм гена ИЛ-8;
 - в) полиморфизм гена ИЛ-10;
 - г) полиморфизм гена ИЛ-12;
 - д) полиморфизм гена ФНО-α;
- 4) низкий комплаенс пациента;
- 5) некорректное назначение АХТ.

¹ Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

Таблица

Актуальные возможности оптимизации АХТ: сравнительный анализ

Метод оптимизации АХТ	Повышение эффективности протокола	Влияние на частоту побочных эффектов	Минусы/ограничения
Пролонгация курса	3–5%	Повышение	Снижение комплаентности. Негативное влияние на фармакоэкономические показатели
Использование двойных доз ИПП	6–10%	–	Ситуация «off label»
Добавление ВТД четвертым компонентом в схему	15–20%	–	–
Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков	До 13%	Снижение	Ограниченный выбор препаратов с доказанной эффективностью на территории России

Безусловно, из всего многообразия перечисленных выше факторов антибиотикорезистентность *H. pylori* стоит выделить как наиболее значимую причину нестабильности эффективности АХТ с тенденцией к ее снижению. Тем более рядом исследователей выявлена четкая корреляционная связь между снижением эффективности классической тройной АХТ и ростом резистентности *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам, применяемым в схемах эрадикации микроорганизма первой линии, и в первую очередь к кларитромицину [7, 8]. Данная негативная тенденция прослеживается в странах Европы, где общая резистентность к этому антибиотику увеличилась с 9% (1998) до 17,6% (2008–2009) [15, 16]. Такой динамике роста кларитромициновой резистентности способствует широкое применение этого антибиотика в качестве монотерапии респираторных инфекций [17]. Ярким отражением этой картины является Япония, где рост клинического применения кларитромицина в период с 1993 по 2000 гг. был прямо пропорционален росту резистентности *H. pylori* к этому антибиотику [18].

К сожалению, в России на текущий момент отсутствуют конкретные данные федерального уровня касательно резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Ориентируясь на ряд региональных исследований в этом направлении, можно сделать вывод, что показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России по обобщенным данным приближается к рубежу в 15–20% [19–21].

Безусловно, на актуальном этапе становления персонализированной медицины у рядового врача отсутствуют возможности по идентификации индивидуальных генетических детерминант эффективности АХТ у больного, а методики определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам пока не вошли в рутинную клиническую практику [22, 23]. При этом необходимо помнить, что повышение приверженности пациента к терапии имеет гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое совершенствование конкретных методов лечения [24]. Ввиду этого приоритетной задачей клинициста для обеспечения оптимального уровня эффективности АХТ у индивидуального пациента является достижение высокой комплаентности в сочетании с корректным назначением АХТ. Низкая приверженность пациента к проводимому лечению является одной из основных причин неэффективности антихеликобактерной терапии [12, 25]. В исследовании J. Wermeille семидневная тройная АХТ позволяла добиться эрадикации в 69,6% случаев при высокой приверженности пациентов к проводимой терапии (приняли > 85% рекомендованных доз), тогда как у пациентов с низким комплаенсом (приняли ≤ 85% рекомендованных доз) этот показатель составил лишь 33% [26].

Факторы, влияющие на приверженность пациента к лечению, разнообразны и многогранны. К ним относят информированность и отношение к вопросам лечащего врача, уровень мотивации и информированности пациента, большую дли-

тельность и сложность схем АХТ, развитие нежелательных реакций, а также контроль процесса лечения со стороны клинициста [11, 12].

Основным инструментом повышения комплаенса пациента, доступным любому практическому врачу, является простая беседа с подробным обсуждением основных проблем *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, пользы и потенциальных отрицательных сторон АХТ. Дополнительную помощь могут оказать информационные листки и брошюры, а также дневник приема препаратов [25].

Важным моментом является использование лекарственных препаратов с оптимальными дозировками активного вещества, что позволяет уменьшить количество принимаемых пациентом таблеток или капсул. Примером может служить препарат Флемоксин Соллютаб, имеющий дозировку амоксициллина 1000 мг, обеспечивающую удобство и возможность выбора комфортного способа приема (таблетку можно проглотить, разжевать, растворить). Помимо этого диспергируемая таблетка Соллютаб имеет наиболее высокую степень всасывания амоксициллина (93%) в сравнении с амоксициллином в капсулах или таблетках (75%) [27]. Это уменьшает воздействие препарата на микрофлору толстой кишки и снижает риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ [28].

Оптимизация АХТ

С учетом отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем АХТ [23, 29, 30]. При этом под словом «оптимизация» необходимо понимать не только повышение эффективности АХТ, но и улучшение аспектов безопасности и переносимости протоколов лечения, которые могут в свою очередь влиять на увеличение комплаентности.

В современной клинической практике наиболее доступными методами оптимизации АХТ являются:

- пролонгация протокола АХТ;
- включение висмута трикалия дицитрата (ВТД) в состав схем АХТ;
- применение высоких доз ИПП;
- применение джозамицина в схемах АХТ;
- использование адьювантной терапии с применением пробиотиков.

Пролонгация протокола АХТ

Пролонгация курса АХТ является самым распространенным и изученным способом повышения эффективности лечения [29]. Тем не менее, в эру растущей антибиотикорезистентности актуальность этого способа снижается. Если ранее согласно выводам консенсуса Маастрихт III (2005) пролонгация курса АХТ с 7 до 10–14 дней повышала уровень эффективности на 9–12%, то в настоящее время этот шаг обеспечивает всего

3–5% преимущества при потенциально неблагоприятных фармакоэкономических показателях (увеличение стоимости курса лечения ИПП и антибактериальными препаратами) [9, 31]. Помимо этого, пролонгация курса АХТ, как правило, увеличивает частоту нежелательных побочных явлений от лечения, оказывая негативное влияние на комплаентность пациента [25].

Включение ВТД в состав схем АХТ

На сегодняшний день можно констатировать, что включение ВТД (Де-Нол) в состав схем АХТ является одним из наиболее эффективных и доступных способов оптимизации лечения инфекции *H. pylori*.

Важно отметить, что ВТД является единственным антихеликобактерным средством, к которому не было отмечено формирования резистентности микроорганизма [7, 22]. Во многом это объясняется многокомпонентным механизмом действия ВТД на *H. pylori*, за счет чего микроорганизм не может модифицировать все эффекторные цели ВТД, а следовательно, развить устойчивость.

К сегодняшнему дню известно, что ВТД обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным действием за счет целого спектра механизмов, делающих данный препарат одним из средств выбора для проведения АХТ [32, 33]. Так, ВТД нарушает обменные процессы внутри бактерии, в первую очередь за счет альтерации метаболизма железа и никеля [34, 35]. Нарушение обменных процессов приводит к снижению синтеза АТФ, белка и компонентов мембраны *H. pylori* (рис. 1) [3, 32, 34]. Помимо этого ВТД, преципитируясь на мембране бактерии, приводит к снижению подвижности и адгезивных свойств *H. pylori* [36]. При этом важно отметить, что препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на бактерии, находящиеся внутри клеток [33].

Помимо антибактериального эффекта ВТД также обладает свойствами цитопротекции. В частности, благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в края и дне язвы, ВТД образует на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора. Такая протекция потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов [3, 34]. Помимо этого ВТД обладает свойствами опосредованной цитопротекции, за счет стимуляции синтеза простагландинов группы Е, повышения выделения HCO_3^- -мукоцитом в желудочную слизь, а также связывания пепсина [3, 32, 33].

Другим доказанным эффектом ВТД является выраженное антиоксидантное действие. Препарат подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода. Данный аспект особенно интересен с точки зрения канцеропревенции, так как альтерация молекул ДНК — прямой путь к мутациям, ассоциированным с неопластической трансформацией ткани [37].

Стоит отметить, что ВТД рассматривается как перспективное средство для преодоления резистентности *H. pylori* к антибиотикам [38]. Так, в контексте антибиотикорезистентности интересны результаты исследования Q. Sun и соавт. (2010), продемонстрировавшие повышение эффективности эрадикации на 15,4% и потенциальное преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину в случае увеличения длительности использования стандартной тройной АХТ с дополнительным включением препарата висмута с 7 до 14 дней [39] (т. н. альтернативная висмут-содержащая квадротерапия). В то же время

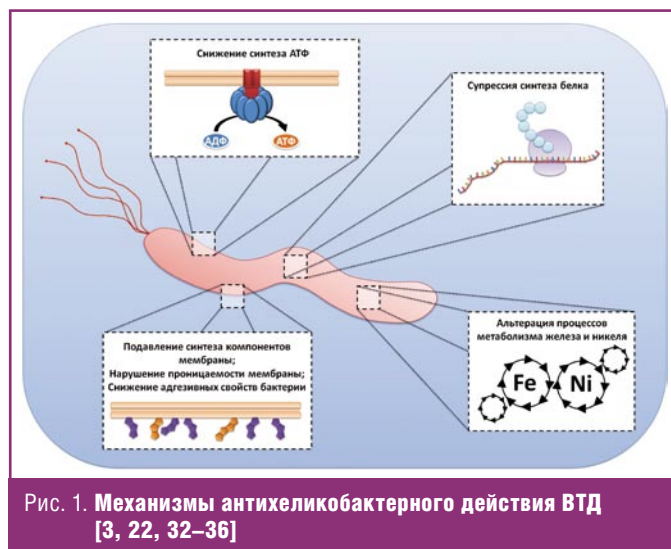


Рис. 1. Механизмы антихеликобактерного действия ВТД [3, 22, 32–36]

в недавнем исследовании J. H. Yoon и соавт. (2012) классическая висмут-содержащая квадротерапия не привела к приросту эффективности эрадикации при увеличении длительности с 7 до 14 дней (83,5% и 87,7% соответственно (ITT; $p > 0,05$)) [40]. Таким образом, специфическое повышение эффективности лечения, при использовании препаратов висмута, может быть объяснено преодолением резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Недавние работы российских авторов также наглядно демонстрируют, что добавление ВТД повышает эффективность эрадикации на 20%, подчеркивая актуальность данного способа оптимизации АХТ [41, 42].

Другим наглядным примером существенного преимущества включения ВТД в схемы АХТ являются данные из Турции. Почти 30 исследований, проведенных в период с 2001 по 2005 год, продемонстрировали несостоятельность эффективности классической тройной АХТ, не превышающей 65% [43]. В свою очередь недавнее исследование B. Ergül и соавт. (2013) показало существенное увеличение эффективности тройной схемы АХТ при включении ВТД до 90,7% [44].

Таким образом, применение ВТД актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также четвертым компонентом в схемах стандартной тройной АХТ первой линии, в целях оптимизации эффективности эрадикационного протокола. Эта позиция поддерживается современными российскими рекомендациями (2012–2013 гг.) [45, 46], базисом которых являются результаты исследований, демонстрирующих дополнительный прирост эффективности эрадикации на 15–20% при включении ВТД четвертым компонентом в схему стандартной тройной АХТ. Помимо этого, недавний клинический опыт зарубежных коллег демонстрирует нам целесообразность включения ВТД в схемы последовательной терапии [47].

Применение высоких доз ИПП

Концепция назначения ИПП в высоких дозах (удвоенная относительно стандартной в прежнем режиме — дважды в сутки) является еще одним решением проблемы снижающейся эффективности стандартной тройной АХТ первой линии [30, 48, 49]. На настоящий момент целесообразность удвоения доз ИПП подтверждена серьезной доказательной базой. Среди первых доказательных работ в этом направлении нужно вспомнить метаанализ M. Vallee и соавт. (2002), в котором удалось показать, что использование стандартных доз ИПП дает 6,2% (ITT) — 8% (анализ по протоколу) преимуществ



Рис. 2. Результаты метаанализа (6 исследований, 1703 пациента), направленного на оценку эффективности АХТ при использовании 7-дневной тройной терапии первой линии: кларитромицин и амоксициллин (5 исследований) и кларитромицин и тинидазол (1 исследование) в сочетании со стандартными и двойными дозами ИПП [51]

щества в эффективности эрадикации над половинными дозами (для ИПП первых генераций — омепразола, пантопразола, лансопразола и рабепразола) [50]. С момента публикации этой работы применение ИПП в стандартных дозах (омепразол, эзомепразол и рабепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг и пантопразол — 40 мг) 2 раза в сутки стало базой для всех схем АХТ [3, 8, 9, 30]. Подтверждение результатов вышеназванного исследования демонстрировалось и в более поздних работах. Так, по результатам метаанализа, проведенного A. Villoria и соавт. (2008), двойные дозы ИПП дают в среднем 8% преимущества над стандартными дозами ИПП (рис. 2) [51].

Обоснованность концепции о необходимости более мощной антисекреторной терапии для повышения уровня эрадикации нашла свое отражение и в последнем метаанализе A. G. McNicholl и соавт. (2012), включавшем 35 исследований (5998 пациентов). Данная работа показала достоверные преимущества более мощных в плане антисекреторного эффекта эзомепразола и рабепразола над ИПП первых генераций в схемах АХТ на 4,7% и 4,1% соответственно (отношение шансов 1,32 (95% ДИ: 1,01–1,73) и 1,21 (95% ДИ: 1,02–1,42) соответственно) [52].

Таким образом, более выраженное антисекреторное действие двойных доз ИПП определяет значимое повышение эффективности схем АХТ первой линии за счет различных факторов, среди которых наиболее важным можно признать повышение устойчивости кларитромицина и амоксициллина при слабокислых значениях pH [48]. Действительно, согласно экспериментальным данным, добиться 100% эрадикации инфекции *H. pylori* можно только в том случае, если среднесуточный pH в желудке достигает 6,4 (5,0–7,6), что достоверно выше среднего pH в желудке у лиц с неэффективным лечением (5,2 (2,2–6,2), $p = 0,0131$). Кроме того, 100% эрадикация возможна только у тех пациентов, у которых отмечался уровень pH в теле желудка выше 4 на протяжении 90% времени и более в течение суток даже в присутствии кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* [53]. Так, в исследовании G. Manes и соавт. (2005) увеличение дозы омепразола до 80 мг/сут давало 20% преимущество у лиц с кларитромицин-резистентными штаммами [54].

Происходит ли аналогичный эффект при использовании иных схем, а также растет ли эффективность при утроении и большем увеличении доз ИПП на сегодняшний день остается предметом изучения. Необходимо отметить, что несмотря на рекомендации Маастрихт IV и Российской гастроэнтерологической ассоциации, удвоение доз ИПП в схемах АХТ не отражено в инструкциях к применению ИПП, соответственно, следование подобным рекомендациям трактуется как «off label».

Использование джозамицина в схемах тройной АХТ

Для *H. pylori* характерна перекрестная резистентность ко всем существующим макролидам, тем не менее, применение более передовых представителей этой группы антибактериальных средств может иметь ряд терапевтических преимуществ.

Как известно, в формировании резистентности *H. pylori* к макролидам играют роль не только точечные мутации, изменяющие конформацию 23 S рРНК, но и экспрессия эффлюкс-помп RND-семейства [7, 17, 55]. Последние представляют собой белковые комплексы, обеспечивающие быструю транслокацию (эффлюкс, выброс) лекарственного средства из бактериальной клетки наружу, тем самым не давая антибиотик у связаться с рибосомой [56]. Джозамицин в отличие от кларитромицина имеет более сложную пространственную и химическую структуру, состоящую из 16-членного лактонного кольца и длинной боковой цепи [57]. Данные структурные особенности снижают эффективность эффлюксных механизмов по отношению к джозамицину. Таким образом, к джозамицину не развивается резистентность, связанная с экспрессией эффлюкс-помп и характерная для других макролидов [58]. Однако этот новый активно изучаемый механизм несет пока лишь теоретические преимущества джозамицина в эрадикации инфекции *H. pylori*, что следует доказать ожидаемыми исследованиями.

Конкурентное ингибирование CYP3A4 при одновременном применении макролидов и других лекарственных средств, метаболизирующихся этим изоферментом, может привести к развитию нежелательных лекарственных взаимодействий. Джозамицин имеет меньшую аффинность к CYP3A4, ввиду чего риск формирования лекарственных взаимодействий у него меньше, чем у кларитромицина [57, 59].

Важно отметить, что джозамицин характеризуется способностью воздействовать на микроорганизмы, расположенные внутриклеточно, однако низкая степень связывания с белками плазмы (~15%) позволяет препарату хорошо распространяться в тканях, что весьма актуально при лечении *H. pylori*. При этом джозамицин более устойчив к кислой среде желудка [57], что также усиливает теоретическую базу его преимуществ.

Положительный клинический опыт отечественных и зарубежных специалистов по применению джозамицина в схемах лечения инфекции *H. pylori* позволяет рассматривать этот препарат как перспективную альтернативу кларитромицину [60–63]. Так, опираясь на открытые исследования и теоретическую базу вышеперечисленных преимуществ, существуют российские рекомендации, регламентирующие использовать джозамицин в схемах первой линии АХТ в дозе 1000 мг 2 раза в сутки [46].

Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков

За последнее десятилетие было опубликовано большое количество работ по использованию пробиотиков в схемах АХТ. Действительно, на настоящий момент адьювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы АХТ является многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения [23, 29, 64].

В некоторых работах была показана антагонистическая роль ряда пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo* [65]. К возможным механизмам антихеликобактерного действия пробиотиков относят [65–67]:

- выработка веществ, ингибирующих процессы метаболизма *H. pylori*;

- подавление адгезивных свойств *H. pylori*;
- модулирование иммунного ответа макроорганизма, в т.ч. ингибирование высвобождения интерлейкина ИЛ-8 в ответ на инвазию *H. pylori*.

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., а также *Bifidobacterium lactis* и *bifidum* [64]. На сегодняшний день сразу несколько метаанализов (2009, 2010, 2013) демонстрируют, что добавление вышеуказанных пробиотических средств в стандартные схемы АХТ увеличивает частоту эрадикации на 13%, а также снижает частоту побочных эффектов, связанных с АХТ, особенно диареей и нарушениями вкусового восприятия [68–70]. При этом следует отметить, что большинство исследований, включенных в упомянутые выше метаанализы, проводились с целью минимизации риска антибиотикоассоциированной диареи путем добавления пробиотиков в схемы. Поскольку механизмы, позволяющие пробиотикам увеличивать эффективность АХТ, до сих пор не известны, этот эффект может объясняться ростом комплаентности на фоне лечения, минимизирующего риск появления и выраженности кишечной диспепсии. Единственным изученным в схемах эрадикационной терапии контролируемыми исследованиями пробиотиком, доступным на территории России, является препарат, содержащий *Saccharomyces boulardii* [71].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно выделить несколько практических рекомендаций по достижению максимальной эффективности АХТ:

- 1) оптимальная длительность АХТ должна составлять 7–10 дней; пролонгация до 14 дней нерациональна;
- 2) для оптимизации стандартной тройной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин/дюзамидин) целесообразно:
 - использование двойных доз ИПП или использование более передовых представителей ИПП (повышение эффективности эрадикации на 6–10%);
 - добавление ВТД четвертым компонентом в схему (повышение эффективности эрадикации на 15–20%);
 - использование адъювантной терапии с применением пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*) с доказанной эффективностью (повышение эффективности эрадикации на 13%). ■

Литература

1. Mandeville K. L., Krabshuis J., Lade P. N. G. et al. Gastroenterology in developing countries: issues and advances // World J Gastroenterol. 2009; 15 (23): 2839–2854.
2. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Н. Г., Андреев Д. Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // РЖГГК. 2012; 4: 17–26.
3. Peura D. A., Crowe S. E. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 50.
4. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. 2013; 8: 4–12.
5. Nakajima S., Nishiyama Y., Yamaoka M. et al. Changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal diseases in the past 17 years // J Gastroenterol Hepatol. 2010; 25 (Suppl. 1): S99–S110.
6. Wang A. Y., Peura D. A. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world // Gastrointest Endosc Clin N Am. 2011; 21 (4): 613–635.
7. Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Баркалова Е. В. Клинико-молекулярные

аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Медицинский совет. 2013; 10: 11–15.

8. Gasparetto M., Pescarin M., Guariso G. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Availabilities // ISRN Gastroenterol. 2012; 2012: 186734.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. 2007; 56: 772–781.
10. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future // World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2012; 3 (4): 68–73.
11. Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии // Consilium Medicum. 2013; 8: 5–9.
12. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии // РЖГГК. 2013; 6: 62–72.
13. Маев И. В., Говорун В. М., Кучерявый Ю. А. и др. Генетический полиморфизм интерлейкина-8 у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori* // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2008; 6: 3–8.
14. Кучерявый Ю. А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 4: 128–132.
15. Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M. et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001; 20: 820–823.
16. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. 2013; 62 (1): 34–42.
17. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication // Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 723183.
18. Perez Aldana L., Kato M., Nakagawa S. et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance // Helicobacter. 2002; 7: 306–309.
19. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Шакалите Ю. Д., Чернова Л. Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2012; 5 (приложение 40): 36.
20. Перфилова К. М., Неумоина Н. В., Неумоина М. В. и др. Изучение резистентности *H. pylori* к макролидам у больных с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2012; 5 (приложение 40): 37.
21. Лазебник Л. Б., Рустамов М. Н. Резистентность к кларитромицину при эрадикации НР у больных дуоденальной язвой. Тез. докл. XII съезда Научного общества гастроэнтерологов России «Классическая и прикладная гастроэнтерология» 1–2 марта 2012 г. М., 20.
22. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов // Лечащий Врач. 2014; 2: 34–39.
23. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Кочетов С. А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт-IV, Флоренция 2010) // Вестник практического врача. 2012; 1: 23–30.
24. Sabaté E., ed. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
25. O'Connor J. P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? // Therap Adv Gastroenterol. 2009; 2 (5): 273–279.
26. Wermeille J., Cunningham M., Girard L. et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? // Gastroenterol Clin Biol. 2002; 26 (3): 216–219.
27. Сидоренко С. В., Козлов С. Н. Группа пенициллинов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. 3-е издание. Смоленск: МАКМАХ. 2007.
28. Богомилский М. Р., Фейгин В. М. Диагностика и эмпирическое лечение острых синуситов у детей // Лечащий Врач. 2000; 1: 4–8.

29. Tepes B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012 // *Helicobacter*. 2012; 17 (Suppl. 1): 36–42.
30. Кучерявый Ю. А., Баркалова Е. В. Выраженность кислотосупрессивного действия ингибиторов протонной помпы и эффективность современных эрадикационных схем // *Фарматека*. 2013; 10: 11–17.
31. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV. Florence Consensus Report // *Gut*. 2012; 61 (7): 646–664.
32. Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // *Metallomics*. 2012; 4 (3): 239–243.
33. Кучерявый Ю. А., Гаджиева М. Г. Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2005; 1: 71–75.
34. Bland M. V., Ismail S., Heinemann J. A., Keenan J. I. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation // *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48 (6): 1983–1988.
35. Cun S., Li H., Ge R. et al. A histidine-rich and cysteine-rich metal-binding domain at the C terminus of heat shock protein A from *Helicobacter pylori*: implication for nickel homeostasis and bismuth susceptibility // *J Biol Chem*. 2008; 283 (22): 15142–15151.
36. Stratton C. W., Warner R. R., Coudron P. E., Lilly N. A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43 (5): 659–666.
37. Grisham M. B., Jourdain D., Wink D. A. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism-implications in DNA damage and mutagenesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14 (Suppl. 1): 3–9.
38. Williamson R., Pipkin G. A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998/Ed. by R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ., 1998, p. 416–425.
39. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. 2010; 15 (3): 233–238.
40. Yoon J. H., Baik G. H., Kim Y. S. et al. Comparison of the Eradication Rate between 1-and 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication // *Gut Liver*. 2012; 6 (4): 434–439.
41. Маев И. В., Самсонов А. А., Корovina Т. И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // *Эксперимент и клин гастроэнтерол.* 2012; 8: 92–97.
42. Бордин Д. С., Машарова А. А., Хомерики С. Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* 2012; 5: 99–106.
43. Kadayifci A., Buyukhatipoglu H., Cemil Savas M., Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years // *Clin Ther.* 2006; 28 (11): 1960–1966.
44. Ergil B., Dogan Z., Sarikaya M., Filik L. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study // *Helicobacter*. 2013; 18 (6): 454–458.
45. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол.* 2012; 1: 87–89.
46. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое московское соглашение) // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* 2013; 5: 3–11.
47. Uygun A., Ozel A. M., Sivri B. et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population // *Helicobacter*. 2012; 17 (6): 486–490.
48. Кучерявый Ю. А., Баркалова Е. В. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы — путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии // *Лечебное дело*. 2012; 1: 36–42.
49. Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Гончаренко А. Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // *Медицинский вестник МВД*. 2013; 3: 9–14.
50. Valve M., Vergara M., Gisbert J. P., Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16 (6): 1149–1156.
51. Villoria A., Garcia P., Calvet X., Gisbert J. P., Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28 (7): 868–877.
52. McNicholl A. G., Linares P. M., Nyssen O. P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36 (5): 414–425.
53. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy // *Helicobacter*. 2007; 12 (4): 317–323.
54. Manes G., Pieramico O., Perri F. et al. Twice daily standard dose of omeprazole achieves the necessary level of acid inhibition for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized controlled trial using standard and double doses of omeprazole in triple therapy // *Dig Dis Sci*. 2005; 50 (3): 443–448.
55. Hirata K., Suzuki H., Nishizawa T. et al. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* // *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25 (Suppl. 1): S75–S79.
56. Paulsen I. T. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution // *Curr Opin Microbiol*. 2003; 6: 446–451.
57. Georgopoulos A., Buxbaum A. Josamycin — das bessere Makrolid? // *Antibiotika monitor*. 2004; 4: 1–22.
58. Мусеев С. В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // *Клин. фармакол. и тер.* 2005; 4: 66–70.
59. Рачина С. А., Судилова Н. Н. Группа макролидов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. 3-е издание. Смоленск: МАКМАХ. 2007.
60. Liu W. Z., Xiao S. D., Hu P. J. et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine // *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14 (11): 1519–1522.
61. Маев И. В., Верткин А. Л., Вовк Е. И. и др. Клиническая эффективность сочетанного применения джозамицина и ранитидина в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Клин. мед.* 2000; 3: 46–50.
62. Кирика Н. В., Бодруз Н. И., Буторов И. В., Буторов С. И. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Тер. арх.* 2004; 2: 18–22.
63. Паролова Н. И. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *Н. Pylori* детей. Автореферат дисс. к. м. н. СПб: СПбГПМА, 2008.
64. Kuo C. H., Kuo F. C., Hu H. M. et al. The Optimal First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Infection in Year 2012 // *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 168361.
65. Pinchuk I. V., Bressolier P., Verneuil B. et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics // *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45 (11): 3156–3161.
66. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A. L. // *Helicobacter pylori* and probiotics *J Nutr*. 2007; 137 (3 Suppl. 2): 812 S–8 S.
67. Zhou C., Ma F. Z., Deng X. J. et al. Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor 4 // *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (32): 5090–5095.
68. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. 2009; 14 (5): 97–107.
69. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment // *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32 (9): 1069–1079.
70. Wang Z. H., Gao Q. Y., Fang J. Y. Meta-Analysis of the Efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy // *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47 (1): 25–32.
71. Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. Применение *Saccharomyces boulardii* в современной клинической практике // *Consilium Medicum*. 2013; 8: 35–38.

ПЕРВЫЙ ШАГ
К НОВЫМ
ПОБЕДАМ



ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

амоксциллин 1000 мг



Рег. уд.: ЛС-001852 от 19.08.2011



- Является ключевым компонентом в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* первой линии¹
- Характеризуется высокой природной активностью в отношении *H. pylori* и очень низким уровнем вторичной резистентности²
- Благодаря низкой «остаточной» концентрации, в 4 раза меньше, чем амоксициллин в капсулах, воздействует на нормальную микрофлору кишечника³

1. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2008; №3: 130–134.
Malfertheiner P. et al. Gut 2007; 56: 772–781.
2. Кудрявцева Л. В. Альманах клинической медицины 2006; XIV: 39–46.
3. Богомилский М. Р. и соавт. Лечащий врач 2000; 1: 4–8.

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений

Л. О. Минушкина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ, Москва

Резюме. В настоящем обзоре представлены данные о проблемах назначения ацетилсалициловой кислоты в широкой клинической практике. Рассмотрены вопросы, касающиеся возможностей профилактики поражений желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: первичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, желудочно-кишечные кровотечения.

Abstract. This review present data on problems in using of acetylsalicylic in cardiovascular prevention. The questions concerning opportunities of prevention of defeats of a gastrointestinal path are considered.

Keywords: primary prevention acetylsalicylic acid, gastrointestinal bleedings.

Лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) (в монотерапии или в комбинации с другими антитромбоцитарными препаратами) на сегодняшний день является основной вторичной профилактики при ишемической болезни сердца. Длительная терапия низкими дозами АСК рекомендована больным со стабильной ишемической болезнью сердца, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST, после реваскуляризации [1–3].

Применение низких доз АСК в первичной профилактике вызывает больше вопросов. Здесь, при определении показаний к назначению АСК, ключевое значение приобретает соотношение пользы от назначения препарата и риском, связанным с его использованием. В настоящее время рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии предусматривают назначение АСК больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а также при снижении функции почек при условии хорошего контроля за артериальным давлением (АД) [4]. Выделение именно этих групп больных базируется на результатах субанализа исследования HOT. В этом исследовании участвовало

18 750 больных с артериальной гипертензией (АГ). Одной из задач исследования было оценить эффективность для первичной профилактики терапии АСК в дозе 75 мг/сут. Было показано снижение риска всех сердечно-сосудистых событий на 15% и инфаркта миокарда на 36%. Однако риск кровотечений увеличивался в 1,65 раза. Субанализ показал наиболее значимую эффективность применения АСК у больных с уровнем креатинина выше 1,3 мг/дл, АД выше 180/107 мм рт. ст. и у больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых событий. При этом в этих группах не наблюдается значимого увеличения риска кровотечений [5].

Метаанализ трех основных исследований (JPAD, POPADAD и ETDRS), где АСК использовалась в качестве средства первичной профилактики у больных с сахарным диабетом, показал снижение риска всех сердечно-сосудистых событий на 9%. Именно поэтому применение низких доз АСК у больных с диабетом должно базироваться на индивидуальной оценке риска. Соотношение риск/польза склоняется в сторону большей полезности лишь у больных с высоким дополнительным риском [6].

Хотя применение АСК в первичной профилактике показано только больным высокого риска, АСК остается наиболее часто назначаемым в рутинной практике антитромбоцитарным препаратом. При опросе пациентов двух семейных кли-

ник Канады оказалось, что лица старше 50 лет в 39% случаев регулярно получают АСК, причем 53% пациентов получают АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых и 46% с целью вторичной профилактики. Частота назначения АСК возрастает с возрастом. В возрастной группе 50–59 лет АСК получают 24% пациентов, в возрасте 70–79 лет — 48%. С возрастом возрастает пропорция больных, получающих АСК для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [7]. При анализе 131 050 электронных карт больных, наблюдавшихся врачами общей практики в США, в период с 2008 по 2011 год оказалось, что доля больных, получающих АСК в рамках первичной профилактики осложнений, растет, несмотря на то, что польза от назначения АСК всем больным с АГ, сахарным диабетом, дислипидемией не является доказанной [8]. Широкое применение АСК делает особенно актуальной задачу оценки риска осложнений антитромбоцитарной терапии и поиск возможных путей профилактики этих осложнений.

Влияние антитромбоцитарных препаратов на состояние желудочно-кишечного тракта

Ульцерогенное действие АСК складывается из прямого повреждающего действия кислоты на слизистую оболочку ЖКТ и воздействия на синтез простагландинов. В синтезе простагланди-

нов участвует фермент циклооксигеназа 1-го типа (ЦОГ-1), которую и блокируют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе и АСК. Простагландин E_2 улучшает микроциркуляцию стенки ЖКТ, стимулирует синтез слизи и бикарбонатов, являющихся основным защитным барьером слизистой оболочки, нейтрализующим действие пепсина, желчных кислот и соляной кислоты. В целом при популяционной оценке риска, связанного с приемом НПВС, оказалось, что прием низких доз АСК несет за собой даже несколько меньший риск кровотечений из ЖКТ, чем НПВС (5,5 и 6,1). Нужно отметить, что ulcerогенным эффектом обладают и селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа. Это связывают с недостаточной степенью селективности и некоторым остаточным воздействием на ЦОГ-1. АСК в дозах, использующихся в кардиологической практике (325 мг и менее), по ulcerогенному эффекту сопоставима с неселективными НПВС. На большой когорте из почти 3000 больных провели ретроспективную оценку частоты возникновения поражений ЖКТ у больных, получающих низкие дозы АСК, и больных, получающих терапию НПВС. 1103 больных получали лечение АСК, 1856 больных — НПВС. Частота развития поражений ЖКТ составила 2,54% и 0,27% соответственно. При этом более высокая частота развития эрозивно-язвенных поражений при лечении АСК связана, вероятно, с более высокой степенью подавления синтеза простагландинов E_2 при лечении даже низкими дозами ацетилсалициловой кислоты [9].

Наиболее высок риск осложнений в начале антитромбоцитарной терапии. В исследовании на 991 больном с ишемической болезнью сердца (ИБС) оценили риск язвенных кровотечений на фоне терапии низкими дозами АСК. Оказалось, что 45% осложнений приходится на первый месяц терапии АСК, общая частота осложнений составила 1,5% в год [10].

Показано, что замена АСК на клопидогрель или другие антитромбоцитарные препараты не снижает риска больших кровотечений [11]. По данным некоторых исследований с проведением эндоскопического контроля среди больных, имеющих симптомы диспепсии, на фоне применения клопидогреля тяжесть поражений ЖКТ и выраженность геморрагических проявлений выше, чем у больных, принимающих АСК [12].

Сочетанное применения АСК и НПВС существенно увеличивает риск кровотечений из ЖКТ и язвенных осложнений. Так, показано, что частота госпитализаций увеличивается с 0,6% в год при лечении низкими дозами, а до 1,5 в год при терапии и АСК и другими НПВС. Соответственно возрастает и потребность в применении профилактической терапии. Комбинация низких доз АСК с антикоагулянтами также приводит к 2-кратному увеличению риска осложнений.

Инфекция *Helicobacter pylori* (Hр) также является наиболее значимым фактором, ассоциированным с развитием осложненных и неосложненных язвенных поражений как желудка, так и двенадцатиперстной кишки. При наличии Hр-инфекции риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ возрастает в 4,9 раза и на фоне низких доз АСК и на фоне НПВС [13].

С практической точки зрения выделяют группы с низким, умеренным и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений. Больные в возрасте моложе 65 лет и не имеющие дополнительных факторов риска имеют низкую вероятность развития кровотечений. Риск считается умеренным у больных старше 65 лет, при использовании НПВС, антиагрегатов, бифосфонатов, блокаторов обратного захвата серотонина или кортикостероидов. Высокий риск кровотечений у больных, уже переносивших ЖКК или имеющих пептическую язву в анамнезе, а также у больных, получающих антикоагулянты. У больных с низким риском кровотечений специальной профилактики при использовании низких доз АСК не требуется. Больные умеренного или высокого риска кровотечений требуют дополнительных профилактических мероприятий.

Возможные подходы к профилактике поражений ЖКТ

К мерам профилактики желудочно-кишечных кровотечений и поражений ЖКТ при использовании АСК относится использование рациональных и обоснованных доз антитромбоцитарных препаратов, использование «защищенных» форм АСК, применение антацидов, блокаторов секреции и эрадикационная терапия.

Прием любых дозировок АСК сопровождается увеличением риска поражений ЖКТ, однако повышение риска коррелирует с принимаемой дозой

АСК. В одном из исследований проанализировали риск кровотечений у больных, получавших 75 мг, 150 мг и 300 мг АСК. Риск осложнений возрастал в 2,3, 3,3 и 3,9 раза соответственно. Риск кровотечений был максимальным в начале приема АСК. Существенное увеличение риска отмечалось при комбинировании АСК с другими НПВС [14].

В другом исследовании при анализе группы 12562 больных при проведении анализа безопасности приема разных доз АСК было показано, что только применение дозировок 75–81 мг/сут является более безопасным, чем применение более высоких доз препарата. При этом основной антиагрегантный эффект мало зависит от применяемой дозы АСК [15].

Таким образом, предпочтительным является использование низких доз АСК. При этом доза АСК в 75 мг/сут обладает доказанной эффективностью в предотвращении риска неблагоприятных исходов.

«Защищенные» формы АСК

Другим подходом к профилактике поражений ЖКТ при лечении АСК является использование «защищенных» лекарственных форм АСК. К таким формам относят кишечнорастворимые и буферные, в которых АСК сочетается с невсасывающимися антацидами. Данные об эффективности и безопасности этих форм противоречивы.

АСК адсорбируется из желудка путем пассивной диффузии в негидролизованном виде. Условием этого является сохраненная кислая среда желудка, обеспечивающая низкую скорость гидролиза ацетилсалициловой кислоты. Это обеспечивает биодоступность АСК около 50%. При использовании кишечнорастворимых форм АСК, из которых ацетилсалициловая кислота высвобождается в тонком кишечнике, биодоступность может снижаться за счет гидролиза АСК с участием кишечных гидролаз и щелочной среды кишечника. Следствием этого является сниженная блокада образования тромбосана A_2 при использовании кишечнорастворимых форм по сравнению с обычными [16].

Показано, что применение кишечнорастворимых форм АСК не снижает существенно риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а растворимые шипучие формы АСК могут этот риск даже повышать. При эндоскопической оценке воздействия разных форм АСК (АСК с кишечнорастворимой оболочкой или буферных форм АСК) оказалось, что при использовании кишечнорастворимых

форм существенно увеличивается частота развития эрозивных и язвенных поражений тонкого кишечника [17].

В исследовании на 1402 больных, получающих низкие дозы АСК, оказалось, что частота кровотечений одинакова, а риск развития анемии несколько выше при использовании кишечнорастворимых форм (2% и 0,3%) [18].

Использование буферных форм, содержащих невсасывающиеся антациды, существенно снижает повреждающий потенциал в отношении слизистой желудка, связанный с приемом препарата [19].

При сравнении влияния буферной и обычной формы АСК на слизистую оболочку желудка на группе из 24 здоровых волонтеров оказалось, что гиперемия и эрозирование слизистой чаще отмечались при использовании небуферной формы. Клиническая симптоматика, связанная с гастропатией, появлялась только в группе с небуферной формой АСК. Интересно, что в исследовании использовались очень высокие дозы АСК (800 мг для буферной формы, 500 мг для обычной) [20]. При сравнении параметров фармакокинетики буферной и простой формы АСК у здоровых добровольцев было показано, что биодоступность АСК существенно не отличается, площадь под кривой концентрации препаратов также оказалась идентичной. Применение буферных форм АСК позволяло быстрее достичь максимальной концентрации препарата в крови [21].

Нужно отметить, что есть и данные об увеличении частоты осложнений со стороны ЖКТ при использовании буферных форм АСК. Так, метаанализ разных форм АСК показал, что относительный риск развития осложнений со стороны ЖКТ при применении обычных, кишечнорастворимых и буферных форм АСК составляет 2,6, 2,4 и 5,3 [22]. Однако следует учесть, что большинство буферных форм содержит высокие дозы АСК.

Особенный интерес представляет собой фармакологическая форма, сочетающая малую дозу АСК (75 мг) и невсасывающийся антацид — гидроокись магния, — Кардиомагил. Показано, что такая форма АСК не уступает по влиянию на агрегацию тромбоцитов АСК в незащищенных или кишечнорастворимых формах [23]. Частота геморрагических и язвенных поражений верхних отделов ЖКТ при этом на фоне использования Кардиомагила меньше, чем при

использовании кишечнорастворимой формы АСК [24].

Медикаментозная профилактика поражений ЖКТ при терапии АСК

Чаще всего для профилактики медикаментозно обусловленных поражений ЖКТ используются различные блокаторы желудочной секреции, антациды, синтетические аналоги простагландинов.

Наиболее эффективны и широко используются, особенно у больных с высоким риском кровотечений, препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП), применение которых эффективно снижает риск кровотечений. В большом когортном исследовании, проведенном в Японии, было показано, что увеличение частоты использования ИПП у больных, получающих НПВС и низкие дозы АСК, приводит к снижению частоты кровотечений из ЖКТ со 160 до 23,2/100 000 населения в год [25].

При проведении фармакоэкономического анализа было показано, что использование АСК в комбинации с ИПП практически в 2 раза уменьшает риск осложнений, связанных с кровотечениями из ЖКТ. Увеличивается продолжительность жизни при этих осложнениях (на 38 дней к году наблюдения, или на 61%). При этом увеличивается приверженность больных к терапии АСК (с 71% до 74%). Все это ведет к уменьшению риска повторных коронарных событий (на 26 в год на 10 000 больных) [26].

Еще один подход к профилактике желудочно-кишечных кровотечений связан с проведением эрадикации Нр-инфекции. Успешная эрадикация снижает риск кровотечений на фоне приема АСК в 5,5 раз [27]. Таким образом, больным с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, при необходимости проведения антиагрегантной терапии, рекомендуется обследование для выявления Нр-инфекции и проведения эрадикационной терапии.

Таким образом, в настоящее время достаточно хорошо разработаны подходы к профилактике поражений ЖКТ при лечении АСК. Этот антиагрегантный препарат является одним из наиболее часто используемых в современной кардиологической и терапевтической практике. При этом особенно важно четко следовать показаниям к назначению АСК, применяя только в тех ситуациях, когда польза

от назначения препарата превышает риск связанных с ним осложнений. Наиболее значимым для безопасного использования АСК является использование минимально эффективных доз препарата. Сочетание АСК с небольшими дозами антацидов может сделать применение АСК более безопасным, не влияя существенно на эффективность лекарства. Для больных с высоким риском кровотечений возможно также профилактическое использование блокаторов желудочной секреции, а при наличии показаний — проведение эрадикации Нр-инфекции. ■

Литература

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* 2013; 34 (38): 2949–3003.
2. Steg P. G., James S. K., Atar D., Badano L. P. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur Heart J.* 2012; 33 (20): 2569–2619.
3. Hamm C. W., Bassand J. P., Agewall S. et al. European Society of Cardiology. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *G Ital Cardiol.* 2012; 13 (3): 171–228.
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281–1357.
5. Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk // *J Hypertens.* 2002; 20 (11): 2301–2307.
6. Pignone M., Alberts M. J., Colwell J. A. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation // *Diabetes Care.* 2010; 33 (6): 1395–1402.
7. Kolber M., Sharif N., Marceau R. et al. Family practice patients' use of acetylsalicylic acid for cardiovascular disease prevention // *Can Fam Physician.* 2013; 59: 55–61.
8. Hissett J., Folks B., Coombs L. et al. Effects of Changing Guidelines on Prescribing Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events // *J Am Board Fam Med.* 2014; 27: 78–86.
9. Yaguchi T., Yokoyama H., Nakamura H. et al. Evaluation of the development of gastroduodenal lesions in patients treated with low-dose aspirin or

- non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Yakugaku Zasshi*. 2011; 131 (7): 1085–1094.
10. Ng W., Wong W.M., Chen W.H. et al. Incidence and predictors of upper gastrointestinal bleeding in patients receiving low-dose aspirin for secondary prevention of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *World J Gastroenterol*. 2006, May 14; 12 (18): 2923–2937.
 11. Gellatly R.M., Ackman M.L. Single Antiplatelet Therapy for Patients with Previous Gastrointestinal Bleeds // *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 836–840.
 12. Tsai T.J., Lai K.H., Hsu P.I. et al. Upper gastrointestinal lesions in patients receiving clopidogrel anti-platelet therapy // *J Formos Med Assoc*. 2012; 111 (12): 705–710.
 13. Sakamoto C., Sugano K., Ota S. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan // *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62 (9): 765–772.
 14. Weil J., Colin-Jones D., Langman M., Lawson D., Logan R., Murphy M., Rawlins M., Vessey M., Wainwright P. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // *BMJ*. 1995, Apr 1; 310 (6983): 827–830.
 15. Henry P., Vermillet A., Boval B. et al. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease // *Thromb Haemost*. 2011; 105 (2): 336–344.
 16. Peace A., McCall M., Tedesco T. et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010, vol. 8, № 10, p. 2323–2325.
 17. Endo H., Sakai E., Higurashi T. et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy // *Dig Liver Dis*. 2012; 44 (10): 833–838.
 18. Hirata Y., Kataoka H., Shimura T. et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin // *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46 (7–8): 803–809.
 19. Jost V., Kuhn I., Rogalla K. et al. Gastric potential difference measurement as a quantification of gastrointestinal tolerability comparing a buffered acetylsalicylic acid formulation versus plain acetylsalicylic acid // *Arzneimittelforschung*. 1992; 42 (5): 650–653.
 20. Rogalla K., Lange R., Panijel M. Gastric tolerance of single dose unbuffered and buffered acetylsalicylic acid: a randomized comparative endoscopic study in 24 volunteers // *Int J Clin Pharmacol Res*. 1992; 12 (3): 133–138.
 21. Viganò G., Garagiola U., Gaspari F. et al. Pharmacokinetic study of a new oral buffered acetylsalicylic acid (ASA) formulation in comparison with plain ASA in healthy volunteers // *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991; 11 (3): 129–135.
 22. Garcia Rodriguez L. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies // *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 563–567.
 23. Баркаган З.С., Котовицкова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // *Клиническая фармакология и терапия*. 2004, 13 (3).
 24. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов АСК на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // *Сердце*. 2013, т. 12, № 3 (71), 145–150.
 25. Miyamoto M., Haruma K., Okamoto T. et al. Continuous proton pump inhibitor treatment decreases upper gastrointestinal bleeding and related death in rural area in Japan // *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27 (2): 372–377.
 26. Saini S.D., Fendrick A.M., Scheiman J.M. Cost-effectiveness analysis: cardiovascular benefits of proton pump inhibitor co-therapy in patients using aspirin for secondary prevention // *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34 (2): 243–251.
 27. Chan F.K., Ching J.Y., Suen B.Y. et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users // *Gastroenterology*. 2013; 144 (3): 528–535.

VIII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2014»

Реклама 16+



Тематики Конгресса

1. Современные методы диагностики в детской кардиологии;
2. Легочная гипертензия у детей;
3. Врожденные пороки сердца у детей;
4. Клиническая аритмология детского возраста;
5. Болезни миокарда у детей;
6. Детская ревматология;
7. Хроническая сердечная недостаточность у детей;
8. Основные подходы к антикоагулянтной терапии у детей;
9. Трудный диагноз (разбор клинических случаев);
10. Дискуссионные вопросы в детской кардиологии;
11. Мастер-классы ведущих российских и зарубежных специалистов.

Москва, 12-13 июня 2014 г.

В программе Конгресса пройдут тематические школы для специалистов по темам: легочная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, синкопальные состояния, спорт и внезапная смерть, магнито-резонансная томография в детской кардиологии, электрокардиография и стресс-тесты, метаболический синдром, тахикардии у новорожденных детей и детей грудного возраста, интервенционная аритмология.

Срок представления тезисов – до 30 марта 2014 г.

Организаторы Конгресса:

Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» при поддержке обособленного структурного подразделения ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Комитет общественных связей Правительства Москвы и Департамента здравоохранения города Москвы.

В программе Конгресса пройдут тематические школы для специалистов и **КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ**. Тезисы и заявки на участие должны быть предоставлены не позднее **30 марта 2014 года**.

Оргкомитет Конгресса «Детская кардиология 2014»
Адрес: 125412, Москва, Толдомская ул., д. 2,
обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии»,
Оргкомитет Конгресса «Детская кардиология 2014»
Тел.: (495) 483-21-01, Факс: (495) 483-11-01,
E-mail: metod@pedklin.ru; rpac@pedklin.ru; www.cardio-rus.ru

Современные возможности преиндукции преждевременных родов в сроке беременности 34–36 недель при преждевременном разрыве плодных оболочек

В. А. Новикова, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар

Резюме. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) является особой проблемой в акушерстве и гинекологии. Рассмотрены различные тактики ведения пациенток при ПРПО, обсуждено применение препаратов, применяемых для преиндукции родов.

Ключевые слова: индуцированные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, недоношенная беременность, выжидательная тактика, активная тактика.

Abstract. Preterm rupture of membranes (PRM) is a specific problem of obstetrics and gynaecology. Different tactics of treatment with PRM are reviewed, preparations used for pre-induction of labor are discussed.

Keywords: artificial labor, preterm rupture of membranes, incomplete pregnancy, conservative treatment, invasive therapeutic approach.

За последние 20 лет частота индуцированных родов значительно возросла [1]. В России из 1860317 родов индуцированы были 91736 родов (4,9%) [2]. По данным отечественных и зарубежных исследователей частота индуцированных родов составляет до 25% при доношенной беременности и 20–30% при недоношенной [3, 4]. Индукция родов (родовозбуждение) — это вмешательство, направленное на инициирование родов до самопроизвольного начала с целью достижения влагалищного родоразрешения. В мире существует понятие программированных, или elective, родов — завершение беременности по достижении 39 недель беременности при зрелом плоде и подготовленной шейке матки в произвольно выбранное время, оптимальное для матери, плода, акушерского учреждения [5]. «Зрелость» шейки матки является ключевым фактором благоприятного прогноза исхода родов, как спонтанных, так и индуцированных [6–11]. Биологическая неготовность организма к родам способствует преждевременному разрыву плодных оболочек в 75,6%, дискоординации родовой деятельности в 16%, слабости родовой деятельности в 28,1% [12].

Преиндукция родов («созревание шейки матки», cervical ripening) — это подготовка шейки матки к родам методами, недостаточными для того, чтобы самостоятельно индуцировать роды [5, 13, 14].

Показания для индукции родов подразделяются на материнские (преэклампсия, прогрессирующая или резистентная к терапии, преждевременный разрыв плодных оболочек, иммунный конфликт по резус- и/или АВО-факторам, заболевания почек, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др., не поддающиеся терапии) и плодовые (гипотрофия плода, хроническая гипоксия плода, а также внутриутробная гибель плода, анэнцефалия и другие аномалии его развития) [1, 4, 14–17]. Кроме того, выделяют логистические факторы: риск быстрых родов, отдаленность от лечебного учреждения, и психосоциальные показания, макросомию, наличие в анамнезе мертворождений, маловодие неясной этиологии [18].

Особой проблемой в акушерстве и гинекологии является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) [3, 5, 13, 19–31].

Известны различные факторы риска по преждевременному излитию околоплодных вод [29]. Причинами ПРПО могут быть бактериальный вагиноз, многоплодная беременность, многоводие, преждевременное сокращение миометрия, кровотечение в I триместре бере-

менности, никотиновая зависимость, преждевременные роды (ПР) или ПРПО в анамнезе [5, 26, 28]. ПРПО происходит вследствие снижения устойчивости амниона к давлению. Неповрежденный амнион с достаточным количеством амниотической жидкости необходим не только для развития плода (легких, движений), а также защищает плод от восходящей инфекции. Начиная с 20 недель беременности отмечается снижение синтеза коллагена (уменьшение коллагена-мРНК) и выработки коллаген-стабилизирующих ферментов (лизилоксидаза). Другим механизмом является усиление разрушения коллагена матричными металлопротеиназами (ММП), в основном, ММП-1, 8 и 9. Повышенная способность коллагена к растворению приводит к разрушению амниона и, следовательно, к снижению сопротивления мембраны [29, 32].

При ПРПО в клетках хориона, амниона и децидуа вырабатываются провоспалительные цитокины, способствующие повышенному образованию утеротонинов в децидуе, миометрии и плаценте, инициирующие ремоделирование миометрия [30]. Однако остается неясным, почему при ПРПО и высоком риске угрожающих ПР регулярная сократительная деятельность матки развивается не во всех случаях, и безводный промежуток может продолжаться дни и месяцы.

При доношенном сроке беременности ПРПО сопровождается началом

родов в течение последующих 24 часов в 90% случаев, а при недоношенной — лишь в 50%. В пределах первых суток после ПРПО спонтанные роды в 26% случаев начинаются при массе плода 500–1000 грамм, в 51% — при массе плода 1000–2500 г, в 81% — при массе плода более 2500 г [3, 13].

ПРПО при недоношенной беременности требует выбора тактики ведения беременности. Учитывая то, что при ПР недоношенность, гипоплазия легких могут привести к неонатальной смертности, при ПРПО возможна выжидательная тактика. Тактика пролонгирования беременности зависит от гестационного срока. Действительно, для гестационного срока в 28–31 неделю — ценна каждая неделя, в 32–34 недели — каждые 2–3 дня), после 34 недель беременности выжидательная тактика не оправдана [3, 13, 33]. Действительно, при преждевременных родах и ПРПО необходимо оценивать риски: 1) риск выжидательной тактики (плодовые риски — недоношенность, неонатальный сепсис, легочная гипоплазия, респираторный дистресс-синдром, контрактуры и деформации, компрессия пуповины; материнские риски — преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), хориоамнионит, сепсис, послеродовая гипотония матки, лихорадка и эндометрит в пуэрперии); 2) риск активно-выжидательной тактики (преиндукция, индукция родов); 3) риск активной тактики (кесарево сечение) [3, 21, 22, 26–28, 34, 35].

При ПРПО в сроке беременности 34 недели и более длительная выжидательная тактика (12–24 часа и более) не показана [13]. Необходимость индивидуального принятия решения о тактике ведения беременности диктуется тем, что ПРПО может обусловить такие неонатальные осложнения, как недоношенность (67,3%), респираторный дистресс-синдром плода (22,6%), асфиксию (8,6%), менингит (5,2%), сепсис (4%), пневмонию (1,3%) и смерть плода (4,6%) [24].

В 2010 г. в Кокрановской библиотеке был опубликован единственный сравнительный анализ исхода родов при ПРПО в сроке беременности ранее 37 недель при немедленном родоразрешении и выжидательной тактике [25]. В обзор включены результаты семи исследований, проведенных в США в период 1977–1994 гг. (690 женщин, срок беременности от 25 до 36 недель). Не было выявлено достоверного отличия в частоте неонатального сепсиса, респираторного дистресс-синдрома у новорожденного, перинатальной смертности, неона-

тальной заболеваемости, включая внутрижелудочковое кровоизлияние, некротический энтероколит, и в длительности неонатальной госпитализации. Раннее родоразрешение было сопряжено с увеличением частоты кесарева сечения. При оценке исходов для матери выяснилось, что раннее родоразрешение сопряжено с увеличением частоты эндометрита, но не хориоамнионита и характеризуется значительным снижением длительности госпитализации. В заключение обзора авторы подчеркивают, что все исследования отличались методологическим недочетом.

В случае выжидательной тактики в сроке беременности 34 недели и более женщина должна быть родоразрешена не позднее, чем в 36 недель и 6 дней [26]. В одном из проспективных рандомизированных исследований (120 женщин с ПРПО в сроках беременности от 34 до 37 недель) при выжидательной тактике частота хориоамнионита определена достоверно чаще (16%) в сравнении с активной тактикой (2%, $p < 0,05$). Частота сепсиса при выжидательной тактике составила 5% в сравнении с 0% при активной (S. Carroll, S. Knowles, 2013).

Немаловажную роль при ПРПО играет количество околоплодных вод. Исходы родов у женщин при ПРПО в сроки беременности 28–34 недель зависят от количества околоплодных вод [36]. При индексе амниотической жидкости менее 5 см отмечено значительное укорочение безводного периода, более высокая частота родоразрешения путем операции кесарева сечения, более низкая оценка состояния новорожденного на первой минуте рождения и более высокая частота неонатальной смерти в течение первой недели жизни.

Исход родов при ПРПО зависит также и от длительности безводного периода (БП). P. Frenette и соавт. (2013) сравнили риски осложненного исхода родов у женщин с ПРПО при недоношенной беременности вследствие инфекции или недоношенности [37]. В исследование были включены 4329 женщин с ПРПО и сроком беременности от 24 недель до 36 недель 6 дней беременности. Оказалось, что в сроки беременности 24 недели — 33 недели 6 дней заболеваемость новорожденного, обусловленная недоношенностью, была значительно ниже при БП 48 часов и более, чем при БП менее 24 часа. В сроки беременности 34 недели — 36 недель 6 дней выявлена аналогичная тенденция: при БП более 48 часов и менее 7 дней заболеваемость новорожденных, обусловленная недоношенностью, была меньшей,

чем при БП менее 24 часа. Следовательно, отсрочка родоразрешения при ПРПО и недоношенной беременности может снизить частоту заболеваемости новорожденного вследствие недоношенности, не подвергая мать или новорожденного значительному риску инфекционных осложнений. Однако исследователи подчеркивают необходимость взвешенной оценки наличия инфекции у матери, плода, в стационаре.

Например, в Кокрановском обзоре описаны различные методы индукции родов при доношенном сроке беременности в амбулаторных условиях [35]. Проведен анализ 28 исследований, включающих 2616 женщин, которым произведена индукция родов с применением различных методов, при этом женщины получали лечение дома или были отправлены домой после индукции родов и обследования в стационаре. С целью индукции родов применялись: простагландины E_2 (ПГЕ₂) с вагинальным и интрацервикальным введением, мизопостол с вагинальным и пероральным введением, изосорбид мононитрат, мифепристон, эстрогены и акупунктура. Выяснилось, что в целом индукция родов в амбулаторных условиях возможна и что серьезные побочные эффекты встречаются редко. Также отмечено, что невозможно выделить какой-то метод как наилучший при индукции родов в амбулаторных условиях.

С другой стороны, имеются сведения о том, что частота инфекции возрастает после 72-часового безводного периода [21].

Согласно исследованиям B. Jacobsson (2003) у женщин с преждевременными родами микробная инвазия амниотической полости выявлена в 16%, а при ПРПО — в 25%. Помимо этого отмечено значительное увеличение уровня интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18. Была выявлена связь между клиническим хориоамнионитом, пиелонефритом, длительным безводным периодом, антенатальной инфекцией/воспалительным процессом и церебральным инсультом у новорожденного.

Активная тактика также характеризуется возможными рисками: необходимостью родовозбуждения, которое может осложниться: гиперстимуляцией матки, увеличением частоты кесарева сечения (КС), болью, дискомфортом; недоношенностью с возможными осложнениями для новорожденного (респираторный дистресс-синдром, внутричерепное кровоизлияние, некротизирующий энтероколит); развитием септических

осложнений у матери [14, 16, 17, 24, 26]. Однако преимуществом активной тактики является предупреждение инфекции. Необходимо учитывать, что частота КС также возрастает в случае родовозбуждения после 72-часового безводного периода [21]. Выжидательная тактика не может считаться оправданной, если она приводит к материнской и перинатальной заболеваемости [38].

Преиндукция родов при ПРПО прогнозируема по возможным осложнениям: гиперстимуляции матки, увеличению частоты родоразрешения путем операции КС [11, 15]. Преиндукция родов необходима и обязательна при биологически незрелой шейке матки [6, 7, 9, 11, 38, 39].

При оценке роли преиндукции или индукции родов с применением мизопростола (вагинальное, пероральное введение) и других простагландинов (ПГЕ₂, вагинальное введение), окситоцина (внутривенная инфузия), мифепристона (пероральный прием), разведения плодных оболочек в мертворождении выяснилось, что ни один из перечисленных методов индукции или преиндукции родов не влияет на перинатальную смертность [40].

Преиндукция родов при недоношенной беременности особо дискуссионна, так как необходимо соизмерять риски недоношенности, ПРПО, безводного промежутка, олигогидрамниона и др. с возможными рисками преиндукции родов.

При биологической «незрелости» шейки матки с целью ее созревания и вызывания родов применяют ПГЕ₂ [1, 4, 6, 7, 14, 16, 26, 41–43]. Действительно, ПГЕ₂ играет ключевую роль в наступлении беременности и в развитии регулярной родовой деятельности. Влияние ПГЕ₂ на сократительную активность миометрия осуществляется благодаря экспрессии в миометрии подтипов рецепторов EP1, EP2, EP3 и EP4 с различной локализацией и экспрессией [44].

Е.А. Чернуха (2005), систематизируя результаты исследований по данному вопросу в мире, указывает, что у многорожавших женщин при двукратном введении препарата ПГЕ₂ реже проводится амниотомия и используется окситоцин, что отсутствует у первородящих [15]. Отмечено, что длительность родов, особенности их течения не зависели от числа родов в анамнезе. Однако Е.А. Чернуха настораживает, что меконий в околоплодных водах чаще отмечен при использовании двух доз ПГЕ₂, что требует специального наблюдения за плодом/новорожденным. Имеются сведения о 57% частоты наступления родов в течение 12 ч наблюдения; при этом 78% женщин роди-

ли *per vias naturalis*, 22% были родоразрешены операцией кесарева сечения. Ввиду отсутствия эффекта от родовозбуждения кесарево сечение произведено только у 3,3–4,5% беременных. Гиперстимуляция матки наблюдалась в 5–6% случаев.

С другой стороны, применение с целью преиндукции родов простагландинов Е₂ (интравагинальное введение геля) прогнозируемо по значительной частоте патологического прелиминарного периода и непродуктивной родовой деятельности при недостаточно «зрелой» шейке матки, по риску развития гипертонуса миометрия, дискоординации родовой деятельности (ДРД), разрыву матки, ПОНРП, внутриутробной гипоксии плода, особенно при попадании геля в полость матки [11]. В случае недоношенной беременности данные осложнения усугубляют прогноз для новорожденного, тем более при ПРПО.

Необходимо отметить, что индукция и преиндукция родов до настоящего времени остается поводом для острой дискуссии. Так, в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2011) с целью индукции родов предлагается применение мизопростола, простагландина Е₁ (ПГЕ₁) [4]. Так, описываются возможности применения мизопростола вагинально (проведено 5 исследований с включением 769 женщин), перорально (1 исследование, 96 женщин), сравнительно оценивается эффективность вагинального и перорального применения (14 исследований, 3270 женщин), вагинального и сублингвального/буккального введения препарата (9 исследований, 2385 женщин). Рекомендовано с целью индукции родов применение мизопростола орально по 25 мкг с интервалом 2 часа, вагинально по 25 мкг с интервалом 6 часов. Максимальная суточная и курсовая доза не указывается. Применение мизопростола (ПГЕ₁) с различными путями введения (пероральным, сублингвальным, буккальным, вагинальным, растворенным в стакане воды с титрованием дозы от 20 мкг до 40 мкг) также широко освещено в Кокрановских обзорах и других зарубежных публикациях [45–51]. Несмотря на то, что в большинстве стран мизопростол не лицензирован для применения при беременности, он нелегально применяется в связи с его невысокой стоимостью, возможностью приема внутрь. Тем не менее подчеркивается, что его высокие дозы могут вызывать чрезмерную стимуляцию матки и ее разрыв, который может быть опасен для жизни и матери, и плода. Пероральное применение

мизопростола оказалось эффективней плацебо и не менее эффективным, чем вагинальное применение динопростона. Однако остаются вопросы относительно его безопасности, учитывая сравнительно высокую частоту гиперстимуляции матки и отсутствие адекватных исследований различных доз препарата. В странах, в которых применение мизопростола (Миролот, Артротек) для индукции родов остается нелегальным, многие врачи предпочитают юридически защищенное применение лицензированных препаратов, например, динопростона (Препидил, Простин Е₂). Не выявлено данных, доказывающих, что пероральное применение мизопростола менее эффективно, чем вагинальное применение, и что оно обеспечивает меньшую частоту чрезмерной стимуляции матки. Если мизопростол принимают перорально, его доза не должна превышать 50 мкг.

Имеются отечественные исследования по использованию мизопростола для преиндукции родов [21, 52]. Например, разработаны схемы применения Миролота для подготовки шейки матки к родам при доношенном сроке беременности по 25 мкг с 3-часовым интервалом. Максимальная концентрация препарата в плазме при вагинальном введении достигается через 80 минут, а его биодоступность в три раза выше, чем при приеме внутрь. Применение Миролота приводило к более частому и полноценному созреванию шейки матки по сравнению с вагинальным введением динопростона (аналога ПГЕ₂). Использование разработанной схемы позволяет снизить частоту осложнений родов (аномалий сократительной деятельности матки, кровотечений, гипоксии плода), снизить частоту оперативного родоразрешения. Проведены клинические испытания. Внедрено в практику работы НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН.

Согласно информации о влиянии некоторых препаратов на беременных женщин и плод, в результате применения ПГЕ₁ (Сайтотек) в акушерской практике были зарегистрированы такие неблагоприятные эффекты (в том числе и серьезные — летальные исходы у плода и матери), как гиперстимуляция матки, разрывы и перфорации матки, потребовавшие хирургического вмешательства, гистерэктомии и удаления придатков, фаллопиевых труб и яичников, тяжелые вагинальные кровотечения, задержка отхождения плаценты, шок, брадикардия у плода [53].

Применение другого препарата для преиндукции родов — мифепристона — также нашло применение во всем

мире [8–11, 38, 41, 54–60]. При «незрелой» шейке матки (0–5 баллов по шкале Е. Н. Bishop в модификации J. Burnett) обладает требуемой эффективностью, обеспечивает готовность матки к действию утеротонинов, характеризуется наименьшей частотой развития ДРД, чрезмерно сильной сократительной деятельностью матки, наименьшей вероятностью родового травматизма матери и интранатального повреждения (гипоксии) плода. Мифепристон рекомендуется применять при нарушенном биоценозе влагалища [11].

Однако до настоящего времени рекомендаций по применению мифепристона при недоношенной беременности нет. Например, в рекомендациях ВОЗ (2011) по индукции родов мифепристон вообще не заявлен [4].

Более того, в многочисленных исследованиях указывается, что применение мифепристона рекомендуется только при мертвом плоде [14, 16].

Также на основании одного систематического обзора J. P. Neilson (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000) описываются серьезные побочные эффекты для новорожденного, связанные с применением мифепристона [14]. Согласно этому обзору (7 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 594 женщины с различным паритетом, «зрелостью» шейки матки менее 6 баллов по шкале Е. Н. Bishop) произведена сравнительная оценка эффективности индукции родов при использовании мифепристона/плацебо в доношенном сроке беременности. Выяснилось, что недостаточно имеющейся информации для применения мифепристона в качестве индуктора родов. На основании другого исследования представляются сведения о том, что при индукции родов с применением мифепристона отмечены ишемические гипоксические изменения в ультраструктуре почек плода [61]. При этом указывается, что индукция родов осуществлялась в сроке беременности 16–28 недель. В обобщении сказано, что существует опасение в том, что с применением мифепристона может быть связано повреждение почки плода. Далее указывается, что эффективность и безопасность применения мифепристона в качестве индуктора родов должна быть изучена далее и мифепристон должен быть использован только как метод индукции родов для женщин с внутриутробной гибелью плода [14, п. 5.1.9].

Данные сведения вызывают массу вопросов у любого исследователя, потому что, во-первых, аналогичных исследований в сроках беременности 16–28 недель

с применением других препаратов по преиндукции или индукции родов не производилось, а, во-вторых, срок беременности до 22 недель не подразумевает понятие индукции родов. Следовательно, подобная интерпретация данных как минимум дискуссионна.

В отечественном клиническом протоколе, предложенном Институтом здоровья семьи в 2011 г., указывается, что мифепристон (RU-486) не должен использоваться для индукции родов при наличии живого плода из-за отсутствия доказательств безопасности для плода. Может быть включен в схему для прерывания беременности при антенатальной гибели плода. При этом данная рекомендация основывается на исследованиях D. Harangama и J. P. Neilson [56]. Такая интерпретация данного исследования с категорическим и однозначным отрицанием применения мифепристона с целью преиндукции родов вызывает недоумение. В действительности, в Кокрановском обзоре (Cochrane Database of Systematic Reviews) в 2009 г. представлены убедительные сведения об эффективности мифепристона в плане преиндукции родов в третьем триместре беременности [56]. В обзоре изложены результаты исследований по преиндукции родов мифепристоном с различной разовой дозой (50 мг; 100 мг; 200 мг; 400 мг; 600 мг). Проведен анализ 10 исследований (включено 1108 женщин). Выяснилось, что в сравнении с плацебо мифепристон эффективен в «созревании» шейки матки или развитии регулярной родовой деятельности в течение 48 часов, с сохранением эффективности до 96 часов от момента приема препарата. После применения мифепристона снижалась необходимость в родоусилении окситоцином, уменьшалась частота родоразрешения путем операции кесарева сечения, но увеличивалась частота инструментальных родов. Несмотря на то, что недостаточно доказательная база по идеальной дозе мифепристона, необходимого для преиндукции родов, разовая дозировка 200 мг может считаться минимально эффективной для подготовки шейки матки к родам. Подчеркивается, что при приеме мифепристона чаще выявляются нарушения ритма сердца плода, но отсутствует убедительная доказательная база по различиям в исходах родов для новорожденного. Авторы данного обзора [56] в заключении подчеркивают, что в связи с недостаточностью сведений об эффективности мифепристона для индукции родов требуются дальнейшие исследования по сравнению мифепристона с дру-

гими рутинными методами преиндукции родов.

Необходимо отметить, что отечественные исследователи начиная с 90-х годов прошлого столетия с целью преиндукции и индукции родов предлагали использовать препарат с антигестагенной активностью — мифепристон (RU-486) [62]. В 2003 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации в дополнение к письму от 15.05.2002 № 2510/4854–02–32 направило информационное письмо «О применении препарата Мифегин в акушерской практике с целью подготовки к родам и родовозбуждения» для использования в работе. Учитывая частоту слабости родовой деятельности с тенденцией к росту от 8% до 17% от числа всех родов, увеличение частоты экстренного абдоминального родоразрешения вследствие аномалии родовой деятельности, вариантом воздействия на родовую деятельность явилось применение антигестагенов. Имеющиеся в арсенале методы преиндукции и индукции родов далеко не всегда дают желаемый результат, что определяет необходимость поиска новых, эффективных, патогенетически обоснованных методов подготовки к родам. Указывается, что прогестерон предотвращает развитие генерализованных сокращений матки при беременности, блокируя синтез белков межклеточных контактов. В родах действие прогестерона компенсируется выработкой эндогенных (натуральных) антигестагенов. Ближайшие метаболиты прогестерона (5 α -дигидропрогестерон) обладают выраженной антигестагенной активностью. При слабости родовой деятельности содержание 5 α -дигидропрогестерона в плазме в 2 раза выше накануне родов и в латентную фазу родов, что свидетельствует о нарушении чувствительности к нему миометрия. Значит, нарушение сократительной деятельности матки может быть обусловлено изменением чувствительности миометрия к стимулирующему действию натурального антигестагена. Схема подготовки беременных к родам антипрогестинным препаратом Мифегин при доношенной беременности (патент на изобретение от 10.02.02 № 2179024) прошла клинические испытания, одобрена Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации, зарегистрирована и разрешена к клиническому применению 28 июля 2002 года [11].

Кроме того, эффективность преиндукции родов мифепристоном описана другими исследователями. Например, D. A. Wing и соавт. еще в 2000 г. пред-

ставили результаты рандомизируемого плацебо-контролируемого исследования по преиндукции родов у женщин со сроком беременности 41 неделя. Из 187 женщин 97 был назначен мифепристон [60]. Время от приема мифепристона до родов составило 2209 ± 698 минут, при приеме плацебо — 2671 ± 884 минут ($p < 0,001$). Двенадцать (13,6%) женщин, которым был назначен мифепристон, и семь (10,8%) женщин, которые принимали плацебо, были родоразрешены через естественные родовые пути в день приема препарата (мифепристона или плацебо) ($p = 0,60$). Через 24 часа зрелость шейки матки по шкале Е. Н. Bishop в обеих группах составила 3 балла (0–11) ($p = 0,51$). 131 женщина потребовала последующего применения мизопростола, 65 (67,0%) женщин, которым был назначен мифепристон, и 66 (79,5%) женщин, которые принимали плацебо ($p = 0,06$). 77 (87,5%) женщин, которым был назначен мифепристон, и 46 (70,8%) женщин, которые принимали плацебо, были родоразрешены через естественные родовые пути в течение 48 часов от приема препарата (мифепристона или плацебо) ($p = 0,01$). Кесарево сечение выполнено у 9 женщин, которым был назначен мифепристон, и 18 в группе плацебо ($p = 0,02$). У женщин, которым был назначен мифепристон, чаще выявлялись нарушения ритма сердца плода и сократительной активности матки. Достоверного отличия в состоянии новорожденных у женщин обеих групп не выявлено.

В 2007 г. Н.М.Миляева, В.В.Ковалев, Л.М.Лебедева представили собственную оценку эффективности и безопасности применения мифепристона для преиндукции и индукции родов [38]. Расширение показаний к абдоминальному родоразрешению путем операции кесарева сечения приводит к другой проблеме — увеличению числа женщин с рубцом на матке. Показаниями для проведения программированных родов в исследовании явились прогрессирующее течение гестоза у 2 (6,6%) и 3 (10%) пациенток; плацентарная недостаточность в стадии субкомпенсации — у 21 (70%) и 19 (63,3%); задержка внутриутробного развития — у 6 (20%) и 6 (20%); многоводие — у 1 (3,3%) и 2 (6,6%) беременных соответственно. Обоснованием к применению мифепристона называется наличие противопоказаний для применения геля Препидил, ламинарий: дисбиоз влагалища, наличие внутриматочной инфекции, многоводие, маловодие, гипоксия плода. В связи с чем применение новых альтернативных методов подготовки шейки матки и индукции родов является крайне актуальным.

Благодаря исследованиям отечественного ученого О.Р.Баева [6–10] в клиническую практику внедрен опыт применения мифепристона при подготовке шейки матки к родам. В 2013 г. предложен Клинический протокол по медикаментозной подготовке шейки матки к родам и родовозбуждению, в котором учитываются гестационный срок, биологическая зрелость шейки матки, указывается последовательность выполнения протокола индукции родов, условия, методики его выполнения, возможные осложнения при использовании преиндукции и индукции родов и способы их устранения, описана эффективность применения протокола. Предложены методики преиндукции родов мифепристомом и динопростомом [7].

До настоящего времени достоверной доказательной базы по конкретной методике преиндукции родов при ПРПО и недоношенной беременности, по отдаленным эффектам действия различных методов преиндукции родов на состояние матери и ребенка нет. При изучении ресурсов MEDLINE и Cochrane Library за период 1980–2008 гг. выяснилось, что из 34 исследований (метаанализ или рандомизированное контролируемое исследование) преиндукции и индукции родов при ПРПО и недоношенной беременности посвящено только одно исследование — метаанализ, выполненный L.Hartling и соавт. в 2006 г. (Е. Mozurkewich и соавт., 2011).

В многочисленных публикациях, обзорах, посвященных преиндукции/индукции родов при ПРПО и ПР, подчеркивается, что исследования по данному вопросу продолжают проводиться, т. к. отсутствует доказательная база для однозначно трактуемых выводов. Таким образом, проблема выбора выжидательной, активно-выжидательной или активной тактики при ПРПО и недоношенной беременности актуальна до настоящего времени.

Заключение

Очевидна острая необходимость дальнейших исследований по определению рецептивности матки к утеротропинам и утеротонинам для прогнозирования спонтанного начала регулярной родовой деятельности, эффективности преиндукции родов и титрования дозы преиндуктора при ПРПО, особенно при недоношенной беременности. Требуются многоцентровые исследования по данному вопросу с позиций доказательной медицины, которые позволят проанализировать исходы спонтанных и индуцированных родов при

ПРПО и недоношенной беременности в зависимости от срока гестации, длительности безводного промежутка, количества околоплодных вод, наличия инфекции, биологической зрелости шейки матки, функционального состояния плода, наличия сопутствующей акушерской и экстрагенитальной патологии, возраста женщины, акушерского анамнеза и т.д. Индивидуализация преиндукции родов при ПРПО при недоношенной беременности является залогом улучшения исходов родов для матери и плода. ■

Литература

1. Mozurkewich E. L., Chilimigras J. L., Berman D. R., Perni U. C., Romero V. C., King V. J., Keeton K. L. Methods of induction of labour: a systematic review // BMC Pregnancy and Childbirth. 2011, 11: 84.
2. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в 2012 году. Справочные материалы (под ред. Е. Н. Байбариной). М., 2013. 42 с.
3. Скворцова В. И. и др. Преждевременные роды. Методическое письмо (подготовлено Ходжаевой З. С., Шифманом Е. М., Филипповым О. С., Швабским О. Р., Каспаровой А. Э., Мартыненко П. Г., Логунко К. П., Поляничковой О. Л., Рудевич А. Ю., Тетрашвили Н. К., Холиным А. М.), 2012.
4. WHO recommendations for induction of labour. Switzerland, 2011. 39 p.
5. Алев И. А. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо / Под ред. В. Е. Радзинского, И. М. Ордиянца. М.: Медиабюро Status Praesens, 2011. 20 с.
6. Баев О. Р. и соавт. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение (клинический протокол). М., 2012. 18 с.
7. Баев О. Р. и соавт. Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение. Клинический протокол. М.: Планида, 2013. 24 с.
8. Баев О. Р., Калинина Е. М. Применение мифепристона в акушерской практике // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т. 3, № 4. С. 80–84.
9. Баев О. Р., Румянцев В. П. Мифепристон в преиндукции и индукции родов // Фарматека. 2011. № 13, с. 75–79.
10. Баев О. Р., Румянцев В. П., Бурдули Г. М., Поляничкова О. Л., Рубцова С. В. Прогностические факторы эффективности мифепристона в подготовке к родам // Акушерство и гинекология. 2011. № 8. С. 91–94.
11. Краснополский В. И., Радзинский В. Е., Бахмакова, Гаспарян Н. Д., Гафиятуллина Ф. И., Кирбасова Н. П., Ковалёв В. В., Кулаевский В. А., Лозутова, Миляева Н. М., Петрухин В. А., Савельева И. С., Салов И. А., Фаткуллин И. Ф. Подготовка шейки матки к программированным родам. Медицинская технология. М.: Медиабюро StatusPraesens, 2010. 16 с.
12. Шалина Р. И., Зверева А. В., Бреусенко Л. Е., Лукашина М. В., Магнитская Н. А.

- Сравнительная оценка методов подготовки шейки матки к родам // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 4. С. 49–54.
13. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. 1024 с.: ил.
14. Induction of labour. National Collaborating Centre for Woman's and children Helth. 2 nd edition. RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. 2008. 124 p.
15. Чернуха Е. А. Родовой блок: Рук-во для врачей. М.: Изд-во «Трида-Х», 2005. 712 с.
16. Induction of labour. NICE clinical guidelines 70. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008. 33 p.
17. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Induction of labour, 2012. 27 p. 18. Norvitt E'rror R., Shordzh Dzhon O. Obstetrics and Gynecology at a Glance. Wiley-Blackwell, 2001. 144 p.
19. Новикова В. А., Пенжоян Г. А., Рыбалка Е. В., Аутлева С. Р., Васина И. Б., Филин К. В. Нерешенные вопросы преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек // Российский вестник акушера-гинеколога. М., 2012. № 4. С. 25–31.
20. Новикова В. А., Пенжоян Г. А., Рыбалка Е. В., Аутлева С. Р., Сикальчук О. И., Асеева Е. В. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек // Российский вестник акушера-гинеколога. М., 2012. № 6. С. 35–39.
21. Проект «Мать и Дитя» // Институт здоровья семьи. Клинические протоколы, 2008. 161 с.
22. ACOG. (2012). Management of Preterm Labor Practice Bulletin 127. [Practice Bulletin № 127]. The American College of Obstetricians and Gynecologists.
23. Alabama Perinatal Excellence Collaborative (APEC). Guidelines: Premature Rupture of Membranes. Protocol 9, version 3. 2013. 7 p.
24. Boskabadi H., Maamouri G., Mafinejad Sh. Neonatal Complications Related with Prolonged Rupture of Membranes // Macedonian Journal of Medical Sciences. 2011; 4 (1): 93–98.
25. Buchanan S. L., Crowther C. A., Levett K. M., Middleton P., Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010, Issue 3. Art. № CD004735.
26. Carroll S., Knowles S. Clinical practice guideline: preterm prelabour rupture of the membranes (Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Care, Health Service Executive), Version 1.0. Guideline № 24. 2013. 19 p.
27. Dare M. R., Middleton P., Crowther C. A., Flenady V., Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more) // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 1. Art. № CD005302.
28. Di Renzo G. C., Roura L. C., Facchinetti F. et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth // J Mat Fet Neon Med. 2011; 24 (5): 659–667.
29. Mohr T. Premature rupture of the membranes // Gynakol Endokrinol. 2009; 5 (1): 28–36.
30. Romero R., Chaiworapongsa T., Savasan Z. A., Hussein Y., Dong Z., Kusanovic J. P., Kim C. J., Hassan S. S. Clinical chorioamnionitis is characterized by changes in the expression of the alarmin HMGB1 and one of its receptors, sRAGE // J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25: 558–567.
31. South Australian Perinatal Practice Guidelines. Chapter 31. Preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) management, 2011. 11 p.
32. Stygar D., Wang H., Vladic Y. S. et al. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix // Biol Reprod. 2002; 67 (3): 889–894.
33. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство: национальное руководство. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. 1218 с.
34. Caughey A. B., Sundaram V., Kaimal A. J., Gienger A., Cheng Y., McDonald K., Shaffer B., Owens D., Bravata D. Systematic Review: Elective Induction of Labor Versus Expectant Management of Pregnancy // Annals of Internal Medicine. 2009. Vol. 151. № 4, p. 253–263.
35. Dowswell T., Kelly A. J., Livio S., Norman J. E., Alfirevic Z. Different methods for the induction of labour in outpatient settings // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010, Issue 8. Art. № CD007701.
36. Tavassoli F., Ghasemi M., Mohammadzade A., Sharifian J. Survey of Pregnancy Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes with Amniotic Fluid Index < 5 and ≥ 5 // OMJ. 2010, 25, 118–123.
37. Frenette P., Dodds L., Armson B. A., Jangaard K. Preterm Prelabour Rupture of Membranes: Effect of Latency on Neonatal and Maternal Outcomes // J Obstet Gynaecol Can. 2013; 35 (8): 710–717.
38. Милеева Н. М., Ковалев В. В., Лебедева Л. М. Оценка эффективности и безопасности применения Мифепристона для индукции и индукции родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007. Т. 6, № 2. С. 145–149.
39. Радзинский В. Е., Фаткуллин И. Ф., Ордина И. М., Хамошина М. Б. Подготовка шейки матки к программированным родам у женщин с высоким перинатальным риском // Фарматека, 2009. № 1. С. 53–55.
40. Darmstadt G. L., Yakoob M. Y., Haws R. A. et al. Reducing stillbirths: interventions during labour // BMC Pregnancy and Childbirth. 2009, 9 (Suppl 1): S6.
41. Петрухин В. А., Магилевская Е. В., Ахмедович К. Н., Капустина М. В., Коваленко Т. С. Современные методы подготовки беременной к родоразрешению // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. № 5. С. 50–53.
42. Adeniji A. O., Atanda O. O. A. Interventions and Neonatal Outcomes in Patients with Premature Rupture of Fetal Membranes at and Beyond 34 Weeks Gestational Age at a Tertiary Health Facility in Nigeria // British Journal of Medicine & Medical Research. 2013; 3 (4): 1388–1397.
43. Boulvain M., Kelly A. J., Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour [Systematic Review] // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, 3.
44. Astle S., Thornton S., Slater D. M. Identification and localization of prostaglandin E₂ receptors in upper and lower segment human myometrium during pregnancy // Molecular Human Reproduction. 2005. Vol. 11, № 4, p. 279–287.
45. Abdel-Aleem H. Misoprostol for cervical ripening and induction of labour: RHL commentary (last revised: 1 May 2011). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
46. Alfirevic Z., Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007, Issue 4. Art. № CD001338.
47. Ezechi Oliver C., Loto Olabisi M., Ezeobi Paschal M., Okogbo Felix O., Gbajabiamila Titi, Nwokoro Chikezie A. Safety and efficacy of misoprostol in induction of labour in prelabour rupture of fetal membrane in Nigerian women: a multicenter study // Iranian Journal of Reproductive Medicine. 2008. Vol. 6; № 2. p. 83–87.
48. Hofmeyr G. J., Gülmezoglu A. M. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007, Issue 4. Art. № CD000941.
49. Muzonzini G., Hofmeyr G. J. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 4. Art. № CD004221; DOI: 10.1002/14651858.CD004221.pub2.
50. Nagpal M., Raghunandan C., Saili A. Oral misoprostol versus intracervical prostaglandin E₂ gel for active management of premature rupture of membranes at ter // International journal of gynecology and obstetrics. 2009, 106 (1): 23–26.
51. Vogel J. P., West H. M., Dowswell T. Titrated oral misoprostol for augmenting labour to improve maternal and neonatal outcomes // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, Issue 9. Art. № CD010648.
52. Евтушенко И. Д., Махмудходжаев А. Ш., Иванова Т. В., Паршина О. В., Рыжова И. А., Куфарова Т. И., Попова В. Н. Применение синтетического аналога простагландина Е₁ для подготовки шейки матки и индукции родов // Бюллетень сибирской медицины. 2003. № 3. С. 75–80.
53. Информация о влиянии некоторых препаратов на беременных женщин и плод // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. № 2. С. 42.
54. Athawale R., Acharya N., Samal S., Hariharan C. Effect of mifepristone in cervical ripening for induction of labour // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2013; 2 (1): 35–38.
55. Clark K., Ji H., Feltoovich H., Janowski J., Carroll C., Chien E. K. Mifepristone-induced cervical ripening: structural, biomechanical, and molecular events // Am J Obstet Gynecol. 2006; 194: 1391–1398.
56. Hapangama D., Neilson J. P. Mifepristone for induction of labour // Cochrane Database Syst Rev. 2009; 3: CD002865.
57. Neilson J. P. Mifepristone for induction of labour // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000; 4: CD002865.
58. Stenlund P. M., Ekman G., Aedo A. R., Bygdeman M. Induction of labor with mifepristone—a randomized, double-blind study versus placebo // Acta Obstet Gynecol Scand. 1999; 78 (9): 793–798.
59. Hassan S. S., Romero R., Tarca A. L. et al. The transcriptome of cervical ripening in human pregnancy before the onset of labor at term: Identification of novel molecular functions involved in this process // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2009; 22 (12): 1183–1193.
60. Wing D. A., Fassett M. J., Mishell D. R. Jr. Mifepristone for Preinduction Cervical Ripening Beyond 41 Weeks' Gestation: A Randomized Controlled Trial // Obstet Gynecol. 2000; 96: 543–548.
61. Zhang A., Leng W., Zhang X. et al. Effect of mifepristone on ultrastructure of fetal kidney in second trimester of pregnancy // Journal of Jilin University. 2006; 32 (5): 854–847.
62. Абрамченко В. В. Современные представления о применении мифепристона в акушерской практике // Рос. вест. ак. гин. 1997. № 2, с. 15–17.

Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций

Р. С. Козлов*, доктор медицинских наук, профессор

Т. И. Гаращенко**, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Геппе***, доктор медицинских наук, профессор

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

В. Н. Зимина#, доктор медицинских наук

Е. П. Карпова##, доктор медицинских наук, профессор

Т. Л. Лапина***, кандидат медицинских наук

А. Ю. Овчинников####, 1, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Рязанцев####, доктор медицинских наук, профессор

В. М. Свистушкин***, доктор медицинских наук, профессор

А. И. Синопальников##, доктор медицинских наук, профессор

* НИИ АХ, Смоленск

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

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

**** МНПЦДК ДЗМ, Москва

ГКУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, Москва

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

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

ФГБУ СПб НИИ ЛОР МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Современные макролиды обладают важными иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами и являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов. Важное место в лечении внебольничных бактериальных инфекций занимают азитромицин и кларитромицин.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, антимикробная терапия, антибиотики, бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин.

Abstract. Modern macrolides produce valuable immunomodulatory and anti-inflammatory action and belong to one of the most safe group of antibacterial preparations. Azithromycin and clarithromycin play important role in treatment of community-acquired bacterial infection.

Keywords: infectious disease, antibacterial therapy, antibiotic, beta-lactams, macrolides, fluoroquinolones, azithromycin, clarithromycin.

В настоящее время антимикробная терапия инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой антибиотикотерапии клиницисты вынуждены использовать антибактериальные препараты второго и третьего ряда, которые часто характеризуются более высокой стоимостью, нередко худшим профилем безопасности и не всегда доступны. В связи с этим с каждым годом все более и более актуальным становится рациональное использование имеющихся антибактериальных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных патогенов. Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических антибактериальных препаратов могут нанести непопра-

вимый вред практическому здравоохранению, поскольку политика рациональной антибактериальной терапии затрагивает практически все области современной медицины, включая терапию, пульмонологию, фтизиатрию, педиатрию, оториноларингологию, гастроэнтерологию, гинекологию, микробиологию, клиническую фармакологию и пр.

12 февраля 2014 г. под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялось заседание экспертного совета для обсуждения проблемы антибиотикорезистентности и перспектив использования антибактериальных препаратов в лечении инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов, инфекции *H. pylori*, микобактериозов и инфекций органов малого таза.

В работе экспертного совета приняли участие д.м.н. проф. Р. С. Козлов, д.м.н. проф. Т. И. Гаращенко, д.м.н. проф. Н. А. Геппе, д.м.н. проф. М. А. Гомберг, д.м.н. доцент В. Н. Зимина, д.м.н. проф. Е. П. Карпова, к.м.н. доцент Т. Л. Лапина, д.м.н. проф. А. Ю. Овчинников, д.м.н. проф. С. В. Рязанцев, д.м.н. проф. В. М. Свистушкин, д.м.н. проф. А. И. Синопальников.

¹ Контактная информация: lorentl@mail.ru

Для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются 3 основных класса антимикробных препаратов — бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие вышеперечисленные группы антибиотиков не пополнились новыми препаратами. Однако большинство широко используемых представителей каждой из указанных групп сохраняют свою активность в отношении большинства патогенов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Макролидные антибиотики были открыты еще в 1952 г. и до сих пор не утрачивают своего значения в терапии различных инфекционных заболеваний. Это обусловлено, в первую очередь, их сохраняющейся высокой эффективностью при лечении распространенных бактериальных внебольничных инфекций. А с другой стороны, макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов [1].

В лечении респираторных инфекций наибольшее значение среди группы макролидов принадлежит азитромицину и кларитромицину. Эти препараты активно используются в клинической практике с начала 90-х годов прошлого века, однако они по сей день сохраняют свою высокую эффективность. Кроме того, за время использования данных лекарственных средств были изучены их дополнительные свойства (например, определенная противовоспалительная активность и пр.). Безопасность и эффективность азитромицина и кларитромицина подтверждены многочисленными клиническими исследованиями и многолетним опытом использования этой группы препаратов в клинической практике.

Спектр активности

Спектр активности макролидов определяет выбор этих препаратов для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, инфекции *H. pylori*, инфекций, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза и нетуберкулезных микобактериозов. Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (кроме MRSA — *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Макролиды действуют на моракселлы, легионеллы, хламидии, микоплазмы и уреаплазмы. Клинически значимой активностью в отношении *H. influenzae* обладают только азитромицин и кларитромицин [1].

Наряду со спектром активности, не менее важным является учет резистентности основных возбудителей к макролидам в конкретном регионе.

Резистентность

Общеизвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Так, в США от 28% до 35% штаммов пневмококка являются резистентными к макролидам [2–5], а наибольшая распространенность штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, характерна для азиатского региона [6]. В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III. Согласно данным, полученным в ходе исследования ПеГАС III (2006–2009 гг.), частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину — 6,3%. Кроме того, о преимущественной циркуляции природно-чувствительной популяции *S. pneumoniae* в России свидетельствуют низкие значения МПК₅₀ (0,015 мг/л) [7].

Эффективность

Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов

Азитромицин и кларитромицин активны в отношении большинства актуальных возбудителей, вызывающих бактериальный тонзиллофарингит, острый средний отит и риносинусит. В многочисленных сравнительных исследованиях азитромицин и кларитромицин показали высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспорином и фторхинолоном [8–18].

Инфекции нижних дыхательных путей

Эффективность азитромицина и кларитромицина при лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и при внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в большом количестве клинических исследований, однако наиболее объективную картину представляют результаты метаанализов на очень больших выборках пациентов.

Метаанализ, основанный на результатах 19 рандомизированных клинических исследований с общей выборкой 7405 пациентов, был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов (азитромицин, кларитромицин, диритромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) и амоксициллина/клавуланата при лечении больных с обострением хронического бронхита (ХБ)/ХОБЛ, требовавшим проведения антибактериальной терапии. По данным этого метаанализа клиническая эффективность исследуемых препаратов практически не различалась, и они могут считаться эквивалентными для лечения пациентов с обострением ХБ/ХОБЛ, требующим проведения антибактериальной терапии [19].

В метаанализе эффективности лечения 3994 пациентов с ВП азитромицин (1609 пациентов) был сопоставим по клинической эффективности с амоксициллином/клавуланатом (268 пациентов), левофлоксацином (1406 пациентов) и моксифлоксацином (657 пациентов) [20].

В исследованиях по лечению ВП в амбулаторных условиях кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней был столь же эффективен, как и моксифлоксацин [21], а эффективность кларитромицина с замедленным высвобождением (2 таблетки по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) была сопоставима с таковой левофлоксацина [22].

Азитромицин и кларитромицин доказали свою эффективность и при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Проведенные сравнительные исследования доказали равноценную эффективность комбинированного режима антибактериальной терапии (цефтриаксон + азитромицин или цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП [23–25].

При лечении внебольничной пневмонии одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации бета-лактамов и макролидов позволяет уменьшить летальность у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией [26–29].

Нетуберкулезные микобактериозы

Кларитромицин и азитромицин доказали свою эффективность в профилактике и лечении различных форм нетуберкулезных микобактериозов, в том числе инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (MAC-инфекция) [30–34]. Для лечения нетуберкулезных микобактериозов азитромицин и кларитромицин рекомендуется назначать в комбинации с другими препаратами, например с этамбутолом. Согласно современным рекомендациям, при лечении диссеминированной формы MAC-инфекции необходимо использовать комбинированную терапию не менее чем двумя препаратами [35].

С целью профилактики MAC-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством CD4-лимфоцитов

менее 50 клеток в 1 мкл, рекомендовано применение кларитромицина и азитромицина в монотерапии [35].

Инфекция *H. pylori*

В настоящее время роль *H. pylori* в возникновении заболеваний органов пищеварения бесспорно доказана. За прошедшие 30 лет после открытия *H. pylori* этот возбудитель был признан одним из главных этиологических факторов хронического гастрита и язвенной болезни, а по данным Международного агентства по изучению рака *H. pylori* рассматривается в качестве канцерогена первой группы. На фоне широкого применения эрадикационной терапии удалось снизить заболеваемость язвенной болезнью и хроническим гастритом. Кроме того, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* может рассматриваться как многообещающая стратегия по уменьшению заболеваемости раком желудка [36].

В Маастрихтском соглашении IV пересмотра значительное место уделено выбору и оптимизации режимов эрадикационной терапии. При этом экспертами рекомендовано учитывать резистентность *H. pylori* к кларитромицину в конкретном регионе, а пороговый уровень резистентности предложено считать равным 15–20% [36].

В России, по данным различных исследований, резистентность к кларитромицину не превышает 10% [37–40], что позволяет в качестве первой линии использовать для эрадикации *H. pylori* схему тройной терапии (ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол).

Даже при высоком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину возможно использование последовательной (sequential) или одновременной (concomitant) схем эрадикации [36]. С учетом этих данных кларитромицин был включен в рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* Российской гастроэнтерологической ассоциации и стандарты лечения язвенной болезни, опубликованные в 2012 году [41].

Воспалительные заболевания органов малого таза

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают 1-е место в структуре гинекологической заболеваемости, составляя 60,4–65%. У каждой четвертой женщины, перенесшей воспалительные заболевания органов малого таза, впоследствии встречаются такие осложнения, как бесплодие, внематочная беременность, хронические тазовые боли и др. Доля трубного бесплодия среди всех других видов бесплодия варьирует от 10% до 40%. Хламидийная инфекция является лидирующей предотвращаемой причиной трубного бесплодия. Антибактериальные препараты или их комбинации, назначаемые для лечения ВЗОМТ, должны быть активны против большинства потенциальных возбудителей и прежде всего *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*. Кроме того, в последние годы все больше подчеркивается роль *Mycoplasma genitalium* в этиологии ВЗОМТ. Считается, что эта инфекция может быть ответственна в 13–14% за развитие ВЗОМТ. Поскольку в мире проведены рандомизированные клинические исследования, в результате которых доказана 97–100% микробиологическая и клиническая эффективность азитромицина в отношении хламидийной инфекции, российские и зарубежные руководства рекомендуют этот препарат в дозе 1 г внутрь однократно, наряду с доксициклином в качестве препаратов выбора. В терапии беременных пациенток с данной патологией, азитромицин является наиболее оптимальным с точки зрения безопасности и эффективности лечения. Европейским руководством IUSTI/WHO по ведению пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза 2012 года в качестве альтернативной лечебной схемы при ВЗОМТ впервые было предложено использовать комбинацию цефтриаксона 500 мг внутримышечно однократно с назначением

азитромицина в дозе 1 г 2 раза с интервалом в неделю. В 2013 году схемы лечения цефтриаксона и азитромицина включены в рекомендации по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза Российским обществом акушеров-гинекологов.

Безопасность

В целом широко используемые в амбулаторной практике современные антимикробные препараты обладают очень хорошим профилем безопасности (за исключением хлорамфеникола). Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами [1]. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций (НЛР), свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотик-ассоциированная диарея, встречаются крайне редко. НЛР при приеме макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют собой изменения функции различных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами [42]. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

По сравнению с эритромицином, для которого характерны выраженные нарушения со стороны ЖКТ у значительного числа пациентов, «новые макролиды» (такие как азитромицин и кларитромицин) характеризуются существенно лучшей переносимостью. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко и обычно проявляются в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении эритромицина. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют. Риск НЛР, связанный с лекарственным поражением печени (ЛПП), является одним из наиболее важных критериев безопасности лекарственных средств. Истинная частота ЛПП неизвестна, однако по результатам исследований частота данной НЛР может составлять до 14 случаев на 100 тыс. населения в год. При этом антибактериальные препараты являются одной из наиболее частых причин развития ЛПП. Гепатотоксический потенциал макролидов не высок, проявляется преимущественно развитием холестатического гепатита и расценивается в пределах 3,6 случая на 100 тыс. пациентов. Считается, что риск гепатотоксического действия вследствие образования реактивных метаболитов и лекарственных взаимодействий наиболее высок для эритромицина. Что касается других макролидов, то, например, кларитромицин проявляет гепатотоксичность в больших дозах. Повышение активности печеночных ферментов может наблюдаться при суточной дозе 2000 мг, что существенно превышает дозу, рекомендованную к применению [43]. Что касается азитромицина, то еще более низкий потенциал гепатотоксического действия препарата связан как с незначительным метаболизмом и ничтожно малым риском лекарственных взаимодействий, так и со значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой азитромицина по сравнению с другими макролидами [44].

В последние годы пристальное внимание уделяется проблемам кардиологической безопасности лекарственной терапии. Удлинение интервала QT на электрокардиограмме и развитие аритмий, в том числе пируэтной желудочковой тахикардии,

могут развиваться при лечении антибактериальными препаратами. В 2010 году D. Guo et al. опубликовали результаты метаанализа, в рамках которого было проанализировано 18 клинических исследований и 30 клинических случаев, содержащих данные о кардиологической безопасности макролидов. В 25 случаях макролиды применяли в виде монотерапии, а в 23 случаях — в комбинации с другими препаратами. Оказалось, что риск удлинения интервала QT и развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» более характерен для эритромицина (21 из 48 случаев), затем следуют кларитромицин (12/48) и азитромицин (6/48) [45].

Важным моментом является то, что почти все случаи удлинения интервала QT, связанные с применением антимиотических препаратов, возникают у пациентов с множественными факторами риска: лекарственные взаимодействия с другими препаратами, которые удлиняют интервал QT; женский пол; пожилой возраст; сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения, в частности гипокалиемия [46].

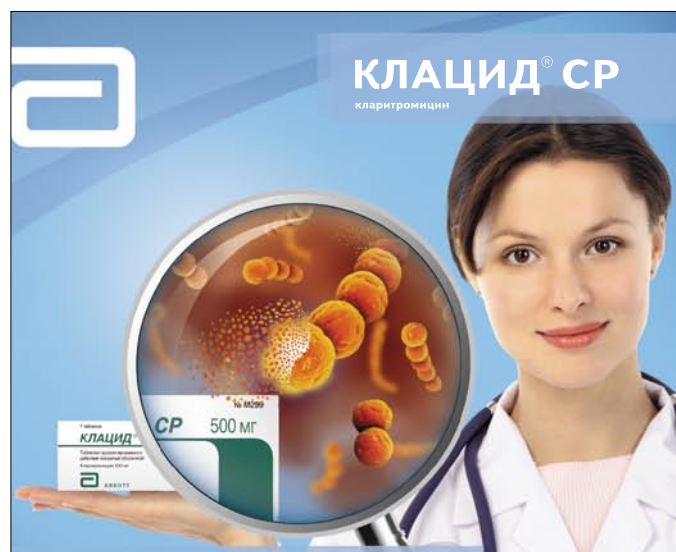
Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что азитромицин и кларитромицин занимают важное место в лечении внебольничных бактериальных инфекций. Они активны в отношении актуальных возбудителей инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, инфекций, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза, инфекции *H. pylori*, нетуберкулезных микобактерий. Это позволяет использовать «новые макролиды» в качестве лекарственных средств первого выбора при лечении данных инфекций в качестве монотерапии или в сочетании с бета-лактамами антибиотиками. Современные макролиды обладают благоприятным профилем безопасности. Нежелательные явления при применении макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны различных органов и систем, являющиеся обратимыми и проходят после завершения лечения макролидами.

Более чем 20-летний успешный опыт безопасного применения азитромицина и кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать их для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией. ■

Литература

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: MAKMAX, 2007. 464 с.
2. Sahm D. F., Brown N. P., Draghi D. C. et al. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001–2005 // Postgrad Med. 2008; 120 (3 Suppl 1): 8–15.
3. Jenkins S. G., Brown S. D., Farrell D. J. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4 // Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2008; 7: 1.
4. Critchley I. A., Brown S. D., Traczewski M. M. et al. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005–2006 U.S. Faropenem surveillance study // Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 (12): 4382–4389.
5. Jenkins S. G., Farrell D. J. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States // Emerg Infect Dis. 2009; 15 (8): 1260–1264.
6. Sahm D. F., Brown N. P., Thomsberry C. et al. Antimicrobial susceptibility profiles among common respiratory tract pathogens: a GLOBAL perspective // Postgrad Med. 2008; 120 (3 Suppl 1): 16–24.
7. Козлов Р. С. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // Клиническая микробиология и антимиотическая химиотерапия. 2010; 12 (4): 329–341.



Кладид®СР — быстрое достижение максимальных концентраций в очаге инфекции, вызванной внеклеточными и внутриклеточными возбудителями^{1,2}

КЛАДИД®СР

МНН: кларитромицин

Регистрационный номер: П N015763/01

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами: инфекции нижних дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония); инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (такие, как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кларитромицину, другим компонентам препарата и к другим макролидам; тяжелая почечная недостаточность — клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин; одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин; одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин; одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения; пациенты с наличием в анамнезе удлинения интервала QT; желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа «пируэт»; пациенты с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT); пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, проявляющейся одновременно с почечной недостаточностью; одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симvastин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз; одновременный прием кларитромицина с колхицином у пациентов с нарушением функции печени или почек; пациенты с холестазической желтухой/гепатитом в анамнезе, развивавшейся при применении кларитромицина; идиосинкразия галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; порфирия; период грудного вскармливания; дети до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** почечная недостаточность средней степени тяжести; почечная недостаточность средней и тяжелой степени; миастения гравис (возможно усиление симптомов); одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для внутривенного применения; одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, например, карbamазепин, цислазотол, циклоспорин, дигоксин, метилпреднизолон, омега-3, непрямыми антикоагулянтами (например, варфарин), хинолином, рифабутин, сифенадил, тартаратом, тартаратом, одновременно прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карbamазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный; одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, дилтиазем); пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипотонией, выраженной брадикардией (менее 50 уд./мин), а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, пропанолон) и III класса (дофетилил, амодарон, соталол); беременность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** безопасность использования кларитромицина во время беременности и лактации не установлена. Применение при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае отсутствия альтернативной терапии, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Кларитромицин выводится вместе с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь. Таблетки Кладид®СР не разламывать и не разжевывать, их необходимо проглатывать целиком. Взрослым и детям старше 12 лет — по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в день во время еды. При тяжелой инфекции дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) 1 раз в день во время еды. Обычная продолжительность лечения от 5 до 14 дней. Исключение составляет внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней. Нарушения функции почек: у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Кладид®СР противопоказано. У пациентов с нарушением функции почек средней степени (КК от 30 до 60 мл/мин) дозу препарата уменьшают вдвое, максимальная суточная доза составляет 500 мг (1 таблетка). **Побочные действия:** сыпь; головная боль; бессонница; интенсивное потовыделение; диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота; дисгевзия, извращение вкуса; вазодилатация; оплодотворение в неоплодотворенной пробе. **Полный перечень побочных эффектов и побочных действий см. в инструкции по применению.** **Передозировка:** симптомы: тремор, головная боль, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гематолиза и перитонизация реально не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карbamазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови: в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция дозы или переключение на альтернативное лечение: эфавиренз, невалтеин, рифабутин, рифапентин, эритроцитин, эритроцитин, флуконазол, ритонавир, пероральные гипогликемические средства/инсулин (рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы). Антиаритмические препараты (хинидин и дигоксин): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» при совместном применении кларитромицина и хинидина или дигоксина. Взаимодействие с метаболитами изофермента CYP3A4: совместный прием кларитромицина, который как ингибитор, ингибирует изофермент CYP3A4, и препаратов, периферно метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины): в случае необходимости совместного приема, рекомендуется принимать наименьшую дозу статинов, незначительно от метаболита изофермента CYP3A4 (например, флувастатин). Непрямые антикоагулянты: при совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличением МНО и протромбинового времени. **Полная информация по взаимодействию с лекарственными препаратами представлена в инструкции по применению.** **Длительный прием антибиотиков может привести к увеличению количества нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию. При применении кларитромицина сообщалось о случаях почечной дисфункции (повышение активности печеночных ферментов в крови, гематолиз и лейкоцитоз) и/или холестазической желтухой или желтухой. Почечная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Исходя из уровня почечной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанным с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить прием кларитромицина. При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови. При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C. difficile*. Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, необходимо подозревать у всех пациентов, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков. Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипотонией, выраженной брадикардией (менее 50 уд./мин), а также при одновременном применении с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, пропанолон) и III класса (дофетилил, амодарон, соталол). При данных состояниях и при одновременном приеме препарата с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет удлинения интервала QT. Возможно развитие периферической резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также к линколинам и гликопептидам. Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками. Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pneumoniae*, а также в виде профилактики пневмонии. В случае появления острой реакции гиперчувствительности, также как анафилактической реакции, синдромом Стивенса-Джонсона, токсической эритемой, аллергическим некролизом, лекарственной сыпью с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), пурпуры Шелленга-Еноха, необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию. У пациентов, принимающих кларитромицин, сообщалось об усилении симптомов мажоритетного *group*. В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций:** данные относительно влияния кларитромицина на способность управлять автомобилем и механизмами отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении препарата. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.****

ИМТ от 10.02.2014

1. Frascini F., Scaglione E. et al. The diffusion of claritromycin and roxithromycin into nasal mucosa, tonsil and lung in humans.

Antimicrob Chemother. 1991 Feb; 27 Suppl A51-55.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Кладид®СР таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг от 10.02.2014.

ООО «Зеленая Лаборатория»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а,

строение 1, бизнес-центр «Метрополис»,

тел: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281

www.abbot-russia.ru

PEKOTAMA

RUKUS140312

от 25.03.2014

Abbott

A Promise for Life

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д.

8. Piscitelli S. C., Danziger L. H., Rodvold K. A. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics // Clin Pharm. 1992; 11 (2): 137–152.
9. Portier H., Filipecki J., Weber P. et al. Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: a multi-centre, open-label, randomized study // J Antimicrob Chemother. 2002; 49 (2): 337–344.
10. Norrby S. R., Quinn J., Rangaraju M. et al. Evaluation of 5-day therapy with telithromycin, a novel ketolide antibacterial, for the treatment of tonsillopharyngitis // Clin Microbiol Infect. 2004; 10 (7): 615–623.
11. Ioannidis J. P., Contopoulos-Ioannidis D. G., Chew P. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections // J Antimicrob Chemother. 2001; 48 (5): 677–689.
12. Quinn J., Ruoff G. E., Ziter P. S. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study // Clin Ther. 2003; 25 (2): 422–443.
13. McCarty J. M., Phillips A., Wiisanen R. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children // Pediatr Infect Dis J. 1993; 12 (12): S122–127.
14. Henry D. C., Riffer E., Sokol W. N. et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis // Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47 (9): 2770–2774.
15. Adelglass J., Jones T. M., Ruoff G. et al. A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of oral levofloxacin and oral clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis // Pharmacotherapy. 1998; 18 (6): 1255–1263.
16. Stefansson P., Jacovides A., Jablonicky P. et al. Cefuroxime axetil versus clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis // Rhinology. 1998; 36 (4): 173–178.
17. Riffer E., Spiller J., Palmer R. et al. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: a randomized, investigator-blinded study // Curr Med Res Opin. 2005; 21 (1): 61–70.
18. Castrellon P. G. et al. Efficacy and safety of clarithromycin in pediatric patients with upper respiratory infections: a systematic review with meta-analysis // Revista de Investigacion Clinica. 2012. Vol. 64 (2). P. 126–135.
19. Siempos I., Dimopoulos G., Korbila I. et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis // Eur Respir J. 2007; 29: 1127–1137.
20. Hess G., Hill J. W., Raut M. K. et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: Results from a claims analysis // Adv Ther. 2010; 27 (10): 743–755.
21. Hoeffken G., Meyer H. P., Winter J. et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia // Respir Med. 2001; 95 (7): 553–564.
22. Goffried M. H., Dattani D., Riffer E. et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia // Clin Ther. 2002; 24 (5): 736–751.
23. Zervos M., Mandell L. A., Vrooman P. S. et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia // Treat Respir Med. 2004; 3 (5): 329–336.
24. Frank E., Liu J., Kinasewitz G. et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia // Clin Ther. 2002; 24 (8): 1292–1308.
25. Correa J. C., Badaro R., Bumroongkit C. et al. Randomized, open-label, parallel-group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral stepdown gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization // Clin Ther. 2003; 25 (5): 1453–1468.
26. Weiss K., Low D. E., Cortes L. et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults // Can Respir J. 2004; 11 (8): 589–593.
27. Garcia-Vazquez E., Mensa J., Martinez J. A. et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24 (3): 190–195.
28. Martinez J. A., Horcajada J. P., Almela M. et al. Addition of a macrolide to a betalactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia // Clin Infect Dis. 2003; 36 (4): 389–395.
29. Restrepo M. I. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia // Eur Respir J. 2009; 33: 153–159.
30. Chaisson R. E., Benson C. A., Dube M. P. et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team // Ann Intern Med. 1994; 121 (12): 905–911.
31. Shafran S. D., Singer J., Zarowny D. P. et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group // N Engl J Med. 1996; 335 (6): 377–383.
32. Ward T. T., Rimland D., Kauffman C., Huycke M., Evans T. G., Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium // Clin Infect Dis. 1998; 27 (5): 1278–1285.
33. Gordin F. M., Sullam P. M., Shafran S. D. et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex // Clin Infect Dis. 1999; 28 (5): 1080–1085.
34. Benson C. A., Williams P. L., Cohn D. L. et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team // J Infect Dis. 2000; 181 (4): 1289–1297.
35. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/content/les/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 15.07.2013, p. 87–96.
36. Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. 2012 May; 61 (5): 646–664.
37. Саблин О. А. и соавт. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний // Консилиум Медикум. 2011, № 2, с. 34–38.
38. Дехнич Н. Н., Костякова Е. А., Пушин А. А., Алимов А. В., Иванчик Н. В., Козлов Р. С. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // РЖГТК. 2011. Т. 21. № 2. С. 37–42.
39. Бокарев А. А., Перфилова К. М. и др. Устойчивость *Helicobacter pylori* к макролидам у больных с *H. pylori*-позитивной гастродуоденальной патологией. Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29–31 марта 2010 г.
40. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Шакалите Ю. Д. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол. 2012. № 5, приложение № 40, с. 36.
41. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шентулин А. А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // РЖГТК. 2012. № 1. С. 87–89.
42. Williams J. D. Evaluation of the safety of macrolides // International Journal of Antimicrobial Agents. 2001, 18, S77–S81.
43. Serranti D. Antibiotic induced liver injury: what about children? // Journal of Chemotherapy. 2013. Vol. 25 (5); p. 255–272.
44. Синопальников А. И., Андреева И. В., Стецюк О. У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ // Клиническая медицина. 2012; № 3: 23–30.
45. Guoet D. A. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review // Pharmazie. 2010; 65 (9): 631–640.
46. Simko J. et al. Proarrhythmic Potential of Antimicrobial Agents // Infection. 2008; 36: 194–206.

Препараты магния в кардиологической практике

Т. Е. Морозова¹, доктор медицинских наук, профессор

О. С. Дурнецова

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

Резюме. Оптимизация фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы является важным направлением современной медицины. Для решения поставленных задач имеется широкий выбор лекарственных средств, однако необходимость индивидуального подхода к терапии больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы требует поиска новых решений. В помощь врачу приходят лекарственные препараты, влияющие на минеральный обмен, способные ликвидировать дефицит важных элементов, принимающих участие в большинстве биохимических реакций, поддержании нормального функционирования организма.

Ключевые слова: гипомagneмия, кардиопротекция, молекулярные механизмы, оротат магния, фармакологическое действие, профилактика, макронутриенты.

Abstract. Optimizing pharmacotherapy of the cardiovascular diseases is an important area of modern medicine. Problem solving is possible thanks to a wide selection of drugs, but the requirement for individual selection of patients' therapy leads to the search for new solutions. Mineral metabolism modulating drugs able to eliminate the deficit important elements involved in most biochemical reactions, maintaining the normal functioning of the body come to help doctors.

Keywords: hypomagnesemia, cardioprotection, molecular mechanisms, magnesium orotate, pharmacological action, prevention, macronutrients.

Несмотря на достижения современной медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в Российской Федерации, как и во всем мире, остаются одними из самых распространенных заболеваний, с которыми приходится сталкиваться практическим врачам. В первую очередь это, конечно, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Именно эти заболевания являются основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Это делает чрезвычайно важной проблему оптимизации фармакотерапии с целью снижения сердечно-сосудистого риска, а поиск индивидуального подхода к ведению больных с различными ССЗ и дифференцированный выбор лекарственных средств остается актуальной проблемой для практического врача. Сегодня в арсенале врача имеется широкий выбор эффективных фармакологических средств для лечения различных ССЗ, которые следует назначать, следуя соответствующим российским и между-

народным рекомендациям, основанным на большой доказательной базе.

В последние годы перспективным является использование препаратов, воздействующих на баланс микро- и макроэлементов (натрий, калий, кальций, магний, хлор, фосфор, сера и пр.), которые необходимы для нормального функционирования и работоспособности организма и которые человеческий организм не способен синтезировать самостоятельно. Поддержание нормального уровня этих элементов возможно только в том случае, если с пищей поступает адекватное затратам их количество. Оптимально сбалансированный рацион способствует поддержанию нормального уровня макро- и микроэлементов. Но это лишь идеальные условия, редко выполнимые в условиях современной жизни.

Одним из самых распространенных видов минеральной недостаточности во многих странах является дефицит магния, который занимает одно из ведущих мест в патологиях человека, вызванных нарушениями минерального обмена (марганца, йода, цинка, меди, кальция), и, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, регистрируется как отдельное заболевание — E 61.2 [2, 3].

Данные ряда наблюдений свидетельствуют, что от 25% до 40% взрослого населения имеют дефицит этого важного макроэлемента.

С учетом распространенности дефицита магния ожидаемо, что у большого числа пациентов с заболеваниями ССЗ будет наблюдаться дефицит магния различной степени выраженности.

Механизм действия магния

Одним из важных для организма макроэлементов является магний. С точки зрения биологической функции магний является кофактором и активатором ряда ферментов — энзимы, щелочной фосфатазы, карбоксиллазы, гексокиназы. Еще одна роль ионов магния — стабилизирующая. Ионы магния стабилизируют молекулы субстрата — нейтрализуют отрицательный заряд субстрата, активного центра фермента, способствуют поддержанию третичной и четвертичной структур белковой молекулы фермента, облегчают присоединение субстрата к ферменту и тем самым облегчают протекание химической реакции, комплекс магний — АТФ, стабилизируя молекулу АТФ, способствуя ее присоединению и «правильной» ориентации в активном центре фермента, ослабляя фосфоэфир-

¹ Контактная информация:
klinfarma@mail.ru

ную связь и облегчая перенос фосфата на глюкозу. В ряде случаев ион магния может помогать присоединению кофермента, способствуя активации металло-энзимов.

Магний способствует устойчивости структуры клетки в процессе роста, принимает участие в процессе регенерации клеток организма.

Получены данные, подтверждающие незаменимую роль магния в усвоении витаминов В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и витамина С [4, 5].

Установлено участие магния в фосфорном и углеводном обмене, в синтезе белка, в передаче нервно-мышечного импульса [4].

Магний участвует в поддержании электрического потенциала мембран, способствует проникновению через них ионов кальция, натрия, калия, принимает участие в передаче нервных импульсов. Он регулирует прохождение сигнала торможения от центральных отделов нервной системы до периферической нервной системы. При недостатке магния нервная система остается в состоянии перевозбуждения и, как следствие, наблюдается хронический стресс. В свою очередь магний называют антистрессовым элементом.

Магний может воздействовать на уровень кальция, оказывая влияние на гормоны, которые управляют усвоением и обменом кальция. В регуляции тонуса сосудов ионы магния и кальция действуют как антагонисты: кальций играет ведущую роль в сокращениях гладких мышц кровеносных сосудов, магний же, напротив, в их расширении, способствует выведению избыточного холестерина, усвоению кальция и фосфора.

Магний способен повышать секрецию инсулина и улучшать его проникновение в клетки. Он также необходим для выработки мозговых нейропептидов, стимулирует перистальтику кишечника, способствует отделению желчи, участвует в производстве катехоламинов.

Недостаток магния в организме

Поскольку магний занимает 4-е место по содержанию в организме, естественно, что при хроническом недостатке магния возникают функциональные нарушения во многих органах и тканях.

Дефицит магния может быть вызван изменением его распределения между сывороткой крови и клетками, уменьшением поступления с пищей или чрезмерной потерей. В отличие от первичного дефицита магния, связанного с конституциональными особенностями человека, вторичный дефицит магния

связан с условиями жизни или заболеваниями.

Условия жизни, обуславливающие дефицит магния:

- недостаточное поступление с продуктами питания (алиментарный дефицит), внутривенное лечебное питание;
- гипокалорийное питание, несбалансированное питание (избыточный уровень липидов, кальция, фосфатов);
- стресс, напряженная физическая работа;
- гиподинамия;
- воздействие высоких температур;
- повышенное расходование магния в период беременности, интенсивного роста, выздоровления, при чрезмерной потливости, при чрезмерных физических нагрузках, при хроническом алкоголизме;
- гормональная контрацепция.

Дефицит магния, связанный с заболеваниями и их терапией:

- нарушение всасывания макроэлемента в кишечнике (заболевание тонкой кишки, уменьшение всасывающей поверхности кишки после оперативного вмешательства или в процессе радиотерапии, стеаторея, дисбактериоз в толстой кишке); нарушение выработки инсулина;
- нефротический синдром;
- гиперкортицизм;
- гиперкатехоламинемия;
- гипертальдостеронизм;
- гипертиреоз;
- артериальная гипертензия;
- инфаркт миокарда;
- ожирение;
- диуретическая, цитостатическая терапия;
- продолжительный прием антибиотиков (гентамицин), диуретиков, противоопухолевых и иных медикаментозных средств;
- отравление некоторыми веществами (алюминий, свинец, кобальт, марганец, кадмий, бериллий, никель).

Физиологические эффекты магния

В силу сочетания таких свойств, присущих этому элементу, физиологические эффекты магния весьма разнообразны и проявляются в том, что он благотворно влияет на рост костей; способствует замедлению сердечного ритма, снижает повышенное артериальное давление; способствует бронходилатации; используется как профилактическое средство при мышечных и суставных болях, синдроме хронической усталости, мигрени и пр.

Чрезвычайно важными представляются эффекты влияния магния на сердечно-сосудистую систему:

- гипотензивный эффект — оказывает гипотензивный эффект за счет отрицательного хроно- и инотропного эффектов, снижения тонуса сосудов, угнетения передачи в вегетативных ганглиях, угнетения вазомоторного центра;
- антиишемический эффект — обусловлен восстановлением эндотелийзависимой вазодилатации, нормализации показателей липидного спектра, улучшением реологических свойств крови, уменьшением агрегационной активности тромбоцитов, депрессорного влияния на инотропную функцию сердца [6–8];
- антиаритмический эффект — магний оказывает мембранстабилизирующее действие, депрессорное влияние на возбудимость и проводимость клетки [9]. Истощение запасов магния вызывает выраженное неблагоприятное воздействие на миокард [10]. Нарушение содержания ионов калия и магния и их соотношения является существенным фактором риска развития аритмий. В Фрамингемском исследовании экстрасистолы выявлены у 5,5% участников исследования (n = 3327, средний возраст 44 года). При этом длительная гипомagneмия коррелирует с высокой частотой возникновения желудочковых экстрасистол, тахикардии, фибрилляции желудочков (p = 0,01). Эта закономерность оставалась значимой даже после учета поправок на массу левого желудочка, в том числе и у добровольцев без клинически выраженного заболевания [11]. В исследовании PROMISE Study была выявлена большая частота желудочковой экстрасистол и высокая летальность в группе пациентов с гипомagneмией в сравнении с группами, в которых отмечалась нормо- и гипермагнемия [12];
- влияние на соединительную ткань — магний влияет на метаболизм коллагена, уменьшая выраженность диспластических изменений соединительной ткани [13, 14].

В последние годы среди возможных патогенетических механизмов формирования пролапса митрального клапана некоторые исследователи указывают на хронический дефицит ионов магния, который приводит к нарушению формирования соединительнотканых структур опорно-трофического каркаса сердца, что обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена, нарушение его синтеза и биodeградации [15].

Ионы магния имеют большое значение для нормального функционирования соединительной ткани. В ряде экспериментов на животных было показано, что дефицит магния приводит к повышению активности коллагеназ, в частности, матриксных металлопротеиназ, при этом происходило нарушение метаболизма структурных компонентов внеклеточного матрикса, прежде всего коллагена. Наряду с увеличением активности металлопротеиназ, при дефиците магния снижается ферментативная активность транскламиназ и лизилоксидаз, участвующих в формировании поперечных сшивок, в результате чего снижается механическая прочность коллагеновых волокон [15–17].

Симптомы недостатка магния

Признаки магниевых дефицита неспецифичны. Клинически дефицит магния может проявляться в виде эндокринно-обменных, психических и неврологических нарушений, в виде нарушений со стороны различных органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой, опорно-двигательного аппарата.

Основные жалобы, предъявляемые пациентами: парестезии в виде нарушения чувствительности, ощущения онемения, покалывания, зуда, ползания мурашек и т. д., судороги в мышцах, повышенная нервно-мышечная возбудимость, быстрая утомляемость, внезапные головокружения, сопровождаемые потерей равновесия, раздражительность, бессонница, кошмары, тяжелое пробуждение, ухудшение концентрации внимания, утрата аппетита, запоры, тошнота, диарея, рвота, повышение артериального давления, аритмии, стенокардия, ангиоспазмы, атрофические кожные проявления в виде выпадения волос, повышенной ломкости ногтей.

При обследованиях могут быть обнаружены признаки нарушения работы надпочечников, развития сахарного диабета, мочекаменной и желчнокаменной болезни, иммунодефицитные состояния. У таких пациентов повышена вероятность развития опухолевых заболеваний.

Поскольку обмен магния и кальция тесно связаны между собой, при дефиците магния снижается и уровень кальция, развивается остеопороз. Этому способствует и нарушение функции паращитовидной железы.

Сердечно-сосудистая система также реагирует на дефицит магния: у пациентов отмечается ускорение прогрессирования атеросклероза, тахикардия, аритмии, пролапс митрального клапана, уменьшение электрической стабильности миокарда, характеризующееся увеличением дисперсии и/или длительности интервала QT. У таких пациентов отмечено увеличение смертности от ИБС.

Существует мнение, что случаи раннего инфаркта миокарда среди людей в 30–40-летнем возрасте связаны со сниженным содержанием магния в сердечной мышце.

Клинический опыт применения препаратов магния в кардиологии

Очевидно, что дефицит магния при заболеваниях сердечно-сосудистой системы не может быть восполнен только за счет изменения пищевого рациона, необходимо использование препаратов магния.

Препараты неорганического магния, такие как магния сульфат, обладают крайне низкой биодоступностью магния и оказывают ряд выраженных побочных эффектов [4, 18].

Для компенсации дефицита магния необходимо использовать его пре-

параты, характеризующиеся высокой биодоступностью, — органические препараты магния [19].

Одним из таких препаратов является Магнерот — соль магния и оротовой кислоты. Оротовая кислота — один из продуктов биосинтеза пиримидинов. В организме человека оротовая кислота синтезируется в печени из аспартата и карбамоилфосфата при условии физиологического состояния гепатоцитов. Соли оротовой кислоты используются в качестве переносчика минералов, так как оротовая кислота повышает направленный транспорт в миоциты скелетных мышц и кардиомиоциты, а также имеет ряд дополнительных преимуществ по сравнению с неорганическими солями.

К настоящему времени накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности магния оротата при различных состояниях, сопровождающихся дефицитом магния, в том числе у больных, подвергшихся коронарной хирургии [3, 7, 20–24].

Наибольший опыт по применению оротата магния имеется у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) в качестве патогенетической терапии. Длительное, на протяжении 15 лет, наблюдение за пациентами, которые 2 раза в год 3-месячными курсами принимали препарат в дозе 1500 мг/сут, показало, что это приводит к улучшению клинического состояния и сопровождается снижением частоты сердечных сокращений, количества эпизодов тахикардии, продолжительности интервала QTc, частоты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолы [25]. Применение оротата магния у пациентов с пролапсом митрального клапана также улучшает показатели качества

Открыта досрочная подписка
на второе полугодие 2014 г.
на журнал «Лечащий Врач»
во всех почтовых отделениях
по ценам 2013 г.

Реклама 16+

Лечащий Врач

подписной индекс

99479

в каталоге
«Почта России»



жизни и показатели эхокардиографии (уменьшение глубины пролабирования митрального клапана, уменьшение степени митральной регургитации) [26]. Эти эффекты реализуются за счет того, что препарат вызывает изменения архитектоники рыхлой волокнистой соединительной ткани, проявляющиеся в упорядоченности взаиморасположения волокон, увеличении содержания аморфного вещества рыхлой волокнистой соединительной ткани, участвующего в метаболических процессах миокарда, улучшении диффузионной способности и архитектоники соединительной ткани, определяющей улучшение эластичности и растяжимости [27].

Антиишемический эффект магния проявляется за счет положительного влияния на эндотелийзависимую вазодилатацию [6], а также нормализации метаболизма в ишемизированных тканях, депрессорного влияния на инотропную функцию сердца [8]. Эти же эффекты объясняют и положительную динамику у пациентов с тяжелой ХСН при включении препарата магния в комплексную терапию [7].

Эффективен препарат и в профилактике суправентрикулярных тахикардий при оперативных вмешательствах у пациентов с сочетанной кардиальной и урологической патологией. В случае назначения препарата до оперативного вмешательства на 16% снижается вероятность возникновения аритмии [9].

Важным положительным аспектом препаратов магния в кардиологической практике является также то, что их можно применять для коррекции и профилактики гиперкалиемии, связанной с длительными курсами калий-сберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, а также связанной с наличием метаболического синдрома. На фоне применения оротата магния улучшается самочувствие больных и нормализуются лабораторные показатели [28].

Таким образом, дефицит магния — один из самых распространенных видов минеральной недостаточности, встречается у 25–40% взрослого населения. Данные литературы и более чем 20-летний опыт клинического применения препаратов магния свидетельствуют об их хорошей эффективности и высоком профиле безопасности у пациентов с различной кардиологической патологией. ■

Литература

1. Ezzati M., Lopez A., Rodgers A., Vander Hoorn S., Murray C. J. L. eds. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva: World Health Organization; 2004.
2. Bourre J. M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients // J. Nutr. Health Aging. 2006; 10 (5): 377–385.
3. Classen H. G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence // Rom. J. Intern. Med. 2004; 42 (3): 491–501.
4. Громова О. А. Магний и пиридоксин. Основы знаний. М.: ПротоТип, 2006. 234 с.
5. Торшин И. Ю., Громова О. А., Гусев Е. И. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина // Журнал неврологии и психиатрии. 2009, № 11, с. 107–111.
6. Кириченко А. А., Флегентова О. Н., Новичкова Ю. Н., Виноградова И. В., Рязанцев А. А., Юрченко К. В. Влияние терапии препаратом магнерот на кардиалгии у женщин в постменопаузе // Лечащий Врач. 2005. № 5. С. 76–77.
7. Stepura O. B., Martynow A. I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) // Int J Cardiol. 2009, May 1; 134 (1): 145–147.
8. Ежов А. В., Пименов Л. Т., Замостянов М. В. Клиническая эффективность магнерота в лечении стабильной стенокардии напряжения в сочетании с артериальной гипертензией у лиц пожилого возраста // Рос. мед. вести. 2001. № 1. С. 71–74.
9. Давыдова С., Яровой С. Препараты магния в лечении и профилактике суправентрикулярных тахикардий у больных урологического профиля // Врач. 2011. № 9. С. 44–49.
10. Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M. et al. Protective role of magnesium in the cardiovascular diseases: A review // Mol Cell Biochem. 2002; 238: 163–179.
11. Tsuji H., Venditti F. J. Jr., Evans J. C. et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) // Am J Cardiol. 1994; 74: 232–235.
12. Eichhorn E. J., Tandon P. K., Dibianco R. et al. The Study Group Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure: The Promise Study // J Am Coll Cardiol. 1993; 21 (3): 634–640.
13. Либова Л. Т., Добрынина В. А., Каленик С. А., Бровкина Е. Г. Применение препарата МАГНЕРОТ® при пролапсе митрального клапана и гипертонической болезни I степени // Новая медицина тысячелетия. 2011. № 4. С. 3–4.
14. Мартынов А. И., Акатова Е. В., Николин О. П. Клиническая эффективность оротата магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 8: 8–12.
15. Baker P., Bansal G., Boudoulas H. et al. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathologic alterations // Hum Pathology. 1998; 19 (5): 507–512.
16. Kitlinski M., Konduracka E., Piwowarska. Evaluation of magnesium cation levels in serum of patients with mitral valve prolapse syndrome // Folia Med Cracov. 2000; 41 (3–4): 17–24.
17. Disse S., Abergei E., Derrebi A. et al. Mapping of the first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16 p11.2–p12.1 // Am J Hum Genet. 1999; 65 (5): 1242–1251.
18. Лазебник Л. Б., Дроздова С. Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии // Кардиология. 1997; 5: 103–104.
19. Tokimasa T., Akasu T. Cyclic AMP regulates an inward rectifying sodium/potassium current in dissociated bull-frog sympathetic neurones // J Physiol. 1990; 420: 409–429.
20. Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolaemia in rabbits // Arzneimittelforschung. 1995. Vol. 45. № 8. P. 836–884.
21. Geiss K. R., Stergiou N., Neuenfeld H. U., Jester H. G. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease // Cardiovasc Drugs Ther. 1998; 12: 153–156.
22. Ezhov A. V., Pimenov L. T. Effect of adjuvant magnesium therapy on the quality of life and emotional status of elderly patients with stable angina // Adv Gerontol. 2002; 10: 95–98.
23. Salerno C., Crifo C. Diagnostic value of urinary orotic acid levels: applicable separation methods // J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci. 2002; 781: 57–71.
24. Motyl T., Krzeminski J., Podgurniak M. et al. Variability of orotic acid concentration in cow's milk // Endocr Regul. 1991; 25: 79–82.
25. Акатова Е. В., Мартынов А. И., Николин О. П. Результаты длительной терапии оротатом магния пациентов с пролапсом митрального клапана // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 3: 30–35.
26. Акатова Е. В., Мартынов А. И. 15-летний опыт применения магния у больных ПМК // Кардиология. 2011.
27. Автандилов А. Г., Дзеранова К. М., Боровая Т. Г., Диденко Л. В. Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана. Клинико-морфологическое исследование // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (4): 390–397.
28. Лиманова О. А., Федотова Л. Э., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Громова О. А. Ведение пациентов с гиперкалиемическими состояниями (случаи из практики) // Земский Врач. 2013; 4 (21), 24–32.



Сделано в Германии

- ✓ Комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, стенокардии, хронической сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния
- ✓ Спастические состояния – боли и спазмы мышц (в том числе ангиоспазм)
- ✓ Атеросклероз, артрит, нарушение липидного обмена

* Инструкция. Показания к применению.



Клиническая эффективность и фармакоэкономическое обоснование применения эторикоксиба в лечении суставного синдрома у больных гонартрозом

Л. Е. Сивордова¹, кандидат медицинских наук

Ю. В. Полякова

Е. С. Симакова, кандидат медицинских наук

Б. В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ КуЭР РАМН, Волгоград

Резюме. Изучена клиническая эффективность эторикоксиба. Оценивалось влияние препарата на активность воспалительного процесса и показатели иммунного статуса больных остеоартрозом коленных суставов по сравнению с другими широко применяемыми нестероидными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, эторикоксиб, диклофенак натрия, мелоксикам, целекоксиб, нестероидные противовоспалительные препараты, болевой синдром, фармакоэкономический анализ.

Abstract. Our purpose was to research clinical efficiency of etoricoxib, its influence on activity of inflammatory process, parameters of immunity in gonarthrosis in comparison with others widely used non steroidal anti inflammatory drugs.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, etoricoxib, diclofenac of a sodium, meloxicam, celecoxib, non steroidal antiinflammatory drugs, pain, pharmaco-economic analysis.

В последние годы наблюдается значительное увеличение частоты ревматических заболеваний как в России, так и за рубежом. За период с 2009 по 2010 годы заболеваемость болезнями костно-суставной системы увеличилась с 13,356 до 13,653 на 100 000 взрослого населения [1, 2]. Несмотря на то, что ревматические заболевания включают более восьмидесяти болезней и синдромов, медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в первую очередь связана с остеоартрозом (ОА) [3]. Симптомы остеоартроза наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара [4], рентгенологические признаки обнаруживаются значительно чаще, чем клинические, но частота и тех и других нарастает с возрастом [5, 6]. Неутешительная статистика свидетельствует о том, что в России 40% людей старше 70 лет страдают деформирующим остеоартрозом, а 25% из них не могут переносить ежедневные физические нагрузки, 80% из их числа постоянно испытывают сильные боли, существенно ухудшающие качество жизни [7]. У лиц с диагнозом ОА коленного сустава примерно в два раза увеличивается длительность временной нетрудоспособности и примерно на 40–50% выше риск стойкой нетрудоспособности по сравнению с населением в целом [8]. Около 2% всех дней нетрудоспособности связаны с ОА коленного сустава [9].

Широкий выбор нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) предоставляет лечащему врачу прекрасную возможность индивидуального подбора лекарства, исходя из особенностей пациента и клинической ситуации. НПВП, широко применяемые при ревматических заболеваниях, различаются по выраженности противовоспалительной и анальгетической активности, по способу введения препаратов в организм, а также по спектру нежелательных реакций и селективности по отношению к циклооксигеназе (ЦОГ) [10]. Идеальный НПВП должен обладать, наряду с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием, хорошей переносимостью как при краткосрочном, так и при длительном применении [11]. Селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб (Аркоксиа®) имеет высокую противо-

воспалительную и анальгетическую активность и 100-процентную биодоступность при пероральном приеме, что позволяет значительно сократить количество нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и существенно расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями.

Целью настоящего исследования было изучить клиническую эффективность Аркоксиа®, его влияние на активность воспалительного процесса, интенсивность болевого синдрома и фармакоэкономическую обоснованность его применения при остеоартрозе по сравнению с другими широко применяемыми НПВП: диклофенаком натрия, мелоксикамом, целекоксибом.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: открытое рандомизированное проспективное исследование.

Обследовано 100 больных гонартрозом (в соответствии с критериями, рекомендованными национальным руководством [12]) II–III стадии по шкале Келлгрена–Лоуренса с выраженным болевым синдромом, наблюдавшихся амбулаторно в течение 4 недель в ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН. Из них 70 женщин и 30 мужчин в возрасте от 18 до 74 лет, средний возраст больных составлял $56,63 \pm 8,75$ года. Распределение по полу и возрасту представлено на рис 1.

Все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, обследовались как минимум дважды — при обращении, а также по окончании курса лечения. Всем больным проводили полное клинико-лабораторное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, физикальное, лабораторное и инструментальное исследование.

Эффективность проводимой терапии оценивалась с помощью объективных и субъективных критериев. В соответствии с рекомендациями [12], у каждого пациента до и после лечения определялся индекс WOMAC, оценивалась выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), учитывалась субъективная оценка выраженности заболевания по 100-бальной шкале, а также качества

¹ Контактная информация: seeword@mail.ru

Таблица 1

Сравнительная оценка эффективности и переносимость НПВП ($M \pm m$)

Показатель	I группа эторикоксиб, n = 40	II группа диклофенак, n = 20	III группа мелоксикам, n = 20	IV группа целекоксиб, n = 20
Субъективная оценка выраженности заболевания врачом	51,02 ± 17,37	49,08 ± 16,35	49,71 ± 16,81	50,12 ± 18,11
Субъективная оценка выраженности заболевания пациентом	63,51 ± 19,28	60,12 ± 16,31	61,39 ± 18,27	62,82 ± 17,31
Время купирования острого болевого синдрома	1,03 ± 0,14	3,4 ± 0,48*	4,2 ± 0,49*	3,9 ± 0,61*
Частота побочных эффектов (%)	2 (5%)	4 (20%)	3 (15%)	3 (15%)
Частота отмены препарата	1 (2,5%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (10%)

Примечание. * достоверные различия с I группой; n — число пациентов.

Таблица 2

Фармакоэкономический анализ схем терапии суставного синдрома при остеоартрозе

Схемы терапии	Стоимость схемы*	Уменьшение болевого синдрома		Лекарственное средство (фирма, доза, стоимость)
		% больных	СЕА, руб**	
Эторикоксиб 60 мг/сут	680 руб	95%	714 руб	Аркоксиа (MSD) 60 мг № 28, 680 руб
Диклофенак 150 мг/сут + Омепразол 20 мг/сут	1596,4 руб	80 %	1915,68 руб	Вольтарен («Новартис») 50 мг № 20, 347 руб Омепразол («Гедеон Рихтер») 20 мг № 28, 139 руб
Мелоксикам 15 мг/сут + Омепразол 20 мг/сут	952,4	80%	1142,88 руб	Мовалис («Берингер Ингельхайм») 15 мг № 20, 581 руб Омепразол («Гедеон Рихтер») 20 мг № 28, 139 руб
Целекоксиб 200 мг/сут	881,07	90%	969,17 руб	Целебрекс («Пфайзер») 200 мг, № 30, 944 руб.

* расчет стоимости схемы терапии на 4 недели (время приема НПВП).

** цены в рублях ООО «Волгофарм» г. Волгоград на 20 декабря 2013 года.

жизни врачом и пациентом. Комплекс лабораторных тестов включал общий анализ крови и мочи, С-реактивный протеин, «печеночные» пробы (общий билирубин, активность аминотрансфераз, тимоловая проба), щелочную фосфатазу.

При осмотре пациента регистрировались любые побочные явления (характер, выраженность, тяжесть). Эффективность и переносимость оценивались по числу и выраженности побочных эффектов, количеству больных, выбывших в связи с ними из исследования, а также по оценке переносимости препарата исследователем и пациентом.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета Statistica 8.0.

Результаты и их обсуждение

Для изучения клинической эффективности НПВП в терапии гонартроза больные были разделены на 4 группы. Пациенты I группы (n = 40) получали эторикоксиб (Аркоксиа®) в дозе 60 мг/сутки. Больные II группы (n = 20) получали диклофенак натрия (Вольтарен®) в дозе 150 мг/сут + Омепразол (Омепразол-Рихтер®) 20 мг/сут, III группы (n = 20) — мелоксикам (Мовалис®) в дозе 15 мг/сут + Омепразол (Омепразол-Рихтер®) 20 мг/сут (n = 20), IV — целекоксиб (Целебрекс®) (n = 20) в дозе 200 мг/сут. Больные наблюдались в течение 4 недель, длительность терапии зависела от индивидуальной клинической ситуации, непрерывный прием препаратов составлял от 10–15 дней до 4 недель. Группы обследованных пациентов достоверно не отличались друг от друга по интенсивности суставного синдрома, характеру течения, степени нарушения функции сустава (ФНС), активности, рентгенологической стадии заболевания ($p > 0,05$).

В ходе исследования было изучено влияние НПВП на степень выраженности суставного синдрома. Данные приведены в табл. 1. Из таблицы видно, что все назначаемые препараты вызывали достоверное снижение индекса WOMAC, выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), выраженности заболевания, а также статистически значимое повышение качества жизни, как по оценке пациентов, так и по оценке врачей.

При изучении сравнительной эффективности изучаемых препаратов были получены следующие результаты. Во всех четырех группах и врач, и больной чаще оценивали эффект от проводимой терапии как хороший и очень хороший. Наиболее высокую субъективную оценку получил этори-

коксиб, однако различия с другими группами были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Однако при применении Аркоксиа® наблюдалось достоверно более быстрое купирование острого суставного синдрома по сравнению с другими препаратами (рис. 2), что определяется его высокой биодоступностью при пероральном приеме (около 100%) и скоростью достижения максимальной концентрации (С_{max}) в плазме крови (через 1 ч после приема). Этот показатель у диклофенака натрия — от 2 до 6 ч, мелоксикама от 5 до 6 ч, целекоксиба — от 2 до 3 ч. Кроме того, длительный период полувыведения эторикоксиба обеспечивает его фармакологическое действие в течение 24 ч и позволяет его применять 1 раз в сутки, что определяло высокую комплаентность пациентов в нашем исследовании.

Известно, что эторикоксиб имеет выраженную ЦОГ-2-селективность и не влияет на синтез гастропротектора простагландина E₂, что объясняет его низкую гастротоксичность. Благодаря этому, в отличие от других НПВП, препарат может приниматься вне зависимости от приема пищи. В нашем исследовании при оценке переносимости нестероидных проти-

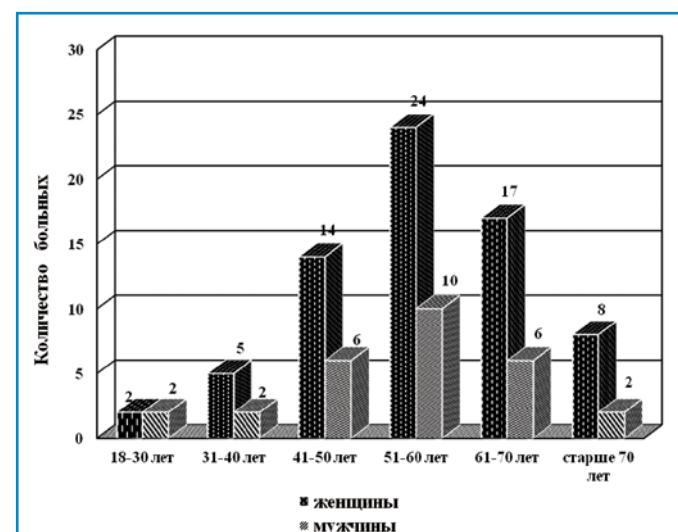


Рис. 1. Распределение больных остеоартрозом по возрасту и полу

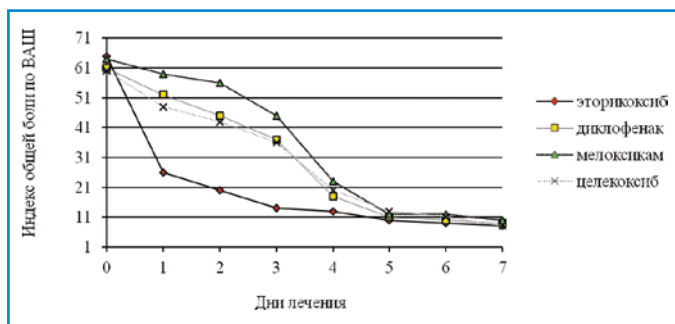


Рис. 2. Динамика болевого синдрома на фоне лечения НПВП

воспалительных средств в терапии гонартроза были получены следующие результаты. Нежелательные реакции наблюдались во всех группах, но их выраженность и интенсивность отличались. У 2 из 40 больных (5% случаев), получавших эторикоксиб, имели место умеренные подъемы артериального давления, у одного препарат отменен (2,5%). У 3 пациентов (15%), получавших Мовалис, отмечались головная боль, тошнота, у одного препарат отменен (5%). На фоне приема диклофенака натрия у 3 из 20 пациентов (15% случаев) имели место умеренные диспепсические расстройства, у одного (5%) выраженные боли в животе, тошнота, диспепсия, в связи с чем препарат был отменен. У 3 пациентов (15% случаев) на фоне приема целекоксиба наблюдались периферические отеки, сердцебиение, у двух больных потребовавшие отмены препарата.

В нашем исследовании был проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения традиционных НПВП или комбинации НПВП с ингибитором протонной помпы у пациентов с ОА коленных суставов. В качестве метода оценки экономической эффективности проводимой терапии был выбран анализ «затраты/эффективность». Для анализа использовались прямые медицинские затраты, а именно стоимость курсовой терапии. Стоимость лекарственной терапии рассчитывали в рублях по официальным тарифам, действующим в России, и ценам на лекарственные препараты, взятым в аптечной базе данных по г. Волгограду на декабрь 2013 г. Прямые немедицинские и косвенные затраты в расчет не принимались, так как были практически одинаковыми, поскольку каждому из пациентов выполнялись лабораторно-диагностические исследования по одной и той же схеме. По этой причине различия в прямых затратах выражались лишь в размере средств, затраченных на необходимое количество лекарственных препаратов на курс терапии. Расчеты производились по формуле:

$$CEA = (DC+IC)/Ef,$$

где CEA — соотношение «затраты/эффективность» — показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, IC (indirect cost) — косвенные затраты, DC (direct cost) — прямые затраты, Ef (effectiveness) — эффективность лечения. В качестве критерия эффективности оценивали количество больных с уменьшением и/или купированием болевого синдрома. Более приемлемой с экономической точки зрения считалась схема терапии, которая характеризовалась меньшими затратами на единицу эффективности. Расчет стоимости схемы лечения проводили за период наблюдения. Данные представлены в табл. 2.

Результаты расчета показали, что все изученные схемы достаточно эффективно уменьшают и/или купируют болевой синдром (эффективность терапии была не менее 80%). Максимальный процент эффективности терапии наблюдался на фоне приема эторикоксиба и целекоксиба (95–90%). Лучшими показателями по фармакоэкономической эффективности по этому критерию оказалась терапия, применявшаяся в первой группе, т.е. с экономической точки зрения назначение эторикоксиба для уменьшения болевого синдрома при ОА наиболее оправдано.

Таким образом, селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб обладает быстрым и выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, позволяет значительно сократить количество нежелательных побочных

явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и существенно расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным ОА. Фармакоэкономический анализ разных схем лечения показал, что благодаря снижению частоты явлений со стороны желудочно-кишечного тракта Аркоксия® обеспечивает уменьшение затрат и является экономически эффективным терапевтическим вариантом лечения ОА коленных суставов.

Выводы

Селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб (Аркоксия®) является современным оригинальным препаратом на российском фармакологическом рынке из группы НПВП, применяемых для лечения остеоартроза, обладающим высокой противовоспалительной и анальгетической активностью, позитивным влиянием на лабораторные признаки воспаления и 100-процентной биодоступностью при пероральном приеме.

По скорости развития анальгетического эффекта эторикоксиб обладает более быстрым (30 минут) и длительно сохраняющимся (24 ч) действием по сравнению с другими противовоспалительными препаратами.

Частота побочных эффектов при применении Аркоксия® достоверно не отличается от других НПВП. Нежелательные реакции, развивающиеся на фоне Аркоксия®, резко выражены и в большинстве случаев не требуют отмены препарата.

Однократный прием Аркоксия® в сутки, высокая эффективность и низкая частота побочных эффектов определяют высокую приверженность лечению пациентов.

Применение эторикоксиба обеспечивает уменьшение затрат, благодаря снижению частоты явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, и является наиболее экономически обоснованным терапевтическим вариантом лечения гонартроза. ■

Литература

1. Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; vol. 18. № 1: 24–33.
2. Бадюкин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения. Интервью «Ревматология» // *Русский медицинский журнал*. 2012; № 7: 376.
3. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания. (Обзор литературы) // *Научно-практическая ревматология*. 2011; № 1: 50–57.
4. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Частота болей в области суставов на территории России // *Боль*. 2009; № 4 (25): 18–22.
5. Akhverdyan Y.R., Zavadovsky B.V., Seewordova L.E., Polyakova Y.V., Simakova E.S., Zborovskaya I.A., Kononov V.E. Adipokines as new laboratory markers in osteoarthritis // *Annals Rheumatic Diseases*. 2013; 72 (Suppl 3): 702.
6. Hubertsson J., Petersson I.F., Thorstensson C.A., Englund M. Risk of sick leave and disability pension in working-age women and men with knee osteoarthritis // *Annals Rheumatic Diseases*. 2013; vol. 72: 401–405.
7. Симак Е.С., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Зборовский А.Б., Заводовский Б.В. Клинико-патогенетическое значение дислипидемии в развитии остеоартроза // *Современные проблемы науки и образования*. 2013; № 2. URL: <http://www.science-education.ru/> 108-88-51.
8. Ревматология. Национальное руководство под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2008: 737.
9. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *Русский медицинский журнал*. 2006; т. 14. № 25: 1769–1777.
10. Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Опыт лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов (обзор литературы) // *Доктор.Ру*. 2011. № 7: 49–52.
11. Алексеева Л.И. Новые направления терапии остеоартроза // *Фарматека*. 2003; № 5: 20–24.
12. Грехов Р.А., Александров А.В., Алехина И.Ю., Зборовский А.Б. Использование показателей качества жизни при восстановительной терапии воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний // *Терапевтический архив*. 2009; № 12: 51–54.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки скорости эффекта^{1,2,a}

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов**



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острая боль после стоматологических операций	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

на правах рекламы

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^aПрепарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®
(эторикоксиб, MSD)

^aВ рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдающих болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более 111 моляров, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n=75), 120 мг (n=76), 180 мг (n=74) и 240 мг (n=76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n=48) или плацебо (n=49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-009511/08 от 28.11.2008. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом, терапия умеренной и выраженной острой боли после стоматологических операций. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; острая боль после стоматологических операций: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острая боль после стоматологических операций: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день, не более 8 дней. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая доза в остром периоде составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст., при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идеа, Инк.», Швейцария

Литература:

1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004;26(5):667-679.
2. С изменениями из Friesen RW. Bioorg Med Chem Lett. 1998; 8(19):2777-2782; Riendeau D, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296(2):558-566; Agrawal NGB, et al. J Clin Pharmacol. 2003;43(3):268-276.



ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1

Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами,

отличными от описанных в инструкции по применению.

MUSC-1015771-0055, 02.2014

Оценка нутритивного статуса у больных с атопическим дерматитом на фоне применения диетотерапии

С. Н. Денисова*¹, доктор медицинских наук, профессор

М. Ю. Белицкая**, кандидат медицинских наук

Т. Б. Сенцова***, доктор медицинских наук, профессор

Л. И. Ильенко*, доктор медицинских наук, профессор

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

** МБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва

*** ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва

Резюме. Проведено сравнительное изучение обеспеченности белком детей с атопическим дерматитом, на разных видах вскармливания. У больных, получавших лечебные продукты, наблюдалась положительная динамика показателей альбумина и преальбумина в сыворотке крови на фоне проводимой диетотерапии.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, преальбумин, питание.

Abstract. The aim of the work was a comparative evaluation of protein's intake in children with atopic dermatitis in different types of feeding. Blood analysis in patients who took curative products revealed that the values of albumin and prealbumine in comparison with its level before treatment rose.

Keywords: infants, atopic dermatitis, prealbumine, nutrition.

В последние годы отмечается рост распространенности среди детей пищевой аллергии (ПА), которая, по данным различных авторов, составляет от 2% до 5% случаев в детской популяции, причем от 60% до 94% случаев ее отмечается у детей первого года жизни [1]. Характер пищевой сенсибилизации зависит от возраста ребенка. Среди аллергических реакций, возникающих у детей раннего возраста, одно из первых мест занимает аллергия к белкам коровьего молока с клиническими проявлениями атопического дерматита [2–5].

Целью настоящей работы было сравнительное изучение обеспеченности белком детей с атопическим дерматитом (АД), на разных

видах вскармливания, а также получавших смеси на основе козьего молока, гидролизатов коровьего молока и изолятов соевого белка с помощью определения содержания в их крови белка с коротким периодом полураспада — преальбумина, парапротеинов, а также содержания одного из основных белков сыворотки крови — альбумина.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 320 больных раннего возраста с аллергией к белкам коровьего молока и атопическим дерматитом. Из них 100 больных находились на естественном вскармливании, 220 пациентов — на искусственном вскармливании. Кроме того, проводился анализ показателей нутритивного статуса у детей первого года жизни в зависимости от вида лечебного про-

¹ Контактная информация: Sndenisova@rambler.ru

Таблица 1

Среднемесячная прибавка массы и длины тела у детей с ПА на фоне проводимого лечения

Степень тяжести АД по SCORAD	Больные на естественном вскармливании, n = 100		Больные на искусственном вскармливании, n = 220	
	Масса	Длина тела	Масса	Длина тела
До 6 месяцев жизни, n = 176				
1. Легкая	494,1 ± 126,78	2,5 ± 0,48	713,1 ± 88,85	2,4 ± 0,23
2. Средняя	702,6 ± 87,34	2,8 ± 0,29	629,8 ± 67,25	2,7 ± 0,31
3. Тяжелая	466,7 ± 52,74	2,4 ± 0,22	434,5 ± 31,95	2,1 ± 0,15
Старше 6 месяцев жизни, n = 144				
4. Легкая	287,8 ± 94,84	2,4 ± 0,44	447,6 ± 76,77	1,76 ± 0,20
5. Средняя	234,5 ± 187,73	1,6 ± 0,40	235,4 ± 77,26	1,8 ± 0,30
6. Тяжелая	211,2 ± 44,19	1,2 ± 0,19	212,3 ± 56,05	1,48 ± 0,10

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 2

Среднемесячная прибавка массы тела у наблюдаемых детей с ПА ($M \pm m$)

Получаемое питание	Смесь Нэнни Классика, n = 41	Смеси на основе гидролизатов белка, n = 45	Смеси на основе изолятов сои, n = 36	Женское молоко, n = 100
Прибавка массы тела за 1 мес, г/мес	1031 $\pm$ 102,3	951 $\pm$ 0,99	685,5 $\pm$ 130,60	1174 $\pm$ 111,2

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 3

Содержание альбумина и преальбумина в сыворотке крови у детей с ПА до и на фоне лечения ($M \pm m$)

Группы детей, питание	Альбумин, г/л		Преальбумин, мг/дл	
	До лечения	Через 1 мес	До лечения	Через 1 мес
Смесь Нэнни Классика	41,8 $\pm$ 0,87	50,3 $\pm$ 1,53	18,3 $\pm$ 1,17	20,9 $\pm$ 1,06
Смеси на основе молочных гидролизатов	41,9 $\pm$ 1,21	46,2 $\pm$ 1,38	20,3 $\pm$ 1,49	19,3 $\pm$ 1,25
Изоляты соевого белка	49,8 $\pm$ 0,77	47,6 $\pm$ 1,95	19,3 $\pm$ 1,23	21,6 $\pm$ 1,35
Женское молоко	44,0 $\pm$ 0,78	46,5 $\pm$ 1,47	16,4 $\pm$ 0,97	20,9 $\pm$ 1,64

дукта, входившего в состав рациона питания, — смеси на основе гидролизатов молочного белка (45 больных), продукты на основе козьего молока (41 больной), изолятов сои (36 детей) и женское молоко (100 пациентов).

В состав гипоаллергенных рационов для больных с аллергией к белкам коровьего молока входили заменители женского молока на основе глубоких гидролизатов коровьего молока, смеси на основе изолятов соевого белка и формулы на основе козьего молока Нэнни Классика для детей первого года жизни.

Учитывая тот факт, что для больного ребенка, находящегося на естественном вскармливании, одним из основных причинно-

значимых аллергенов в рационе кормящей матери является коровье молоко, сотрудниками ГУ НИИ питания РАМН были разработаны соответствующие элиминационные диеты для кормящих матерей [6].

Оценка состояния трофологического и пищевого статуса больных включала: показатели роста, массы тела. Для оценки степени выраженности недостаточности питания и белково-синтетической функции печени исследовали в крови уровень сывороточного альбумина, преальбумина — белка с коротким периодом полураспада.

Определение концентрации альбумина и преальбумина в сыворотке крови проводили методом лазерной нефелометрии на иммунохимическом анализаторе IMAGE.



На основе козьего молока фермерских хозяйств Новой Зеландии

смеси НЭННИ®



На основе НОВОЗЕЛАНДСКОГО козьего молока и смеси НЭННИ®

БИБИКАША®

- Производится из органических круп
- Содержит комплекс пребиотиков
- Без добавления сахара и подсластителей
- Не содержит коровьего молока



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- летними клиническими исследованиями и признана в Европе (Заклчение 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 сенсибилизация 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. БИБИКАША на основе козьего молока и смеси НЭННИ рекомендована к употреблению: овсяная каша с 5 месяцев, гречневая каша с 4 месяцев, рисовая каша с 4 месяцев. Реклама. Товар сертифицирован.

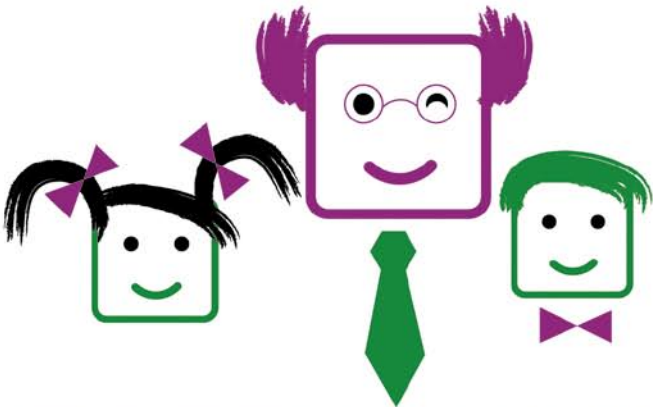
БИБИКАШИ

- Обеспечивают ребенка важными питательными веществами
- Формируют привычку к здоровому питанию
- Укрепляют иммунитет
- Помогают ребенку набирать вес в соответствии с возрастными нормами
- Снижают риск развития аллергии при введении прикорма
- Подходят для детей с непереносимостью белков коровьего молока

КАЖДАЯ БИБИКАША ПОЛЕЗНА ПО-СВОЕМУ

- **Гречневая БИБИКАША** содержит белок с высокой биологической ценностью. Богата железом, медью, фосфором, витаминами группы В, селеном, пищевыми волокнами. Сложные углеводы гречневой крупы медленно усваиваются и обеспечивают организму ребенка длительное поступление энергии. Для здоровых детей и детей с непереносимостью белков коровьего молока. Для детей со склонностью к запорам.
- **Овсяная БИБИКАША** наиболее богата пищевыми волокнами, кальцием, марганцем, линолевой кислотой. Крупа содержит белок с высокой биологической ценностью, витамины группы В, витамин Е. Обладает обволакивающим и противовоспалительным действием на желудочно-кишечный тракт. Для здоровых детей, и детей с непереносимостью белков коровьего молока. Для детей со склонностью к запорам.
- **Рисовая БИБИКАША** богата незаменимыми аминокислотами. Клетчатки в рисовой каше немного, поэтому она не раздражает желудочно-кишечный тракт. Также рисовая каша обладает свойством впитывать и выводить из кишечника вредные для организма вещества. Для здоровых детей и детей с непереносимостью коровьего молока. Для детей со склонностью к диарее. Рисовая каша может быть рекомендована после перенесенной кишечной инфекции.

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
1464 руб.

Реклама

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

Симптомы и синдромы
краткий словарь-справочник
Получить редакционную скидку 10%.

Д. П. Крочук, А. Дж. Манн
перевод с английского под редакцией
Н. Г. Королёвой

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 31 мая 2014 г.

16+

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показателей индекса SCORAD показал, что во всех группах преобладало среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. У 87,0% обследованных больных (94 детей на естественном вскармливании, 179 пациентов на искусственном вскармливании и 137 больных старше года) через 1–3 недели от начала лечения отмечалось клиническое улучшение кожных воспалительных процессов: гиперемия, зуд, сыпь, шелушение и мокнутие исчезли практически у всех детей, показатели индекса SCORAD достоверно снизились. У 61 (12,95%) пациента сохранялась сухость кожи, которая исчезла к 4–5 неделе от начала лечения.

У всех детей отмечалась положительная динамика массоростовых показателей на фоне проводимого лечения (табл. 1). Однако, как видно из таблицы, прирост массы тела был ниже рекомендуемых нормативных значений и зависел от степени тяжести атопического дерматита как у детей на естественном, так и на искусственном вскармливании. При тяжелом течении АД имела место наименьшая прибавка массы и длины тела.

Среднемесячная прибавка массы тела в группах детей, получавших смеси на основе козьего молока, продукты на основе гидролизатов молочного белка и женское молоко, представлена в табл. 2. Достоверных различий в антропометрических показателях у детей с АД, получавших смесь Нэнни Классика или гидролизаты белка и женское молоко, не было выявлено.

При анализе динамики содержания альбумина и преальбумина в сыворотке крови у детей с положительным клиническим эффектом при использовании смеси отмечалось повышение концентрации альбумина и преальбумина по сравнению с их уровнем до лечения. Данные показатели в этой группе достоверно не отличались от показателей детей, находившихся на естественном вскармливании, как до лечения, так и на фоне проводимой диетотерапии (табл. 3). Не было получено достоверных отличий между уровнями преальбумина и альбумина в сыворотке крови у детей, получавших смесь Нэнни Классика, по сравнению с пациентами, употреблявшими другие лечебные продукты.

Таким образом, на фоне проводимого лечения была получена ремиссия атопического дерматита у всех находящихся под наблюдением больных. Обращали на себя внимание сниженные среднемесячные показатели прибавки массы тела у наблюдаемых детей, которые зависели от степени тяжести атопического дерматита. При этом нутритивный статус больных был удовлетворительным. Кроме того, на основании полученных данных можно заключить, что у детей с атопическим дерматитом, получавших смесь Нэнни Классика на основе козьего молока, ни антропометрические показатели, ни обеспеченность белком не отличались от этих показателей у детей, находившихся на естественном вскармливании. ■

Литература

1. Аллергические болезни у детей. Руководство для врачей. Под ред. М. Я. Студеникина, И. И. Балаболкина. М.: Медицина, 1998. 352 с.
2. Соколова Т. С., Лусс Л. В., Рошаль Н. И. Пищевая аллергия у детей. Л.: Медицина, 1977. 110 с.
3. Воронцов И. М., Мамалыгина О. А. Болезни пищевой сенсibilизации у детей. Л.: Медицина, 1986. 271 с.
4. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Same clinical, epidemiological and immunological aspects // *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5 suppl 5: 1–36.
5. Host A., Halken S., Jacobsen A. E. et al. Clinical course of cow's milk allergy/intolerance and atopic diseases in childhood // *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 15 suppl 13: 23–8.
6. Современные подходы к организации рационального питания беременных женщин и кормящих матерей. Методические рекомендации № 4 Департамента здравоохранения города Москвы. 2002. 20 с.

Новые подходы к проведению интерфероно- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями

И. В. Нестерова*¹, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Ковалёва**, кандидат медицинских наук

Е. И. Клещенко**, доктор медицинских наук

Н. В. Колесникова**, доктор биологических наук, профессор

Г. А. Чудилова**, кандидат биологических наук

Л. В. Ломтатидзе**, кандидат биологических наук

О. Н. Шинкарева**

В. В. Малиновская***, доктор биологических наук, профессор

Е. Н. Выжлова***, кандидат биологических наук

* **ФГБОУ ВПО РУДН, Москва**

** **ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар**

*** **ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва**

Резюме. У детей с повторными ОРВИ, сочетающимися с моно- и микст-герпетической инфекцией, выявлены комбинированные и изолированные дефекты иммунной системы, связанные с дефицитом сывороточных ИФН-α и ИФН-γ. Разработана эффективная программа модифицированной интерфероно- и иммунотерапии таких больных.

Ключевые слова: иммунодефицит, респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, интерферонотерапия, иммунотерапия.

Abstract. In children with ARVI, combined with a mono-and mixed-herpetic infection, revealed combined and isolated defects of the immune system, combined with deficient serum IFN-α and IFN-γ. The program developed a modified interferon-immunotherapy and had a high clinical efficacy.

Keywords: immunodeficiency, respiratory infections, herpes virus infection, interferon immunotherapy.

В последние годы внимание педиатров и клинических иммунологов приковано к проблеме лечения часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей, страдающих возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и/или различными герпесвирусными инфекциями и при этом неадекватно отвечающих на терапию, которая традиционно используется для детей из группы ЧДБ. В связи с этим совершенствование эффективных методов лечения таких детей, нередко иммунокомпрометированных, — актуально [1–4]. Система интерферонов, являющаяся «краеугольным камнем» противовирусного иммунитета, играет огромную роль в защите от респираторных и герпесвирусных инфекций. При контакте с вирусами происходит немедленная активация продукции интерферонов (ИФН) 1-го типа и провоспалительных цитокинов, которые инициируют последующее включение в активную работу механизмов адаптивного иммунитета [5–7]. Продemonстрировано, что острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН и присоединению вторичной инфекции, а тяжелые вирусные инфекции могут способствовать ее дефектному функционированию [8]. При врожденных дефектах рецепторов ИФН наблюдаются клинические проявления снижения противовирусной резистентности. Вирусы

могут негативно влиять на систему ИФН: ускользать от воздействия ИФН, ингибировать их действие, нарушать продукцию ИФН. Так, протеины NS1 и NS2 респираторного синцитиального вируса (РСВ) негативно влияют на синтез ИФН [9], ингибируют генную экспрессию регуляторного фактора интерферонов-3 [10]. Вирусы гриппа нарушают синтез ИФН и инактивируют секретируемые ИФН [11]. Вирус парагриппа блокирует ИФН сигнальные пути через STAT1, а также TLR7- и TLR9-зависимый синтез ИФН [8]. Аденовирусы нарушают экспрессию генов ИФН в эпителиальных клетках, блокируя фосфорилирование транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 [12]. Герпесвирусы блокируют активацию TLR3, ингибируя систему 2–5-олигоденилат-синтетазы/RNКазы L, препятствуя активации JAK/STAT сигнального пути [13, 14]. Описаны приобретенные дефекты в системе ИФН у лиц, страдающих повторными ОРВИ и различными герпесвирусными инфекциями [2, 3, 15]. Кроме того, показана возможность длительной персистенции респираторных вирусов и в клетках иммунной системы (ИС) [16].

Наиболее широко в комплексе иммунореабилитационных мероприятий для иммунокомпрометированных детей с повторными вирусными респираторными и герпетическими инфекциями используются различные препараты рекомбинантного ИФН-α2 [15–19]. Многолетний опыт использования коротких курсов рекомбинантного ИФН-α2 в комбинации с антиоксидантами в остром периоде респираторных и герпесвирусных

¹ Контактная информация: inesterova1@yandex.ru

инфекций у иммунокомпрометированных ЧДБ детей показал, что наряду с позитивными эффектами, получаемыми в остром периоде болезни, протективного эффекта — снижения количества эпизодов ОРВИ, обострений ороназофацеального герпеса, стойкой и значимой элиминации вирусных патогенов в большинстве случаев достичь не удается [20]. В связи с этим возник вопрос о целесообразности модификации интерферонотерапии, заключающейся в применении увеличенных доз и длительности курса терапии в острый период ОРВИ у детей с отягощенным преморбидным фоном [1, 19]. При повторных ОРВИ на фоне иммунодефицита и интерферондефицита обосновано использование пролонгированной монотерапии рекомбинантным ИФН- α с постепенным снижением суточной дозы препарата каждые 2–4 недели. Однако у части иммунокомпрометированных детей, при существенном увеличении длительности клинически благополучного периода, не удается добиться полноценного клинко-иммунологического эффекта [15].

Целью настоящего исследования было разработать эффективную программу комбинированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии для иммунокомпрометированных детей, страдающих возвратными ОРВИ, ассоциированными с рецидивирующими и/или латентными герпесвирусными инфекциями, с учетом выявленных особенностей дефектного функционирования ИС и системы ИФН.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 27 детей, в возрасте от 5 до 8 лет, обоего пола (14 мальчиков и 13 девочек), страдающих высокой степенью частоты повторными ОРВИ, ассоциированными с рецидивирующими и/или персистирующими моно- и микст-герпесвирусными инфекциями (вирус простого герпеса (ВПГ) I/II типов, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека (ВГЧ) VI типа) вне периода острых клинических проявлений. Контрольную группу составили 20 условно-здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Набор в группы исследования осуществлялся на базе консультативно-диагностического отделения № 1 Детской краевой клинической больницы г. Краснодара. Тестирование иммунного и интерферонового статусов проводили дважды: до и после проведения курсов интерфероно- и иммунотерапии. Методом проточной цитометрии на CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США) проводилось иммунофенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК) при помощи панели моноклональных антител (Beckman Coulter, США). Исследование фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводили с определением количества активно фагоцитирующих НГ (процент активно фагоцитирующих НГ из общего числа посчитанных нейтрофилов (%ФАН), абсолютное количество активно фагоцитирующих НГ (ФАНабс)), оценкой процессов киллинговой активности (фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ)) и переваривания (процент переваривания (%П), индекс переваривания (ИП), интегрального показателя переваривающей активности (ИППА)). NADPH-оксидазную активность НГ периферической крови определяли по показателям NBT-теста (nitroblue tetrazolium — нитросиний тетразолий) спонтанного (сп) и стимулированного (ст) (индукция *Staphylococcus aureus*, штамм 209), подсчитывая клетки с восстановленным формазаном (процент формазан-позитивных клеток (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ) с последующим расчетом коэффициента мобилизации (КМ ФПК — %ФПКст/%ФПКсп; КМ СЦИ — СЦИст/СЦИсп.). Определялся уровень сывороточных IgA, IgM, IgG. ИФН-статус (уровень сывороточных ИФН- α , ИФН- γ) оценивался методом ИФА на приборе LabSystems Multiscan Ascent (Финляндия) с помощью тест-систем ООО «Цитокин» (Россия). Детекция герпесвирусов проводилась методами ПЦР-диагностики (полимеразная цепная реакция) и серодиагностики. Для оценки эффективности комбинированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии были созданы клинические критерии. Статистическую обработку данных проводили в программном пакете StatSoft Statistica 6.0.

Результаты исследования

Клинический анализ состояния детей, находившихся под нашим динамичным наблюдением, показал, что на протяжении двух и более лет (в среднем 4,5 года) дети переносили от 7 до 24 эпизодов ОРВИ в год ($17,2 \pm 1,01$) с продолжительностью острого периода от 4 до 14 дней ($8,2 \pm 0,23$). При проведении клинической, серологической и ПЦР-диагностики, направленной на выявление герпетической инфекции, у 100% детей с повторными ОРВИ выявлены различные варианты моно- и микст-герпетической инфекции (ВПГ I/II типов, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ VI типа). При этом в 59,3% случаев выявлена репликация герпесвирусов. Наличие рецидивирующих форм ВПГ I/II типов встречалось в 40,7% случаев.

У детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями, в 88,5% случаев установлены различные нарушения ИС. Из них изолированные поражения ИС диагностированы в 48% случаев: дефектное функционирование НГ — в 44%, дефекты гуморального иммунитета — в 4%. Комбинированные поражения ИС выявлены у 52% детей и представлены в виде различных сочетаний: Т-клеточный дефицит и дефицит НГ — 26%, дефекты гуморального иммунитета и дефицит НГ — 17%, дефицит ЕКК и НГ — 9%. При этом необходимо подчеркнуть, что дефектное функционирование НГ встречалось у 96% детей с дефектным функционированием ИС, в то время как дефекты в системе ИФН (дефицит сывороточного ИФН- α и ИФН- γ) были выявлены у всех иммунокомпрометированных детей (100% случаев).

Анализируя состояние клеточного иммунитета у детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией, установлен ряд особенностей (рис. 1). Так, выявлено отсутствие колебаний со стороны общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺). Характер субпопуляционного состава Т-лимфоцитов отличался от контрольной группы. Отмечено снижение относительного содержания Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) до $37,4 \pm 0,9\%$ против $42,0 \pm 1,89\%$ в контроле ($p < 0,05$) при неизменном по отношению к контролю абсолютном содержании Т-хелперов ($p > 0,05$). Количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) было достоверно повышено в относительном ($29,5 \pm 0,8\%$ против $25,5 \pm 1,02\%$ в контроле, $p < 0,01$) и абсолютном содержании ($0,97 \pm 0,05 \times 10^9$ против $0,62 \pm 0,08 \times 10^9$ в контроле, $p < 0,001$). При этом иммунорегуляторный индекс (ИРИ) снижается в 1,3 раза ($p < 0,05$). В данной группе детей увеличено абсолютное содержание естественных киллеров (CD16⁺CD56⁺, или ЕКК) — $0,4 \pm 0,03 \times 10^9$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9$ в контроле ($p < 0,001$) при отсутствии изменений процентного содержания этих клеток ($13,1 \pm 1,04\%$ против $12,3 \pm 1,16\%$ в контроле, $p > 0,05$). Вероятно, увеличение CD3⁺CD8⁺ и ЕКК связано с постоянной вирусной нагрузкой (персистенция и репликация респираторных вирусов и герпесвирусов), несмотря на отсутствие периода острых клинических проявлений заболеваний.

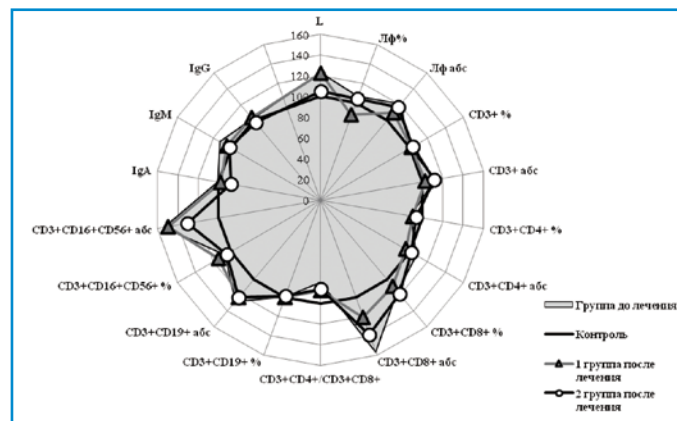


Рис. 1. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (процент от контроля)

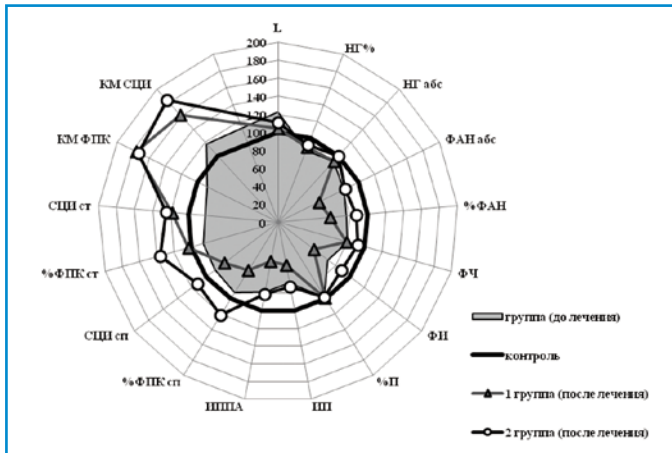


Рис. 2. Изменение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (процент от контроля)

Анализ состояния системы НГ у детей с повторными ОРВИ и герпесвирусной инфекцией показал наличие дефектов их фагоцитарной и микробицидной функций, проявляющихся депрессией поглотительной, киллинговой и переваривающей, в том числе NADPH-оксидазной, активности (рис. 2). Так, при исследовании фагоцитарной функции НГ отмечался количественный дефицит активно фагоцитирующих НГ (%ФАН $44,25 \pm 1,26$ против $57,85 \pm 3,34$ в контроле, $p < 0,001$). Показатели поглощающей способности НГ также были снижены: ФЧ — $3,87 \pm 0,13$ против $4,82 \pm 0,35$ в контроле ($p < 0,05$) и ФИ — $1,79 \pm 0,12$ против $2,58 \pm 0,31$ в контроле ($p < 0,05$). Выявлено ухудшение интенсивности и завершенности фагоцитарного акта: в 1,5 раза снижен ИП — $1,27 \pm 0,06$ против $1,86 \pm 0,17$ в контроле ($p < 0,01$), ИППА имел тенденцию к снижению ($74,82 \pm 8,87$ против $95,15 \pm 9,6$ в контроле, $p > 0,05$). Отмечено снижение спонтанной и стимулированной активности NADPH-оксидазы как по %ФПК ($p < 0,05$), так и по СЦИ ($p < 0,05$), но резервный микробицидный потенциал сохранен (КМ СЦИ, $p < 0,05$; КМ ФПК, $p < 0,05$) (рис. 2).

Уровень ИФН- α был снижен в 1,8 раза ($3,6 \pm 0,66$ пг/мл против $6,42 \pm 1,05$ пг/мл, $p < 0,05$), а ИФН- γ — в 1,3 раза (ИФН- γ — $1,39 \pm 0,42$ пг/мл против $1,78 \pm 0,53$ пг/мл, $p > 0,05$) по отношению к контрольным значениям (рис. 3).

Для уточнения дифференцированности влияний базисной монотерапии рекомбинантным ИФН- $\alpha 2$ в комбинации с антиоксидантами (Виферон®) и комбинированной интерфероно- и иммунотерапии, включающей базисную интерферонотерапию препаратом Виферон® и иммуномодулирующую терапию глюкозамилмурамидипептидом (Ликопид), обследованные иммунокомпрометированные дети были рандомизированы на две группы.

1. Первая группа получала: а) для коррекции и модуляции ИФН-статуса — базисную системную терапию препаратом Виферон®, начиная с 1 млн МЕ с постепенным снижением дозы каждые 20 дней до 150 тыс. МЕ, и локальную терапию гелем Виферон® — смазывание носовых ходов и ротоглотки 5–7 раз в день в течение 2,5 мес; б) противовирусную терапию, для элиминации герпесвирусных инфекций — инозин пранобекс (Изопринозин), из расчета 50 мг/кг/сут — 3 курса по 10 дней с перерывом 14 дней.
2. Вторая группа получала такую же, как и 1-я группа: а) базисную системную терапию препаратом Виферон®, б) противовирусную терапию — Изопринозином; в) дополнительно для направленной коррекции нарушений в системе НГ — Ликопид — 2 мг/сутки по два 10-дневных прерывистых курса, чередующихся с курсами Изопринозина.

Продemonстрирована высокая клиническая эффективность проводимой терапии у детей обеих групп как после окончания курсового лечения, так и в катамнезе через 1 год (рис. 4). После окончания курсового

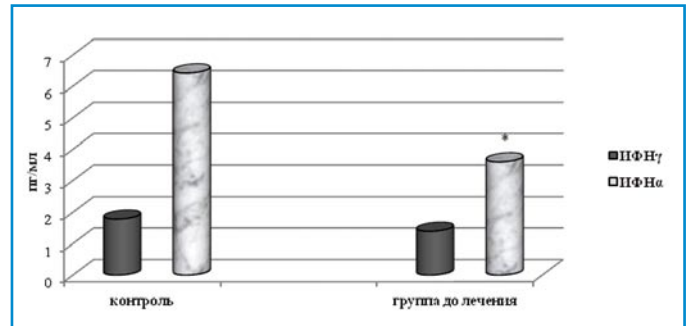


Рис. 3. Состояние системы интерферонов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями (р — достоверность по отношению к контролю: * $p < 0,05$)

лечения частота эпизодов ОРВИ сократилась в 12,6 раза в 1-й группе и в 16,8 раза во 2-й группе. При этом продолжительность клинически благополучного периода значительно увеличилась — в 3,3 и 3 раза (1-я группа и 2-я группа соответственно). Через 1 год после окончания лечения отмечалось значительное сокращение частоты ОРВИ в 3,2 раза в 1-й группе и в 5,8 раза во 2-й группе, достоверное уменьшение длительности периода ОРВИ в 1,2 и 1,3 раза (1-я группа и 2-я группа соответственно), увеличение продолжительности клинически благополучного периода, в среднем в 1,5 раза, но более существенное во 2-й группе детей (рис. 4). Таким образом, клинический эффект, оцененный по вышеперечисленным критериям, более выражен во 2-й группе детей, получающих комбинированную интерфероно- и иммунотерапию. Кроме того, в результате лечения значительно сократилось количество детей с рецидивами ороральной формы инфекции ВПГ I/II типов: в 1-й группе в 4 раза, во 2-й группе — в 2,5 раза, а случаи возникновения обострения герпесвирусной инфекции были единичными на более поздних сроках наблюдения (через 8–10 месяцев). Необходимо отметить, что снижение вирусной нагрузки через 2,5 месяца лечения наблюдалось и по другим герпесвирусным инфекциям (ВЗВ, ЦМВ, ВЧГ 6-го типа): уменьшилось количество детей с репликацией этих герпесвирусов, особенно у детей 1-й группы, у которых до лечения была более низкая репликативная активность вирусов. После проведенной терапии детекция герпесвирусных белков обнаруживалась только в одном биоматериале (слюна или соскоб из носоглотки),

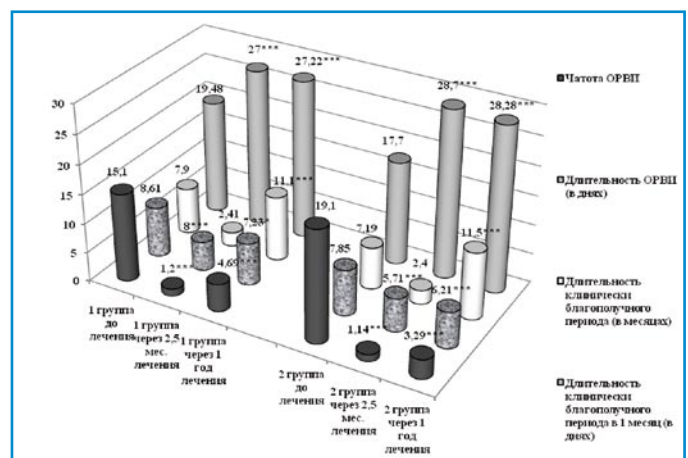


Рис. 4. Клиническая эффективность комбинированной интерфероно- и иммунотерапии у иммунокомпрометированных детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями (р — достоверность по отношению к контролю: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,0001$)**

тогда как до лечения герпесвирусы выделялись из нескольких биоматериалов (кровь, слюна, соскоб из носоглотки, моча).

В результате проведенной интерфероно- и иммунотерапии выявлен модулирующий характер изменений со стороны лимфоцитарного звена ИС (рис. 1).

В 1-й группе у детей, получивших Виферон® и Изопринозин, достоверно увеличилось количество лейкоцитов ($6,59 \pm 0,31 \times 10^9$ против $5,38 \pm 0,37 \times 10^9$ в контроле, $p < 0,05$) относительное содержание Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) достигло контрольных значений ($38,2 \pm 1,5\%$ против $42,0 \pm 1,89\%$ в контроле, $p > 0,05$), количество цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) снизилось до уровня контроля ($27,7 \pm 1,1\%$ против $25,5 \pm 1,02\%$ в контроле, $p > 0,05$; $0,75 \pm 0,08 \times 10^9$ против $0,62 \pm 0,08 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$). Дисбаланс между Т-хелперами ($CD3^+CD4^+$) и цитотоксическими Т-лимфоцитами ($CD3^+CD8^+$) нивелировался (ИРИ $1,43 \pm 0,22$ против $1,63 \pm 0,14$ в контроле, $p > 0,05$). Количественных изменений Т-лимфоцитов не произошло. Абсолютное содержание естественных киллеров ($CD16^+CD56^+$) осталось повышенным ($0,39 \pm 0,07 \times 10^9$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$) (рис. 1).

Во 2-й группе детей, получивших Виферон®, Ликопид и Изопринозин, при увеличении до уровня контроля относительного и абсолютного содержания Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) ($39,5 \pm 1,39\%$ против $42,0 \pm 1,89\%$ ($p > 0,05$); $1,11 \pm 0,11 \times 10^9$ против $1,09 \pm 0,11 \times 10^9$ в контроле ($p > 0,05$), ИРИ ($1,41 \pm 0,08$ против $1,63 \pm 0,14$ ($p > 0,05$)) нормализации содержания цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) не наблюдалось и их количество оставалось повышенным ($30,35 \pm 1,28\%$ против $25,5 \pm 1,02\%$ ($p < 0,01$); $0,86 \pm 0,04 \times 10^9$ против $0,62 \pm 0,08 \times 10^9$ в контроле ($p < 0,01$)). Одновременно после курса терапии количество других клеток с цитотоксической направленностью действия — ЕКК снизилось незначительно и по-прежнему было достоверно повышенным ($0,34 \pm 0,02$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9$ в контроле, $p < 0,05$). Вероятно, отсутствие полного восстановления количества цитотоксических Т-лимфоцитов, ЕКК связано с уменьшенной, но еще сохраняющейся после курса комбинированной интерфероно- и иммунотерапии репликативной герпесвирусной активностью, особенно во 2-й группе детей, имеющих в большинстве микст-герпетическую инфекцию с высокой вирусной нагрузкой (рис. 1).

Характеризуя гуморальный иммунитет детей, страдающих повторными ОРВИ и герпесвирусной инфекцией, отмечено, что дефицит сывороточных IgG и IgM имел место у 14,8% и 7,4% пациентов соответственно (рис. 1). Проведение комбинированной иммунотерапии привело к восстановлению уровня IgM и IgG до уровня контроля (рис. 1).

В 1-й группе фагоцитарная активность НГ имела тенденцию к восстановлению, но показатели всех исследуемых параметров оставались ниже контрольных значений: %ФАН ($p < 0,001$), ФЧ ($p < 0,05$), ФИ ($p < 0,001$), ИП ($p < 0,001$). При этом резервная NADPH-оксидазная активность повысилась в 2 раза по КМ ФПК и в 1,4 раза по КМ СЦИ по сравнению с исходными данными, что было выше контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) (рис. 2).

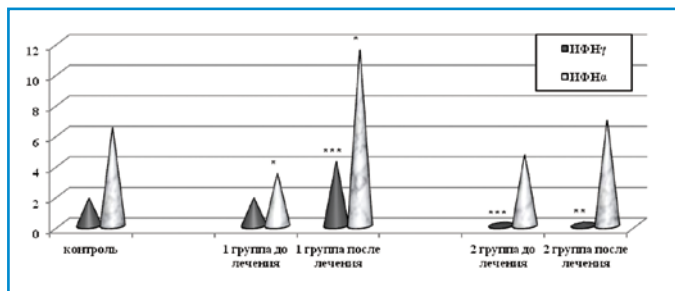


Рис. 5. Изменение состояния системы интерферонов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (p — достоверность по отношению к контролю: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$)

Во 2-й группе — увеличилось количество активно фагоцитирующих НГ до контрольных величин — %ФАН с $44,25 \pm 1,26\%$ до $50,54 \pm 2,38\%$ против $57,85 \pm 3,34\%$ в контроле ($p > 0,05$), восстановилась поглотительная функция НГ — ФЧ вырос с $3,87 \pm 0,13$ до $4,43 \pm 0,29$, достигнув уровня контроля — $4,82 \pm 0,35$ ($p > 0,05$), и ФИ восстановился до контрольных значений — с $1,79 \pm 0,12$ до $2,28 \pm 0,27$, в контроле $2,58 \pm 0,31$ ($p > 0,05$), улучшилась интенсивность и завершенность фагоцитарного акта (ИП — с $1,27 \pm 0,06$ до $1,35 \pm 0,13$ при $1,86 \pm 0,17$ в контроле; ИППА — имел тенденцию к восстановлению, но не достиг контрольных значений). Кроме того, отмечена активация резервной NADPH-оксидазной активности в 2 раза по КМ ФПК и в 1,6 раза по КМ СЦИ по отношению к показателям до лечения, что выше контроля ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) (рис. 2).

До проведения лечения ИФН-α у детей 1-й и 2-й групп был снижен в 1,9 и 1,4 раза соответственно (1-я группа — $3,39 \pm 0,87$ пг/мл против $6,42 \pm 1,05$ пг/мл в контроле, $p < 0,05$; 2-я группа — $4,62 \pm 0,91$ пг/мл против $6,42 \pm 1,05$ пг/мл в контроле, $p > 0,05$). Значительный дефицит ИФН-γ имел место во 2-й группе ($0,11 \pm 0,07$ пг/мл против $1,78 \pm 0,53$ пг/мл в контроле, $p < 0,001$), а в 1-й группе ИФН-γ был в пределах контрольных значений ($p > 0,05$) (рис. 5). После проведения интерферонотерапии в 1-й группе детей достоверно увеличился как уровень ИФН-α — в 3,4 раза (с $3,39 \pm 0,87$ пг/мл до $11,49 \pm 2,31$ пг/мл, $p < 0,01$), так и уровень ИФН-γ — в 2,3 раза (с $1,8 \pm 0,51$ пг/мл до $4,17 \pm 10,72$ пг/мл, $p < 0,001$), что было достоверно выше контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). Во 2-й группе детей, с более глубокими дефектами в системе ИФН, уровень ИФН-α восстановился до уровня здоровых детей (с $4,62 \pm 0,91$ пг/мл до $6,85 \pm 0,95$ пг/мл, $p > 0,05$), а ИФН-γ при тенденции к повышению оставался ниже контрольных значений ($p < 0,01$), что, по-видимому, требует проведения дополнительной иммуномодулирующей терапии, направленной на коррекцию функциональной активности Т-хелперов 1-го типа и ЕКК, являющихся основными продуцентами ИФН-γ (рис. 5).

Выводы

1. Программа модифицированной интерферонотерапии в сочетании, при необходимости, с иммуномодулирующей терапией, разработанная для лечения и реабилитации иммунокомпрометированных детей с возвратными ОРВИ, ассоциированными с различными герпесвирусными инфекциями, показала высокую клиническую эффективность: снижение частоты эпизодов повторных ОРВИ в 3,2 раза в 1-й группе и в 5,8 раза во 2-й группе, при этом длительность клинически благополучного периода увеличилась в 1,4 раза в 1-й группе и в 1,6 раза во 2-й группе.
2. Значительно сократились рецидивы орофациальной формы инфекции ВПГ I/II типов: в 1-й группе — в 4 раза, во 2-й группе — в 2,5 раза, при этом случаи возникновения обострений герпесвирусной инфекции были единичными. Отмечено также уменьшение герпесвирусной нагрузки (ВЭБ, ЦМВ, ВГГ 6-го типа) — снижение репликативной активности герпесвирусов.
3. Адекватные дозы рекомбинантного ИФН-α способствовали значимому повышению уровней ИФН-α и ИФН-γ у детей 1-й группы. Значительное повышение уровней сывороточного ИФН-α и ИФН-γ способствовало элиминации респираторных вирусов и прекращению репликации герпесвирусов, что коррелировало с позитивной клинической динамикой.
4. Дети 2-й группы, изначально имеющие более глубокую дефектность в системе ИФН, в частности, более глубокий дефицит ИФН-γ, ответили на проводимую терапию восстановлением преимущественно уровня ИФН-α, однако при этом сократилась частота ОРВИ и уменьшилась репликация герпесвирусов.
5. В обеих группах выявлена позитивная иммунологическая эффективность: отмечен модулирующий характер влияний на Т-клеточное и гуморальное звенья ИС, ЕКК.
6. Включение в программу глюкозаминилмурамилдипептида во 2-й группе продемонстрировало эффективную коррекцию нарушений в системе НГ.

7. Модифицированная программа интерфероно- и иммуномодулирующей терапии способствовала достижению позитивных клинических эффектов и восстановлению уровня сывороточного ИФН- α в 100% случаев в обеих группах исследуемых, при этом коррекция дисфункций НГ имела место у 58,6% детей 1-й группы и в 100% у детей 2-й группы. ■

Литература

- Захарова И.Н., Торжжова Л.Б., Заплатников А.Л. и др. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 3: 49–54.
- Нестерова И.В., Клещенко Е.И., Ковалева С.В. и др. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей // Российский аллергологический журнал. 2011; 2: 86–93.
- Нестерова И.В., Кокова Л.Н., Ломтатидзе Л.В. Значимость коррекции интерферонов статуса в комплексной терапии хронического упорно-рецидивирующего орофасциального герпеса // Цитокины и воспаление. 2010; 9 (2): 67–72.
- Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики, терапии // Педиатрия. 2005; 1: 66–73.
- Alsharifi M., Regner M., Blanden R. et al. Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection // J. Immunol. 2006; 177: P. 3235–3241.
- Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin Exp Immunol. 1981; 46: 475–483.
- Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections // J. Interferon Cytokine Res. 2004; 24 (8): 439–454.
- Kitagawa Y., Yamaguchi M., Zhou M. et al. A tryptophan-rich motif in the human parainfluenza virus type 2 V protein is critical for the blockade of toll-like receptor 7 (TLR7) — and TLR9-dependent signaling // J. Virol. 2011; 85: 4606–4611.
- Swedan S., Musiyenko A., Barik S. Respiratory syncytial virus nonstructural proteins decrease levels of multiple members of the cellular interferon pathways // J. Virol. 2009; 83: 9682–9693.
- Ren J., Liu T., Pang L. et al. A novel mechanism for the inhibition of interferon regulatory factor-3-dependent gene expression by human respiratory syncytial virus NS1 protein // J. Gen. Virol. 2011; 92 (9): 2153–2159.
- Haller O., Weber F. The interferon response circuit in antiviral host defense // Verh K Acad Geneesk Belg. 2009; 71 (1–2): 73–86.
- Shi L., Ramaswamy M., Manzel L.J., Look D.C. Inhibition of Jak1-dependent signal transduction in airway epithelial cells infected with adenovirus // Am J Respir Cell Mol Biol. 2007; 37: 720–728.
- Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen. Virol. 2008; 89: 1–47.
- Weber F., Kochs G., Haller O. Inverse interference: how viruses fight the interferon system // Viral Immunol. 2004; 17 (4): 498–515.
- Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых // Capricorn Publishing Inc. 2004.
- Замахина Е.В., Фомина В.Л., Кладова О.В. и др. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРВИ детей // Педиатрия. 2009; 87 (2): 42–47.
- Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. 2009; 4 (6): 38–45.
- Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // Детские инфекции. 2007; 6 (4): 68–74.
- Учайкин В.Ф. Информационное письмо. Усовершенствованный способ лечения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (относящихся к II–IV группам здоровья). Информационное письмо. М., 2012.
- Нестерова И.В., Ковалева С.В., Колесникова Н.В. и др. Оптимизация интерфероно- и иммунотерапии у иммунокомпрометированных детей с ассоциированными вирусно-вирусными инфекциями: повторные острые респираторные вирусные и различные герпесвирусные инфекции // Аллергология и иммунология. 2013; 14 (2): 87–88.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 00017/01 P N 001142/02 Виферон Суппозитории


ферон | (499) 193 30 60 | viferon.ru

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	20.05–18.06	1 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	13.05–25.06	1,5 мес
Медицинская реабилитация	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	23.04–22.05	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	28.04–26.06	1 мес
Рентгенодиагностика позвоночника и избранные вопросы мануальной терапии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра мануальной терапии, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.05–24.06	1,5 мес
Акушерство и гинекология (новые подходы к диагностике и лечению болезней репродуктивной системы)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	19.05–16.06	1 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии ФПДО, Москва	Аллергологи-иммунологи, врачи лечебных специальностей	06.05–02.07	2 мес
Избранные вопросы клинической иммунологии	МГМСУ, кафедра клинической иммунологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.05–07.06	1 мес
Основные аспекты диагностики и лечения кожных и венерических болезней	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	02.04–29.04	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	05.05–02.06	1 мес
Кардиология	МГМСУ, кафедра кардиологии ФПДО, Москва	Кардиологи	06.05–02.07	2 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	19.05–30.06	1,5 мес
Современные возможности диагностики, лечения и мониторинга остеопороза	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	17.04–30.04	0,5 мес
Терапия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра общей терапии ФУВ, Москва	Терапевты	05.05–30.06	2 мес
Оториноларингология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра оториноларингологии ФУВ, Москва	Оториноларингологи	14.04–28.05	1,5 мес
Офтальмология (детство)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	12.05–06.06	1 мес
Контактная коррекция	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	14.04–25.04	0,5 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины ФУВ, Москва	Педиатры	09.04–23.05	2 мес
Ревматология	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	14.05–10.06	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	21.04–21.05	1 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	06.05–03.06	1 мес

Лечебный обезболивающий
противовоспалительный пластырь
НАНОПЛАСТ ФОРТЕ®
nanoplast forte®

12 часов
активного
действия

Быстро и эффективно снимает воспаление и боль
в СУСТАВАХ, ШЕЕ, СПИНЕ, ПОЯСНИЦЕ

Действует длительно. Удобен и безопасен



Инновация
создан на основе
нанотехнологий
и восточной медицины.

Показания к применению

- артриты, артрозы, в том числе коленного, тазобедренного и плечевого суставов;
- шейный, грудной и поясничный остеохондрозы;
- спондилоартрозы;
- радикулит, люмбаго, ишиас и другие боли в шее, спине, пояснице;
- межреберные невралгии;
- закрытые травмы - ушибы, растяжения мышц и связок;
- вправленные вывихи суставов;
- кожные гематомы и кровоподтеки;
- спортивные травмы.



Суставы



Шея



Спина



Поясница

Спрашивайте в аптеках
два размера

в зависимости от области применения



NanoTech Pharma

www.nanoplast-forte.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



Полный цикл производства
лекарственных средств в России



Синергизм М-холиноблокатора (ипратропия бромид) и β_2 -адреномиметика (фенотерол) обеспечивает*:

- Эффективность при обструктивном синдроме различной этиологии
- Немедленный и длительный эффект у детей и взрослых
- Возможность подбора индивидуальной дозы при минимальном риске побочных эффектов

1. Сочетание м-холиноблокатора и β_2 -адреномиметика обеспечивает широту терапевтического действия*

2. Значительное улучшение функции легких отмечается уже через 15 минут после начала применения

Ипратропиума-натив, максимальный эффект достигается через 1-2 часа и продолжается до 6 часов*

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата.

Инструкция по медицинскому применению препарата Ипратерол-натив доступна на сайте www.nativa.pro

Может использоваться с любыми типами небулайзеров

Для получения дополнительной информации обращайтесь в: ООО «Натива», 123001, г.Москва, Ермолаевский переулок, дом 25.
Тел./Факс: +7 (495) 644 00 59, +7 (495) 502 16 43 info@nativa.pro, www.nativa.pro

ИПРАТЕРОЛ-НАТИВ

Ипратропия бромид 0,25 мг/мл + фенотерол 0,5 мг/мл. Раствор для ингаляций

*Отличная широта¹
Необходимая долгота²*

