

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 7 2014

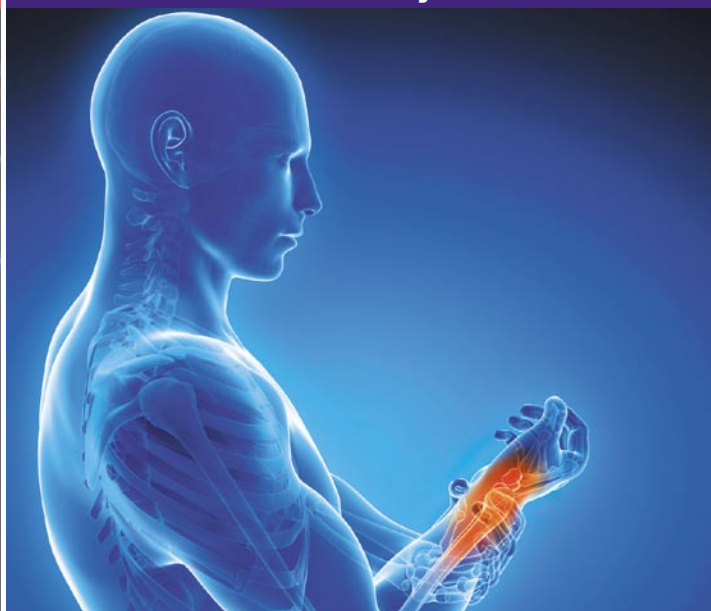
Симпозиум



КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

- Низкомолекулярные гепарины
- Антигипертензивные препараты
- Ацетилсалициловая кислота и клопидогрел
- Дефицит железа
- АГ у пожилых больных

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Острая и хроническая боль
- Остеоартроз
- Влияние нимесулида на верхние отделы ЖКТ
- Заболевания опорно-двигательного аппарата
- Терапия боли при остеоартрозе
- Аутоиммунные заболевания

Новости фармрынка

Страничка педиатра

Актуальная тема

Клинические исследования

- Действие с отложенным эффектом
- Артериальная гипертензия у детей и подростков с эндокринной патологией
- Механизмы защиты слизистой оболочки желудка • Роль магния и калия в комплексной терапии коморбидного больного • Оценка эффективности лечения дисциркуляторной энцефалопатии
- Воспроизведенный и оригинальный препарат триметазидина у пациентов с ИБС

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики
венозной тромбоэмболии***

- **Оптимальный фармакологический профиль****
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений****
- **Удобство применения в клинической практике***



** Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

* **Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:** Показания к применению: профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и предрасполагающими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет. **Способ применения и дозы:** Противопоказания: повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь желудка, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст. **С осторожностью:** печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Более подробная информация содержится в инструкции по применению. **Условия хранения.** При температуре не выше 30°C. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012. Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
Zibor.mod. утвержден в печать 21.11.2013

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Лечащий Врач

№7 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 «Чемпион»»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 12 раз в год.

Заказ № 714

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



Дорогие коллеги!

Перед вами номер, посвященный кардиологии и ревматологии. В рубрике «Кардиология» мы обратились к проблеме ведения пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Актуальность этой темы обусловлена как распространением артериальной гипертензии, так и тем фактом, что население земного шара стремительно стареет. По данным статистики распространенность АГ в процентном выражении возрастает от 0,1% (у лиц до 40 лет) до 23,6% (у лиц в возрасте 70–80 лет). Выбору ангиогипертензивных препаратов для пожилых больных посвящена статья проф. Т.Е. Морозовой, О.А. Вартанова, М.В. Лукина «Фармакотерапия артериальной гипертензии у пожилых больных». Вторая тема номера — ревматология. Что объединяет всех ревматологических больных? Боль. Именно боль является самой частой причиной обращения к врачу. О проблеме выбора препарата для лечения как острой, так и хронической боли вы узнаете из статьи профессора А.К. Каратеева (ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой РАМН). Сегодня самыми востребованными являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые сочетают в себе анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Но прием этих препаратов связан с риском развития патологии желудочно-кишечного тракта, вплоть до таких грозных осложнений, как кровотечение, перфорация, язва. Правильно оценить соотношение пользы и риска — это и есть искусство врача.

Я желаю вам познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

№ 7, 2014

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 6

Achievements, developments, facts 6

Коррекция состояния тромботической готовности и воспалительной активности как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений низкомолекулярным гепарином второго поколения/ Н. Ю. Левшин, А. А. Баранов, А. В. Аршинов, Н. А. Лапкина. 8

Correction of prothrombogenic status and inflammatory activity as cardiovascular risk factors with low-molecular weight heparin of second generation/ N. Yu. Levshin, A. A. Baranov, A. V. Arshinov, N. A. Lapkina 8

Влияние антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций у больных артериальной гипертензией I–II степени/ Т. Е. Морозова, С. В. Гонтаренко. 15

Influence antihypertensive drugs on cognitive function in patients with arterial hypertension/ T. E. Morozova, S. V. Gontarenko 15

Некоторые аспекты применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у кардиологических больных/ Н. М. Воробьева. 20

Some aspects of application of acetylsalicylic acid and clopidogrel in cardiology patients/ N. M. Vorobieva 20

Дефицит железа. Группы риска в общей клинической практике/ Е. В. Надей, Г. И. Нечаева 26

Iron deficiency. High-risk group in general clinical practice/ E. V. Nadei, G. I. Nechaeva 26

Фармакотерапия артериальной гипертензии у пожилых больных/ Т. Е. Морозова, О. А. Вартамова, М. В. Лукина 32

Pharmacotherapy of hypertension in elderly patients/ T. E. Morozova, O. A. Vartanova, M. V. Lukina 32

Под стекло 37

Under the glass 37

Кетопрофен при лечении острой и хронической боли: обзор литературных данных/ А. Е. Каратеев 38

Ketoprofen in the treatment of acute and chronic pain: a review/ A. E. Karateev 38

Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации/ Н. В. Чичасова. 44

Pain treatment with patients with osteoarthritis of different localization/ N. V. Chichasova. 44

Коллоквиум

Colloquium



	Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта/ А. Е. Каратеев	51
	Comparative evaluation of the impact of nimesulide on upper gastrointestinal tract/ A. E. Karateev	51
	Использование диклофенака в лечении заболеваний опорно- двигательного аппарата/ Ю. А. Олюнин	56
	Diclophenacum application for locomotor apparatus diseases treatment/ Yu. A. Oliunin	56
	Современный подход к терапии боли при остеоартрозе/ Р. М. Балабанова.	62
	Advanced approach to pain therapy with osteoarthritis/ R. M. Balabanova	62
	Легочные проявления системных аутоиммунных заболеваний/ Д. В. Бестаев, Е. Л. Насонов	66
	Lungs manifestations of system autoimmune diseases/ D. V. Bestaev, E. L. Nasonov	66
Новости фармрынка Pharmaceutical market news	Действие с отложенным эффектом/ М. М. Белкин	71
	Action with logged effect/ M. M. Belkin.	71
Страничка педиатра Pediatrician's page	Артериальная гипертензия у детей и подростков с эндокринной патологией (часть 2)/ В. В. Смирнов, М. Д. Утев, А. И. Морозкина	72
	Arterial hypertension in children and adolescent with endocrine diseases (part 2)/ V. V. Smirnov, M. D. Utev, A. I. Morozkina	72
Актуальная тема Topical theme	Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные средства/ В. Д. Пасечников	77
	Mechanisms of mucous coat of stomach protection and NO-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs/ V. D. Pasechnikov	77
	Роль магния и калия в комплексной терапии коморбидного больного/ А. Л. Вёрткин, О. Б. Талибов, А. С. Скотников, А. М. Грицанчук	82
	The role of magnesium and potassium in the complex treatment of comorbid patient/ A. L. Vertkin, O. B. Talibov, A. S. Skotnikov, A. M. Gritsanchuk.	82
	Возможности позитронно-эмиссионной томографии при оценке эффективности лечения дисциркуляторной энцефалопатии/ К. В. Оверченко, М. С. Рудас, В. И. Шмырев	88
	Using of positron-emission tomography for evaluation of the effectiveness of chronic cerebral ischemia treatment/ K. V. Overchenko, M. S. Rudas, V. I. Shmyrev	88
Клинические исследования Clinical trials	Сравнительное изучение эффективности и переносимости воспроизведенного и оригинального препаратов триметазидина у пациентов с ишемической болезнью сердца/ О. А. Рогачева, М. В. Журавлева, Т. Р. Каменева, Г. В. Кукушкин, Е. И. Лутина	92
	Comparative study of effectiveness and tolerance to reproduced and original trimetazidine preparations with patients with ischemic heart disease/ O. A. Rogacheva, M. V. Zhuravleva, T. R. Kameneva, G. V. Kukushkin, E. I. Lutina	92
Alma mater	Последипломное образование	96
	Postgraduate education.	96

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, академик РАЕ 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. Щербаков/ P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

КОНКУРС

на лучшую научно-практическую работу по применению препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ в медицинской, спортивной и реабилитационной практиках

Цель конкурса:

- 1) Способствовать развитию научных исследований, в частности по применению в медицинской практике новых отечественных препаратов (остео-, хондропротекторов): остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃, изучить возможность их применения при различных заболеваниях, обусловленных дефицитом витамина D, кальция, патологией возраста.
 - 2) Поддержать ученых и врачей, проводящих научные исследования и применяющих остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ в своей работе.
- К участию в конкурсе приглашаются ученые и врачи-практики России и стран СНГ, работающие в различных областях клинической медицины. Принимаются как индивидуальные, так и коллективно выполненные работы.

Конкурсная комиссия состоит из 7 человек, каждый с правом одного голоса.

Председатель: Струков В. И. — профессор, доктор медицинских наук, Пензенский институт усовершенствования врачей (ПИИУВ).

Члены конкурсной комиссии:

- 1) Поликарпочкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, г. Санкт-Петербург.
- 2) Крылов Василий Николаевич — заведующий кафедрой физиологии и биохимии человека и животных Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского, доктор биологических наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор.
- 3) Калинин Роман Евгеньевич — ректор Рязанского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор кафедры ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии.
- 4) Кислов Александр Иванович — ректор Пензенского института усовершенствования врачей, доктор медицинских наук, профессор.
- 5) Елистратов Дмитрий Геннадьевич — генеральный директор ООО «Парафарм».
- 6) Бурмистрова Лилия Александровна — кандидат биологических наук, зам. директора по науке НИИ пчеловодства, г. Рязань

Конкурс проводится в двух номинациях:

- 1) На лучшую научно-исследовательскую работу по клиническому использованию препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ у пациентов с различными формами остеопороза, артрозов, артритов, болевого синдрома, костных переломов, пародонтоза, а также в спортивной практике.
- 2) На лучшую научно-практическую работу, обобщающую опыт применения препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ у пациентов с различными формами остеопороза, артрозов, артритов, болевого синдрома, костных переломов, пародонтоза, а также в спортивной практике.

К рассмотрению принимаются научно-исследовательские работы по исследованию и практическому применению препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ в травматологии, ортопедии, стоматологии, ревматологии, педиатрии, спортивной медицине, апитерпии и других областях клинической медицины.

В каждой номинации учреждаются три премии: 3 первых, 3 вторых и 5 третьих премий:

• премия — 10000\$

• премия — 3000\$

• премия — 1000\$

(выдается в рублях ко курсу ЦБ на день выплаты)

Работы, не занявшие призовые места, но положительно отмеченные членами конкурсной комиссии, награждаются поощрительными премиями — 500\$.

Срок подачи работ на конкурс до 01 июля 2015 г.

В сентябре 2015 г. участникам конкурса высылается приглашение на участие в научной конференции.

В октябре-ноябре 2015 г. в г. Рыбное Рязанской области в ГНУ НИИ пчеловодства Россельхозакадемии проводится Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, диагностике, лечении и реабилитации больных».

На этой конференции будут заслушаны все присланные работы, а также произведен отбор лучших работ и награждение победителей конкурса. Если участник конкурса не сможет прибыть на конференцию, то возможно выслать постерный доклад не более 10 слайдов.

Лучшие работы будут направлены для публикации в ведущих рецензируемых журналах «Врач», «Лечащий Врач».

Каждому участнику конкурса бесплатно предоставляется изданный сборник работ.

Требования к оформлению работ, представляемых на конкурс, следующие:

1. Указать ФИО автора (соавторов).
2. Название работы (например: «Болевой синдром при артрозах и его динамика при лечении остеовитом D₃». Указать «на конкурс», название учреждения, адрес, телефон для связи, эл почту.
3. Введение (актуальность работы).
4. Цель работы.
5. Материал и методы исследования.
6. Результаты исследования и их обсуждение.
7. Резюме и выводы.
8. Список литературы не более 5–7 источников.

Работы направляются в адрес конкурсной комиссии по адресу:

г. Пенза, ул. Пархоменко, д. 6, ООО «Парафарм» с пометкой «Конкурс» или по электронной почте на адрес dge117@mail.ru.

Дополнительную информацию об условиях конкурса можно получить по тел./факсу (841–2) 699704, e-mail: dge117@mail.ru, сайты OSTEOMED.SU, OSTEO-VIT.ru, телефон бесплатной линии 8–800–200-58-98.

Информационные партнеры конкурса: журналы «Врач», «Лечащий Врач».

Конкурс организовывается предприятием-изготовителем препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ — ООО «Парафарм», г. Пенза. В состав предприятия входят два медицинских центра: «Здоровые дети» и «Секреты долголетия» и предприятие по выращиванию сортовых лекарственных растений. Предприятие обладает редкой технологией холодной переработки лекарственных растений, позволяющей донести максимальное количество действующих веществ до человека. Синтез практики и науки позволил создать наукоемкие продукты, которые защищены 20 патентами на изобретение РФ.

Приобрести остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ возможно в аптечной сети или в оптовых компаниях: «Катрен», «Альянс Хелскеа Рус», «Протек», «Фармкомплект» и др., интернет-магазине АПТЕКА.PY.

В парке «Сокольники» установили первый дефибриллятор

В рамках глобальной социальной инициативы Save Lives («Спаси жизнь») компания Philips оснастила парк «Сокольники» автоматическим наружным дефибриллятором и поддержала ежегодный День Первой Помощи. Компания торжественно передала дирекции парка «Сокольники» автоматический наружный дефибриллятор Philips HeartStart FRx. 12 сотрудников парка прошли тренинг по оказанию первой доврачебной помощи в случае экстренной ситуации.

По данным статистики, более 70% случаев внезапной остановки сердца (ВОС) происходят вне стен медицинских учреждений. Как правило, на спасение человека есть не более 10 минут, что зачастую недостаточно для приезда бригады скорой помощи. Согласно международным данным, в случае ВОС в живых остается только 1 из 20 пострадавших. Однако немедленное применение дефибриллятора может повысить шансы на выживание до 75%. В США и Европе разработаны и повсеместно реализуются программы установки автоматических наружных дефибрилляторов в общественных местах, таких как парки, спортивные комплексы, аэропорты, вокзалы, торговые центры и офисные здания.

«Абсолютным приоритетом для нас является комфортный отдых и безопасность посетителей нашего парка, поэтому мы рады сотрудничеству с компанией Philips», — отметил Андрей Лапшин, директор ПКиО «Сокольники». — Мы полагаем, что установка дефибрилляторов в общественных местах поможет поддерживать уровень безопасности на должном уровне. В экстренной ситуации наши сотрудники смогут оказать первую доврачебную помощь, а прибывший врач будет иметь доступ к автоматическому дефибриллятору и сможет его применить».

Все, что нужно знать о сердечной недостаточности

По данным исследований, в развитых европейских странах сердечной недостаточностью страдают около 28 млн человек. В России число пациентов с диагностированным заболеванием составляет 5,1 млн, реальные показатели значительно выше — около 9 млн человек. Если бы все пациенты жили на территории Москвы, то составляли бы 75% ее жителей! В определенный момент своей жизни с сердечной недостаточностью сталкивается каждый пятый человек.

В России треть всех больных, а именно 2,4 млн человек, имеет терминальную стадию заболевания, часто сопровождающуюся декомпенсацией (обострением). Смертность от сердечной недостаточности почти в 10 раз превышает смертность от инфаркта миокарда: ежегодно умирают до 612 тысяч россиян, страдающих данным заболеванием.

«Лечение сердечной недостаточности и, в особенности, ее декомпенсации — сложная задача для специалистов», — подчеркнул Сергей Терещенко, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, исполнительный директор Общества специалистов по неотложной кардиологии. — У этих пациентов страдает не только сердце, но и такие важные внутренние органы, как печень и почки. И каждая последующая декомпенсация приближает пациента к летальному исходу».

За последние годы наблюдается неуклонный рост как общего количества пациентов с сердечной недостаточностью, так и больных трудоспособного и раннего пенсионного возраста. По данным исследований, в России каждый четвертый больной сердечной недостаточностью моложе 60 лет (25,1%).

Чаще всего в России сердечная недостаточность является следствием артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, сахарного диабета, пороков сердца и других причин, а также их сочетания. Риск развития сердечной недостаточности увеличивается с возрастом. При этом у мужчин заболевание, как правило, развивается раньше. В мире хроническая сердечная недостаточность чаще встречается у мужчин, чем у женщин.

«В России ситуация несколько отличается от мировой — 60% всех пациентов стационаров с диагнозом «хроническая сердечная недостаточность» у нас женщины, — заметил Игорь Жиров, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. — Заболеваемость ХСН неуклонно повышается вследствие старения общей популяции. Данные различных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что риск развития ХСН для женщин в течение жизни равен 20%».

Лечение декомпенсации сердечной недостаточности является комплексным процессом, направленным как на стабилизацию состояния пациента, так и защиту органов от повреждения. При существующих препаратах контролировать состояние пациента крайне сложно, так как их использование, в основном, направлено на уменьшение выраженности симптомов — отеков и одышки — и не снижает высокий уровень повторной госпитализации и смертности. Поэтому сегодня существует острая потребность в современных, более эффективных препаратах для лечения декомпенсации сердечной недостаточности, одновременно стабилизирующих состояние пациента и защищающих от повреждения органы-мишени.

На базе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» открыт центр «Анемия-Стоп»

На базе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» открыт центр «Анемия-Стоп». Целью данной инициативы является своевременная диагностика анемических состояний и грамотная терапия заболевания у женщин с использованием современных методов.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире анемией страдают около 40% от общего населения, при этом у женщин анемия выявляется в три раза чаще, чем у мужчин. Во время беременности снижение гемоглобина в крови обнаруживается у 50% женщин, из них случаи анемии, обусловленные дефицитом железа, достигают 90%. Реже анемия связана с иными причинами, например, с дефицитом витамина B₁₂ и фолиевой кислоты.

Железодефицитная анемия (ЖДА) является глобальной проблемой системы здравоохранения различных стран. Благодаря реализации программы ВОЗ «Гемоглобиновое оздоровление населения» в странах Западной Европы и США проблемы, связанные с дефицитом железа, частично решаются. Но в России данная инициатива не реализуется, и анемия, характеризующаяся снижением концентрации гемоглобина в крови ниже нормальных значений, остается серьезной медико-социальной проблемой для большого количества людей.

Анемия опасна тем, что чаще всего затрагивает наиболее уязвимые группы населения: ею страдают дети в возрасте до 5 лет, беременные женщины, лица с хроническими заболеваниями и пожилые. Резкое снижение уровня гемоглобина имеет тяжелые последствия, так как может способствовать усугублению различных патологических состояний, привнося новые симптомы к имеющимся заболеваниям и тем самым усложняя лечение. При анемии высок риск развития сердечной недостаточности и кардиомиопатии. Крайне опасна анемия у беременных женщин, так как она может приводить к задержке развития плода, аномальной плацентации и другим осложнениям, в том числе в отдаленном периоде развития.

С учетом множества достоверных научных данных, абсолютно очевидна необходимость своевременного выявления и коррекции низкого уровня гемоглобина у пациентов. С анемией можно эффективно бороться с помощью улучшения стандартов диагностики и лечения. Данная задача теперь успешно решается в центре «Анемия-Стоп», открывшемся в апреле на базе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова». Благодаря внедрению передовых западных технологий, пациентам центра могут в кратчайшие сроки выявить наличие анемии и оказать своевременную профессиональную помощь.

Страны БРИК названы будущими мировыми лидерами в области клинических исследований

Несмотря на трудности, увеличение бюджетных расходов на здравоохранение и расширение рынков стимулирует развитие области клинических исследований в странах БРИК. Подразделение интеллектуальной собственности и науки компании Thomson Reuters, мирового лидера в области предоставления интеллектуальной информации для бизнеса и профессионалов, опубликовало отчет «Преодоление трудностей при проведении клинических испытаний в странах БРИК». В исследовании анализируются преимущества проведения клинических исследований в странах БРИК (Бразилии, России, Индии и Китае), а также сложности, с которыми приходится сталкиваться исследователям.

Россия, занимая восьмую строчку в мире по объему фармацевтического рынка, является для западных инвесторов прибыльным рынком. Реализация государственных стратегий, которые предписывают, помимо прочего, увеличение государственных субсидий на здравоохранение и государственную поддержку инноваций, а также новые законодательные инициативы и отраслевые реформы формируют благоприятный климат в российской фармацевтике. Так, успешными оказались попытки локализовать производство фармацевтических товаров и укрепить положение российских центров по исследованиям и разработкам. Большинство фармацевтических компаний крепко обосновались в России и не собираются уходить, несмотря даже на снижение количества клинических исследований в 2013 году.

С другой стороны, российская система здравоохранения все еще имеет большой задел для роста и развития. Россияне отмечают недопонимание принципов, которыми руководствуется государство при финансировании здравоохранения, что рождает недостаток доверия к медицине и фармацевтике. Несмотря на это, качество медицинских институтов растет благодаря происходящим сейчас реформам в этой области.

Однако российские испытатели до сих пор страдают от недостатка грантов и запрашивают намного меньшие суммы за проведение клинических исследований, чем их европейские или североамериканские коллеги. По мнению авторов отчета Thomson Reuters, постоянное перемещение пластов здравоохранительной системы России и шумные перевороты в законодательстве представляют собой основные препятствия на пути России к развитию клинических исследований.

Сотрудники клиники «Медицина» получили награды от Департамента здравоохранения Москвы

Более 50 сотрудников московской клиники ОАО «Медицина» получили грамоты и благодарности Департамента здравоохранения города Москвы за многолетний добросовестный труд в системе московского городского здравоохранения. На торжественной церемонии, приуроченной ко Дню медицинского работника, 29 врачам и 27 медицинским сестрам клиники награды торжественно вручил первый заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор Алексей Хрипун. Поздравляя коллектив клиники «Медицина», Алексей Хрипун отметил: «Отрадно, что в последние годы система здравоохранения динамично развивается, сохраняя лучший советский опыт и внедряя мировой. ОАО «Медицина» является одним из флагманов частной системы здравоохранения в России, которая очень удачно сочетает в своей деятельности принципы государственной и негосударственной медицины. Вы по-прежнему активно работаете в ОМС, у вас есть территориальное население. Все прогрессивные технологии концентрируются здесь и потом тиражируются по всей Москве. Хочу пожелать вашему коллективу новых успехов и такой же приверженности своему делу». Президент ОАО «Медицина», академик РАН Григорий Ройтберг отметил: «Любая профессия важна и нужна, но есть только одна профессия, с которой связано доверие самого дорогого — жизни и здоровья. Мы ко всему привыкаем и уже не замечаем: мы спасаем людей, мы спасаем мир. Пациентам важно знать, что в Москве есть клиника мирового уровня, аккредитованная по международным медицинским стандартам JCI. Наш приоритет — высочайшее качество медицинской помощи».

Cardioace
Кардиоэйс



**Защита сердца
в ваших руках...**

**Вместе с витаминами
для сердца - Кардиоэйс!**

1 таб/день



Кардиоэйс - натуральный комплекс, состоящий из витаминов, минералов, L-карнитина, коэнзима Q10, чеснока и льняного масла поддерживает здоровье сердца и систему кровообращения изнутри.

- ✓ Без побочных эффектов;
- ✓ Возможность принимать с другими препаратами.

Кардиоэйс - №1 формула для здоровья сердца в Великобритании.

На правах рекламы. Рег.уд. №77-99.11.003.Е.012928.08.12 от 17.08.2012
Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Витабиотикс»
115201, Москва, Каширский проезд, д. 21, стр. 10.
Тел: +7(495) 988 3927 www.vitabiotics.ru



VITABIOTICS

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Коррекция состояния тромботической готовности и воспалительной активности как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений низкомолекулярным гепарином второго поколения

Н. Ю. Левшин¹, кандидат медицинских наук

А. А. Баранов, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Аршинов, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Лапкина, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ЯГМА МЗ РФ, Ярославль

Резюме. Статья посвящена исследованию противовоспалительной и антитромботической активности низкомолекулярного гепарина 2-го поколения бемипарин натрия. Полученные данные позволяют применять бемипарин натрия для коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений в различных группах пациентов.

Ключевые слова: низкомолекулярный гепарин, бемипарин натрия, венозный тромбоз, атеротромбоз, гиперкоагуляция, антикоагулянт, воспаление, ревматоидный артрит, С-реактивный белок, противовоспалительный эффект.

Abstract. Paper discusses antithrombotic and anti-inflammatory effects of low-molecular-weight heparin of the second generation bemparin sodium. Effects of bemparin sodium open the opportunity of its use for the prophylaxis of cardiovascular complications in different fields of medicine.

Keywords: low-molecular-weight heparin, bemparin sodium, venous thromboembolism, atherothrombosis, hypercoagulation, anticoagulant, inflammation, rheumatoid arthritis, C-reactive protein, anti-inflammatory effect.

Состояние тромботической готовности — грозное, подчас жизнеугрожающее осложнение многих заболеваний, определяемое А. П. Момотом и соавт. как состояние, объединяющее лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию по т. н. «глобальным» тестам коагулограммы, увеличение содержания в крови маркеров активации гемостаза, подавление антикоагулянтной и фибринолитической активности и ряд клинических признаков предтромботического состояния — повышение вязкости крови, замедление венозного кровотока (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов), переходящие и начальные признаки органной дисфункции. Практически важно, что установленное по ряду маркеров состояние тромботической готовности может являться основанием к приня-

тию мер профилактической фармакологической направленности в целях первичной и вторичной тромбопрофилактики [1]. Безусловно, понятие «тромботическая готовность» применимо не только для венозного тромбоза (ВТЭ), объединяющего венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), но и для атеротромбоза, тем более актуальность профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта имеет приоритетное значение в медицине.

Важнейшим фактором, определяющим тромбозный риск, является воспаление. Наряду с другими ключевыми факторами риска тромбоза, такими как иммобилизация пациента, повреждение сосудистой стенки (операция, травма, токсическое воздействие и др.), именно воспаление способно поддерживать опасность развития ВТЭ в течение длительного времени, даже после окончания воздействия основного провоцирующего тромбоз фактора, как, например, послеопе-

рационный период, состояние после перенесенного инсульта и др. Для атеросклероза и атеротромбоза воспаление также служит ключевым фактором риска, причем опасным является не только процесс воспаления в самой сосудистой стенке, но и патологическое воздействие на эндотелий клеток иммунной системы и продуктов системного воспалительного ответа — белков острой фазы (С-реактивный белок (СРБ) и др.), интерлейкинов, гомоцистеина и др. Так, на основании результатов исследования JUPITER в Рекомендациях Канадского кардиоваскулярного общества/Канадское руководство по диагностике и лечению кардиоваскулярных заболеваний 2009, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) признан важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и вторичной целью терапии статинами [2]. В Рекомендациях Национальной академии клинической биохимии (NACB) США 2009 г. на основании анализа ряда биохими-

¹ Контактная информация:
levshin_nikolaiy@mail.ru

ческих маркеров отмечено, что только hs-CRP соответствует всем установленным критериям для использования его как биомаркера оценки риска развития и первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [3]. Метаанализ 54 проспективных исследований оценки факторов риска сердечно-сосудистых событий фактически показал большее диагностическое значение hs-CRP, чем уровень холестерина или повышенное артериальное давление [4].

Очевидным примером патологического влияния воспаления на сосудистую стенку и систему гемостаза в целом является раннее и быстро прогрессирующее развитие атеросклероза у больных с системными заболеваниями соединительной ткани. Яркой иллюстрацией служит ревматоидный артрит (РА), самое распространенное ревматическое заболевание на планете, которым страдает 0,5–2% населения мира, — уровень сердечно-сосудистой летальности при РА на 60% выше по сравнению с общей популяцией, сердечно-сосудистые осложнения (ССО) при РА характеризуются множественным поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома (ОКС), увеличением риска инфаркта миокарда (ИМ) до развития клиники РА, связь с активностью воспаления [5–7]. При других ревматических заболеваниях атеросклероз и его осложнения также развиваются тем раньше, чем тяжелее протекает системное воспаление. Высокая смертность от ССО отмечается при системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии, системных васкулитах. Развитие ССО при хронических воспалительных артритах обусловлено накоплением традиционных факторов риска, наличием хронического воспаления, побочными эффектами проводимой противоревматической терапии [8].

Венозный тромбоз развивается у пациентов с РЗ также достоверно чаще и в более раннем возрасте, чем в среднем по популяции [9], наиболее угрожаемыми по ВТЭ являются СКВ и ювенильный РА, причем этот риск максимален в первый год от развития заболевания и/или установления диагноза, когда пациенту не подобрана эффективная базисная противовоспалительная терапия [10, 11].

С другой стороны, и значительная, избыточная активация системы гемо-

стаза способна сама поддерживать воспалительную активность и таким образом способствовать прогрессированию дистрофических и деструктивных изменений в органах и тканях.

Помимо специфики развития сосудистой патологии в кардиологии, неврологии, ревматологии специалистам других специальностей хорошо знакома взаимосвязь воспаления и активности гемостаза. Практически со студенческой скамьи мы знаем о сопровождающих воспалении гиперфибриногенемии, повышенной активности VIII коагуляционного фактора, высоком уровне продуктов деградации фибрина (D-димер, растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК) и др.). Также достоверно известно, что воспалительная реакция во многих случаях сопровождается транзиторным присутствием в крови антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта и др.), «безобидность» которых сегодня, напротив, вызывает сомнения. В течение многих лет известны и более специфические сдвиги в системе гемостаза, сопровождающие воспаление, — гиперактивация тромбоцитов, тромбинемия, повышение уровня фактора Виллебранда и других маркеров повреждения сосудистой стенки, повышение уровня и активности ингибиторов фибринолиза и другие протромботические изменения.

Удивительно, но факт активации коагуляции недооценивается как в ревматологии, так и в кардиологии. Несмотря на значительное внимание к атеросклерозу у ревматологических пациентов, применение антикоагулянтов в России и за рубежом практически не прописано в национальных и международных рекомендациях даже для профилактики венозных тромбозов. Национальные рекомендации по применению антикоагулянтов в кардиологии также несколько ограничены, длительное их назначение определяется в основном для варфарина, а применение группы гепаринов рекомендуется на кратковременный период и в основном в лечебных дозах. Показаниями для использования группы гепаринов в кардиологии являются профилактика ВТЭ при хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на фоне тромболитической терапии (ТЛТ); транслюминальная баллонная ангиопластика, в т. ч. со стентированием; ранняя постин-

фарктная стенокардия; лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в течение 2–8 суток в острую фазу болезни; в качестве подготовки или в случае невозможности выполнить реваскуляризацию миокарда (низкомолекулярные гепарины (НМГ) до второй недели заболевания в сочетании с максимальной антиишемической терапией, Аспирин и клопидогрелем); при повышенном риске артериальных тромбоэмболий (больным с обширным и/или передним ИМ, особенно если при обследовании находят тромб в полости левого желудочка, при предшествующих эпизодах периферических артериальных тромбоэмболий, фибрилляции предсердий, если больной не получал антикоагулянтов непрямого действия, выраженной сердечной недостаточности, а также у больных с механическими искусственными клапанами сердца); легочная гипертензия при ТЭЛА (как альтернатива варфарину) [12].

Вместе с тем в приведенных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) указывается, что более длительное применение гепарина после ТЛТ снижает риск повторной окклюзии, повторного ИМ и ишемических событий. Также указано, что существуют пациенты, у которых длительное введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) может оказать положительное действие, приводятся данные исследований по эффективному продолжительному введению НМГ (до 90 дней) у больных с эпизодами ишемии при мониторингировании ЭКГ.

Описанные аспекты патогенеза тромбообразования, существующие подходы к применению антикоагулянтов и «пробелы» в рекомендациях по их назначению открывают клиницистам новые горизонты коррекции не только гемостазиологических, но и воспалительных изменений с использованием данной группы лекарственных средств (ЛС) как в кардиологии, ревматологии, так и в других областях медицины. В этом отношении наиболее интересной группой противотромботических средств являются низкомолекулярные гепарины благодаря их способности эффективно корректировать тромбинемия и гиперкоагуляцию в целом, устранять ее протромботическое действие на другие звенья гемостаза (тромбоциты и систему фибринолиза), нивелировать отрицательное воздействие продуктов воспаления на сосудистую стенку.

Таблица 1

Сопоставление низкомолекулярных гепаринов по химическим свойствам

Низкомолекулярный гепарин	Метод деполимеризации	Средняя ММ, Да	Соотношение анти-Ха/анти-IIa
Бемипарин (Цибор®)	Щелочной	3600	8,0
Эноксапарин (Клексан®)	Щелочной	4500	3,3–5,3
Надропарин (Фраксипарин®)	Азотнокислый	4300	2,5–4,0
Дальтепарин (Фрагмин®)	Азотнокислый	6000	1,9–3,2

Таблица 2

Характеристика пациентов с ревматоидным артритом, включенных в исследование противовоспалительной и антитромботической активности бемипарина

Клиническая характеристика (n = 15)	Среднее значение, ± SD	Количество пациентов, абс. (%)
Средний возраст	44,6 ± 9,6	–
Активность ревматоидного артрита, DAS28:		
• высокая (> 5,1)	–	3 (20)
• умеренная (3,2–5,1)	–	11 (73,3)
• низкая (< 3,2)	–	1 (6,7)
Длительность заболевания, мес	19,2 ± 15,2	–
Длительность базисной терапии, мес	7 ± 6,4	–
Гормонозависимость	–	3 (20)
Риск кровотечений на фоне применения антикоагулянтов, шкала HUS-BLED:		
• 1–2 (низкий)	–	15 (100)
• ≥ 3 (высокий)	–	0 (0)

Примечание. n — число пациентов.

Другие группы антикоагулянтов или уступают гепаринам по скорости наступления эффекта, и/или оказывают негативное влияние на систему протеина С, обладающую противовоспалительным действием (варфарин), либо еще недостаточно изучены в отношении биодоступности и профиля безопасности (группа т. н. «новых» пероральных антикоагулянтов — ривароксабан, дабига-тран, апиксабан). Данные группы ЛС в большей степени подходят для длительного применения на амбулаторном этапе лечения пациентов в качестве поддерживающей терапии, тогда как группа гепаринов обладает доказанной антитромботической эффективностью в ситуациях как острого, так и персистирующего тромбогенного риска благодаря быстрому наступлению антикоагулянтного эффекта, высокой биодоступности и адекватной продолжительности антитромботического действия.

Исходя из вышеизложенного нами была поставлена задача оценить возможности коррекции воспалительной активности как важного фактора сердечно-сосудистого риска путем применения низкомолекулярного гепарина и сопоставить данный эффект в случае его наличия с антикоагулянтными свойствами НМГ.

В качестве низкомолекулярного гепарина для исследования нами был выбран единственный в России представитель 2-го поколения данной группы лекарственных средств бемипарин натрия (Цибор®). Его отличительными особенностями перед другими НМГ (эноксапарин, надропарин, дальтепарин) является наименьшая молекулярная масса (ММ) (3600 Да), минимальный «разброс» ее распределения по цепям (около 85% молекул бемипарина имеют ММ менее 6000 Да) и наибольшее соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности (8:1) [13]. Эти свойства определяют принадлежность бемипарина ко второму поколению НМГ и позволяют рассчитывать на лучшее соотношение эффективность/профиль безопасности [14]. Преимущества НМГ 2-го поколения перед другими НМГ и нефракционированным гепарином (НФГ) во многом связаны с их большей способностью не только инактивировать фактор Ха в плазме, но и способствовать высвобождению эндотелием ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), в меньшей степени связываться с макрофагами и белками опухолевых клеток, обладать меньшей иммуногенностью [15, 16]. Сопоставление низкомолекулярных гепаринов по их химическим свойствам представлено в табл. 1.

Период полувыведения бемипарина составляет около 5–6 ч [17], что значительно превышает соответствующие показатели дальтепарина, эноксапарина и надропарина [18], максимальный плазменный анти-Ха-эффект профилактических доз 2500 и 3500 МЕ наступает через 2–3 часа после подкожного введения, достигая пика активности при $0,34 \pm 0,08$ и $0,45 \pm 0,07$ МЕ/мл соответственно [19]. Биодоступность препарата из места инъекции составляет 96%, длительность периода полувыведения и динамика анти-Ха-активности позволяет использовать бемипарин в виде однократной ежедневной подкожной инъекции.

За 20-летний период применения бемипарина в биологии и медицине накоплена достаточная доказательная база эффективности его применения для профилактики ВТЭ в абдоминальной хирургии [20], при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [21, 22], в том числе в виде продленной профилактики 5–6 недель, начиная с шестого часа после операции [23]. Профиль безопасности и эффективность бемипарина продемонстрированы при применении его для профилактики ВТЭ у пациентов старше 65 лет с терапевтическими и неврологиче-

Таблица 3

Показатели системы гемостаза и воспаления на фоне применения бемипарина натрия (Цибор®) 3500 МЕ

Показатель	До терапии, ± SD	После терапии, ± SD	P**	Контроль, ± SD (реф. инт-л)
D-димер, нгФЭЕ/мл	728,3 ± 253,1*	314,9 ± 135,1	< 0,01	314,7 ± 126,8
Комплекс ТАТ, нг/мл	9,9 ± 3,8*	5,3 ± 2,6	< 0,05	5,1 ± 1,5
Агрегация Тц с АДФ 2,5 мкМ, %	43,1 ± 23,9*	32,4 ± 16,3	н/д	18,6 ± 16,7
Антиген PAI-1, нг/мл	164,1 ± 70,8*	81,8 ± 47,7	< 0,05	67,7 ± 35,7
Активность PAI-1, Ед/мл	12,5 ± 6,3	5,8 ± 2,9	< 0,05	2,7 ± 1,4
Антиген t-PA, нг/мл	2,6 ± 1,3	3,1 ± 1,7	н/д	3,2 ± 1,8
Активность t-PA, Ед/мл	0	0	н/д	0
СРБ, мг/мл	4,1 ± 2,8	2,3 ± 1,4	< 0,05	0-5
Фибриноген, г/л	4,4 ± 1,9	3,0 ± 1,0	< 0,05	2-4
Тромбоциты, тыс./мкл	247,1 ± 70,3	233,8 ± 54,6	н/д	150–350
Анти-Ха-активность, Ед/мл	–	0,39 ± 0,05	–	–

Примечание. * достоверное отличие от группы контроля, $p < 0,01$; ** достоверное отличие от исходного показателя; н/д — недостоверное отличие.

скими заболеваниями, требующими постельного режима [24], при хирургических вмешательствах у онкологических больных [25], а также с целью лечения и вторичной профилактики ВТЭ [26, 27]. В данных исследованиях бемипарин показал высокую эффективность суточных доз 2500 и 3500 МЕ, обладал одинаковым профилем безопасности в отношении развития кровотечений у пациентов хирургического и нехирургического профиля по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) и другими НМГ (эноксапарином), вызывал кровотечения реже, чем НФГ при большей антитромботической эффективности, имел преимущества над эноксапарином по частоте симптомного ВТЭ (1,2% против 4,2% соответственно при эндопротезировании коленного сустава).

Отдельно необходимо отметить данные, полученные ранее при применении бемипарина у пациентов с ХСН II–IV ФК [28]. Результаты исследования свидетельствовали об эффективной коррекции гиперкоагуляционного состояния в исследуемой группе пациентов применением суточной дозы бемипарина 3500 МЕ подкожно 1 раз в сутки.

Материалы и методы исследования

В качестве модели заболевания, сочетающего повышенный риск атеросклероза, в первую очередь — в связи с воспалительной активностью, и состояние тромботической готовности, также во многом связанное с воспалением, был выбран ревматоидный артрит (РА).

Для оценки антитромботического и противовоспалительного эффекта

применения НМГ была сформирована группа из 15 больных ревматоидным артритом, 2 мужчин и 13 женщин, с умеренной и высокой активностью заболевания (по шкале DAS28).

Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Средний возраст пациентов составил $44,6 \pm 9,6$ года, длительность заболевания — $19,2 \pm 15,2$ месяца, базисная терапия проводилась большинству пациентов менее года (13 пациентов получали метотрексат в суточной дозе 10–15 мг, 2 — лефлуномид в дозе 20 мг в сут).

Все пациенты получали терапию селективными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (эторикоксиб, мелоксикам или нимесулид), риск кровотечений у них являлся умеренным (в соответствии со шкалой HUS-BLED, созданной для оценки риска кровотечений у пациентов, получающих варфарин при мерцательной аритмии, но затем успешно применяемой в мире для оценки риска кровотечений и при других нозологиях и приеме антиромботических средств), основными факторами риска служили артериальная гипертензия и прием НПВП. Также риск кровотечения перед назначением бемипарина оценивался скрининговыми тестами исследования гемостаза (количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена), перед включением в исследование у пациентов оценивалась функция печени и почек. Указанные параметры находились в нормальных пределах практически у всех пациентов.

Ни один пациент не получал антиагрегантной профилактики до исследования и в ходе него. К программе лечения пациентов добавлялся только бемипарин натрия (Цибор®), других корректив терапии в ходе исследования не проводилось.

3 из 15 пациентов принимали преднизолон в суточной дозе 7,5–10 мг. У большинства обследуемых, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, сохранялся умеренно выраженный суставной синдром в виде болей, утренней скованности и/или припухлости в пораженных суставах. Средняя оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале в среднем составляла 37 мм. Ни у кого из пациентов на момент исследования не отмечалось системных проявлений РА (ревматоидные узелки, нейропатия и др.).

Особенностью данной группы пациентов явилось стабильное течение воспалительного процесса, что позволяло не интенсифицировать противовоспалительную терапию на время исследования назначением (или увеличением дозы) глюкокортикостероидов, НПВП. Вместе с тем активность РА у пациентов определялась как умеренная или высокая, то есть, несмотря на проводимую базисную терапию (метотрексат или лефлуномид), у них отмечались признаки активности заболевания, в первую очередь — суставной синдром и повышение в крови уровня С-реактивного белка.

Также у всех пациентов, включенных в исследование, были определены признаки гиперкоагуляции в отсутствии венозного тромбоза по данным УЗИ и тромбозов в анамнезе (табл. 3). Это

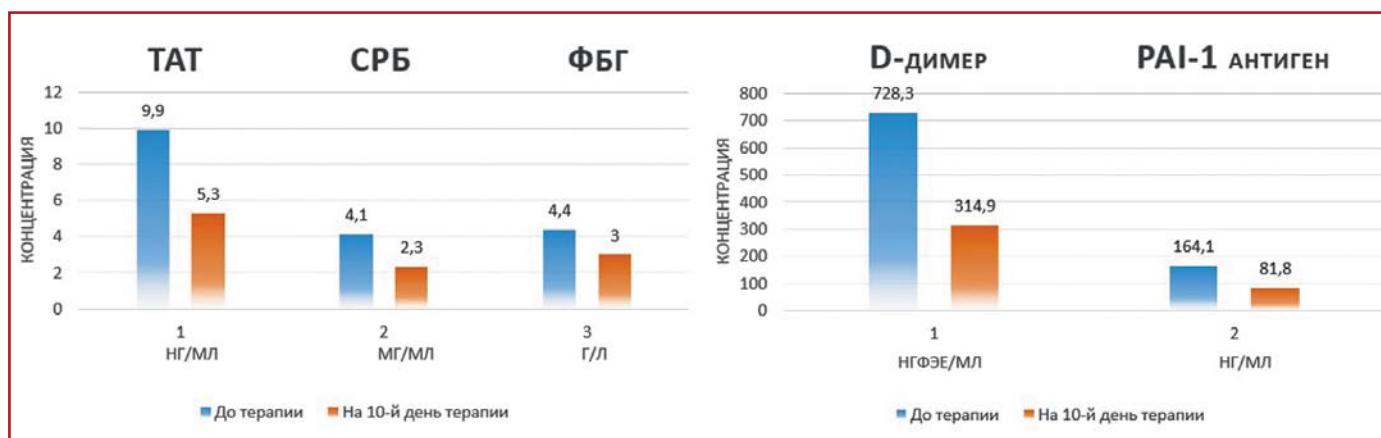


Рис. Динамика ключевых показателей системы гемостаза и показателей острой фазы воспаления

позволило применить НМГ у наблюдаемых пациентов с целью коррекции состояния тромбоцитической готовности. Дополнительными факторами риска тромбоза служили возраст старше 40 лет ($n = 9$, 60%), избыточная масса тела ($n = 6$, 40%), варикозная болезнь вен нижних конечностей ($n = 7$, 47%). Помимо этого, критерием включения в исследование было отсутствие у пациентов противопоказаний к применению бемипарина натрия в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Всеми пациентами подписывался информационный листок с согласием на участие в исследовании, каждому были даны рекомендации по соблюдению правил выполнения инъекций и другие необходимые для правильного применения и адекватной трактовки результатов исследования рекомендации.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначался бемипарин натрия (Цибор®) в виде подкожной инъекции 2500 МЕ двукратно в сутки, в течение 10 дней.

Получаемая ранее терапия оставалась пациентам без изменений для оценки влияния исключительно низкомолекулярного гепарина на показатели свертывания крови и воспаления.

Назначаемая пациентам суточная доза бемипарина превышала стандартную профилактическую для больных нехирургического профиля (2500 МЕ в сутки) в связи с наличием исходной гиперкоагуляции и воспалительной активности, ранее в своей практике мы получали данные о необходимости применения более высоких доз НМГ для коррекции гиперкоагуляции, чем стандартные профилактические дозы, у больных ревматологического профиля. Используемая суточ-

ная доза 5000 МЕ была ниже лечебной, высокий профиль безопасности применения НМГ в амбулаторных условиях (в т. ч. лечебных доз) при правильной стратификации риска кровотечений доказан зарубежными исследованиями [29].

Параметры гемостаза и показатели острой фазы воспаления оценивались до начала инъекций и в последний день их проведения. Также на фоне терапии бемипарином каждые 3 дня проводился контроль количества тромбоцитов в периферической крови (общий анализ крови) для исключения развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ).

Для оценки параметров гемостаза была сформирована контрольная группа из 10 здоровых добровольцев, сопоставимая по возрасту с обследуемой группой.

Для оценки эффективности применения бемипарина, его влияния на различные компоненты системы гемостаза и воспаления определялись следующие показатели:

1. Маркеры активации системы гемостаза и состояния тромбоцитической готовности: количественное определение концентрации D-димера методом иммунохемилюминесценции (Immuhite2000, Siemens), концентрации комплекса тромбин-анти тромбин (ТАТ) методом ИФА (Assaypro, США). D-димер является маркером фибринообразования (поздний маркер гиперкоагуляции), может использоваться как критерий эффективности антикоагулянтной терапии.

Комплекс ТАТ — специфичный маркер тромбинемии, которая в свою очередь может служить стимулом не только дальнейшего образования фибрина

и тромба, но и регулятором активности других компонентов системы гемостаза (тромбоцитов и др.).

В целом оба показателя служат инструментами распознавания состояния тромбоцитической готовности, наличие которой само по себе дает основание для проведения первичной или вторичной тромбопрофилактики.

2. Определение степени активации тромбоцитов методом оптической агрегатометрии с подпороговой дозой аденозиндифосфата (АДФ) (2,5 мкМ) (лазерный оптический двухканальный агрегометр ChronoLog 490 D, США; реагент АДФ, «Технология-Стандарт», Россия).

3. Определение маркеров фибринолиза: антигена и активности ингибитора активатора плазминогена первого типа (PAI-1), антигена и активности тканевого активатора плазминогена (t-PA) методом ИФА (Technozym® t-PA Combi Actibind ELISA Kit, TECHNOZYM® Actibind® PAI-1 ELISA Kit, TECHNOZYM® PAI-1 Antigen ELISA Kit, Австрия). Данные молекулы служат ключевыми регуляторами активности фибринолиза, in vivo — в связанном с фибрином состоянии.

4. Определение концентрации белков острой фазы воспаления: высокочувствительный С-реактивный белок методом автоматической лазерной нефелометрии (BNProSpec, США, реагенты Siemens, Германия), концентрация фибриногена по Клауссу (автоматический коагулометр Sysmex CA1500, Япония, реагент Multifibren U, Siemens, Германия).

5. Скрининговые коагуляционные тесты — АЧТВ, МНО, тромбиновое время (автоматический коагулометр Sysmex CA1500, Япония, реагенты Siemens, Германия).

6. Определение анти-Ха-активности плазмы через 2,5–3 часа после подкожного введения бемипарина, однократно в ходе исследования амидоли- тическим методом с использованием хромогенного субстрата (автомати- ческий коагулометр Sysmex CA1500, Япония, реагент Berichrom Heparin, Siemens, Германия). Данный показа- тель оценивался для контроля фарма- кокинетических свойств бемипарина, полностью соответствовал заявлен- ным в инструкции по медицинскому применению препарата.

7. Подсчет числа тромбоцитов (авто- матический гематологический ана- лизатор Nihon Kohden MEK 8222, Япония).

Результаты исследования и обсуждение

Полученные результаты представле- ны в табл. 3.

Динамика ключевых показате- лей системы гемостаза и показателей острой фазы воспаления представлена на рис.

Выявленные исходные гиперкоагу- лация, гиперагрегация тромбоцитов и протромбогенные сдвиги в систе- ме фибринолиза у больных с актив- ным РА не являются удивительны- ми, полученные результаты в большей степени подтвердили публикуемые ранее данные о дисбалансе системы гемостаза при ревматоидном артрит- е и других ревматических заболеваниях [30]. Являясь длительно суще- ствующими, отмеченные нарушения играют роль не только в отношении риска венозных тромбозов, но и раз- вития атеротромбоза. Также исходно повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) у большинства пациен- тов (у некоторых из них концентрация достигала 8 мг/мл до начала иссле- дования) может однозначно рассма- триваться как фактор повреждения эндотелия сосудов, способствующий развитию атеросклероза и его ослож- нений.

Выявленные нарушения корре- лировали между собой. Внимания заслуживает связь уровня маркеров тромбоцитической готовности с пара- метрами воспаления: повышение D-димера коррелировало с повышен- ным уровнем СРБ ($r = 0,61$), гипер- агрегация тромбоцитов — с повышен- ным уровнем фибриногена ($r = 0,57$). Также нарушение равновесия в систе- ме фибринолиза (повышение анти- гена PAI-1) коррелировало с уровнем

тромбинемии и фибринообразования (ТАТ и D-димер, $r = 0,59$ и $0,53$ соот- ветственно), что говорит о возможно- сти взаимной амплификации негатив- ных сдвигов в различных компонен- тах системы гемостаза.

Наибольший интерес представляю результаты оценки динамики остро- фазовых белков и маркеров активаци- и свертывания на фоне применения бемипарина. Если констатация досто- верного снижения уровня D-димера и концентрации комплексов ТАТ на 10-й день инъекций бемипарина была ожидаемой и в полной мере под- твердила выраженный антикоагулянт- ный эффект препарата, то значимое снижение уровня СРБ и фибриноге- на свидетельствовало о дополнитель- ном противовоспалительном эффекте бемипарина. Данное положительное влияние низкомолекулярного гепарина на активность воспаления может объ- ясняться в первую очередь коррекцией тромбинемии (о ней свидетельство- вало снижение плазменной концен- трации комплекса ТАТ) и фибрино- образования (снижение концентрации D-димера), однако механизмы этого противовоспалительного влияния могут быть более сложны и связаны со снижением экспрессии провоспа- лительных цитокинов синовиоцитами и лейкоцитами, увеличением экспрес- сии противовоспалительных молекул эндотелием, снижением активации комплемента, снижением микровези- куляции тромбоцитов и др. Однако данные гипотезы требуют дальней- ших исследований. Нормализация уровня фибриногена, помимо СРБ, на фоне инъекций бемипарина также является важным фактором противотромботической защиты пациентов и коррекции независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложне- ний.

Немаловажным является зафиксиро- ванное достоверное снижение уровня ингибитора активатора плазминогена PAI-1 на фоне применения бемипари- на, свидетельствующее об улучшении состояния системы фибринолиза, что также немаловажно для предотвраще- ния как венозного тромбообразования, так и атеротромбоза.

Еще одним фактором коррекции сосудистых тромбоцитических осложне- ний, в первую очередь атеротромбо- за, является положительное влияние применения бемипарина на степень агрегации тромбоцитов. Несмотря на то, что в целом по исследуемой

группе пациентов данное снижение активности тромбоцитов не достигло очевидных отличий от исходных зна- чений, в отдельных случаях снижение первоначально повышенной агрега- ции тромбоцитов было достаточно явным.

Клинически за короткий пери- од наблюдения пациентов значимого улучшения симптоматики РА не зафик- сировано, лишь некоторые пациенты отметили уменьшение утренней ско- ванности и увеличение подвижности в суставах, однако скорее всего эти ощущения носили психологический характер (эффект плацебо), так как для реального клинического улуч- шения необходима более длительная эффективная противовоспалительная терапия.

Высокий профиль безопасности бемипарина отмечен у всех пациентов исследуемой группы — не зафиксиро- вано ни одного случая кровотечения на фоне применения «двойной» профи- лактической дозы, также не развилось ни одного случая ГИТ и аллергиче- ской реакции. Фармакокинетика пре- парата (степень анти-Ха-активности на пике концентрации в крови, $0,34 \pm 0,08$ Ед/мл) соответствовала инструк- ции по медицинскому применению препарата.

Заключение

Применение низкомолекулярного гепарина 2-го поколения бемипарина натрия (Цибор®) является эффектив- ным и обладающим высоким профи- лем безопасности средством коррекции состояния тромбоцитической готовно- сти и противовоспалительной защиты у пациентов группы риска атеротром- боза и венозного тромбоэмболизма.

Полученные данные, свидетель- ствующие об отчетливой противовос- палительной активности бемипари- на натрия (Цибор®), могут служить мотивацией его продленного приме- нения в группах пациентов, у которых воспаление вносит существенное нега- тивное влияние в поддержание тром- богенного риска (помимо ревматиче- ских заболеваний, это, в первую оче- редь, сердечно-сосудистая патология, а также онкопатология, патология беременности, послеоперационный период, критические состояния и др.), а также являться одной из мотиваций приоритетного использования НМГ 2-го поколения в качестве антитром- ботической поддержки при наличии показаний. Проведенное исследова-

ние является нашим первым опытом применения НМГ для коррекции воспалительной активности у пациентов с ревматическими заболеваниями. Требуется дальнейшие исследования эффектов НМГ для определения оптимального режима дозирования и продолжительности их применения у пациентов с различными видами патологии, оценки возможностей длительного применения антитромботических средств с различными механизмами антикоагулянтной защиты, а также их комбинации с антитромботическими препаратами других групп (в первую очередь антиагрегантами).

Оценка показателей острой фазы воспаления (в первую очередь определение концентрации высокочувствительного СРБ как наиболее информативного, изученного, доступного для лабораторной диагностики белка острой фазы воспаления) является важным инструментом контроля состояния тромботической готовности пациентов, в том числе на фоне проведения антитромботической профилактики. ■

Литература

1. Момот А. П., Цыпкина Л. П., Тараненко И. А. и соавт. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. 138 с.
2. Genest J., McPherson R., Frohlich J. et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dys-lipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult — 2009 recommendations // *Can J Cardiol*. 2009; 25 (10): 567–579.
3. NACB LMPG Committee Members, Myers G. L., Christenson R. H., Cushman M., Ballantyne C. M. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease // *Clin Chem*. 2009; 55 (2): 378–384.
4. The Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet*. 2010; 375 (9709): 132–140.
5. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Насонова Е. Л., Насоновой В. А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с.
6. Peters M. J., Symmons D. P., McCarey D. W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» // *Ann. rheum. dis.* 2010, 69 (2), 325–331.
7. Maradit-Kremers H., Crowson C. S., Nicola P. J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // *Arthr Rheum*. 2005; 52: 402–411.
8. Kitaz G. D., Gabriel S. E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives // *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (1): 8–14.
9. Fox E. A., Kahn S. R. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies // *Thromb Haemost*. 2005; 94: 362–365.
10. Johannesdotir S. A., Schmidt M. et al. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study // *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 815–821.
11. Zuller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden // *Lancet*. 2012; 379: 244–249.
12. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М.: МЕДИ Экспо, 2009. 389 с.
13. Kakkar W., Howes J., Sharma V., Kadzija Z. A comparative, double-blind, randomized trial of a new-second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism in patients undergoing hip arthroplasty // *Thromb. Haemost*. 2000; 83: 523–529.
14. Шулушко Е. М. Бемипарин — низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбоемболий // *Трудный пациент*. 2011, № 4, т. 9, с. 42–48.
15. Hirsh J., Warkentin T. E., Shaughnessy S. G. et al. Heparin and lowmolecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety // *Chest*. 2001; 119: Suppl. 1: 64 S–94 S.
16. Gebbska M. A., Titley I., Paterson H. F. et al. High-affinity binding sites for heparin generated on leukocytes during apoptosis arise from nuclear structures segregated during cell death // *Blood*. 2002; 99: 2221–2227.
17. Falkon L. et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers — a dose-finding study within the therapeutic range // *Thromb. Haemost*. 1997; 77: 133–136.
18. Collignon et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins — dalteparin, enoxaparin, nadroparin — administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism) // *Thromb. Haemost*. 1995; 73: 630–640.
19. Borrell M. et al. Pharmacokinetic profiles of two LMWH: Bemiparin 3,500 IU and Enoxaparin 4,000 IU after subcutaneous administration in healthy volunteers // *Thromb. Haemost*. 2001; 86: Suppl.: CD3578 (Abstract).
20. Moreno Gonzalez E., Fontcuberta J., De La Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery // *Hepatogastroenterology*. 1996; 43: 744–747.
21. Kakkar W. et al. Comparative, double-blind, randomized trial of a new-second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism in patients undergoing hip arthroplasty // *Thromb. Haemost*. 2000; 83: 523–529.
22. Navarro-Quilis A. et al. Efficacy and safety of bemiparin compared with Enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized double-blind clinical trial // *J. Thromb. Haemost*. 2003; 1: 425–432.
23. Abad J. I. et al. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery // *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007, Oct; 127 (8): 665–670.
24. Rodríguez-Mañas L., Gómez-Huelgas R., Veiga-Fernández F., Ruiz G. M., González J. M. Thromboprophylaxis with the low-molecular-weight heparin bemiparin sodium in elderly medical patients in usual clinical practice: the ANCIANOS study // *Clin Drug Investig*. 2010; 30 (5): 337–345.
25. Kakkar V. V., Balibrea J. L., Martínez-González J., Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study // *J Thromb Haemost*. 2010, Jun; 8 (6): 1223–1229.
26. Santamaria A. et al. Low-molecular-weight heparin, bemiparin, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standard clinical practice: the ESFERA study // *Int J Clin Pract*. 2006; 60 (5): 518–525.
27. Lecumberri R., Rosario E., Pacho J., Rocha E. Fixed-dose low molecularweight heparin, bemiparin, in the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with transient risk factors in standard clinical practice: the FLEBUS study // *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 2504–2508.
28. De Lorenzo F., Newberry D. et al. Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure // *Am HeartJourn*. 2002, vol. 143 (4): 689–694.
29. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012; 141 (2) (Suppl): 7 S–e801 S.
30. Dimitroulas T., Douglas K. J. et al. Derangement of hemostasis in rheumatoid arthritis: association with demographic, inflammatory and metabolic factors // *Clin Rheumatol*. 2013, 32: 1357–1364.

Влияние антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций у больных артериальной гипертензией I–II степени

Т. Е. Морозова, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Гонтаренко¹

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

Резюме. Представлены результаты влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с различными фармакологическими свойствами периндоприла и эналаприла на показатели состояния когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, когнитивные нарушения, антигипертензивные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, эналаприл.

Abstract. The results of the influence of angiotensin-converting enzyme with different pharmacological properties of perindopril and enalapril on cognitive performance status according to neuropsychological testing in patients with hypertension.

Keywords: hypertension, cognitive function, cognitive impairment, antihypertensive drugs, angiotensin converting enzyme inhibitors, perindopril, enalapril.

В последние годы все большее внимания стало уделяться ранним проявлениям поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии (АГ), так как уже доказано, что поражение головного мозга может проявляться не только инсультами, но и нарушениями когнитивных функций — памяти, мышления, внимания, что существенно повышает риск развития деменции, частота которой достигает 10–15% в год, а за 5-летний период наблюдения у 70% пациентов умеренные когнитивные нарушения (КН) трансформируются в деменцию [1–3].

В связи с этим особую актуальность приобретают вопросы рационального выбора антигипертензивной терапии с учетом потенциального влияния препаратов на состояние когнитивных функций. Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии различных классов антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций неоднозначны и противоречивы. В частности, это относится к препаратам, влияющим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Экспериментальные и клинические исследования однозначно свидетельствуют о важной роли повышенной активности РААС головного мозга в возникновении и прогрессировании нарушений когнитивных функций [4–6]. В качестве возможной терапевтической страте-

гии рассматриваются возможные эффекты блокады РААС головного мозга с целью предотвращения прогрессирования когнитивных нарушений (КН) [7]. Очевидно, что наибольшим потенциалом с этой точки зрения должны обладать ингибиторы АПФ, способные снижать уровень ангиотензина II в плазме крови и тканях головного мозга, так как этот гормон является одним из ключевых медиаторов в развитии и прогрессировании КН [8–11].

В то же время остается нерешенным вопрос, все ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут оказывать положительное воздействие на когнитивные функции у больных АГ с КН [12–14]. Так, результаты ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют об отсутствии преимуществ ингибиторов АПФ в отношении влияния на когнитивные функции у больных АГ [15], тогда как в исследовании PROGRESS было доказано, что антигипертензивная терапия ингибитором АПФ периндоприлом снижает риск нарушений когнитивных функций у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе [16]. Подобные различия, по-видимому, могут определяться существующими фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями, присущими различным представителям данного класса препаратов. Наибольшим потенциалом в отношении влияния на когнитивные функции должны обладать те ингибиторы АПФ, которые имеют большую липофильность, большее сродство к тканевым компонен-

там РААС и лучше проникают через гематоэнцефалический барьер [17, 18]. Все это позволяет предполагать, что имеются важные различия в отношении влияния ингибиторов АПФ на когнитивные функции, однако комплексных исследований по оценке влияния терапии ингибиторами АПФ с различными фармакологическими свойствами на когнитивные функции у больных АГ без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе не проводилось.

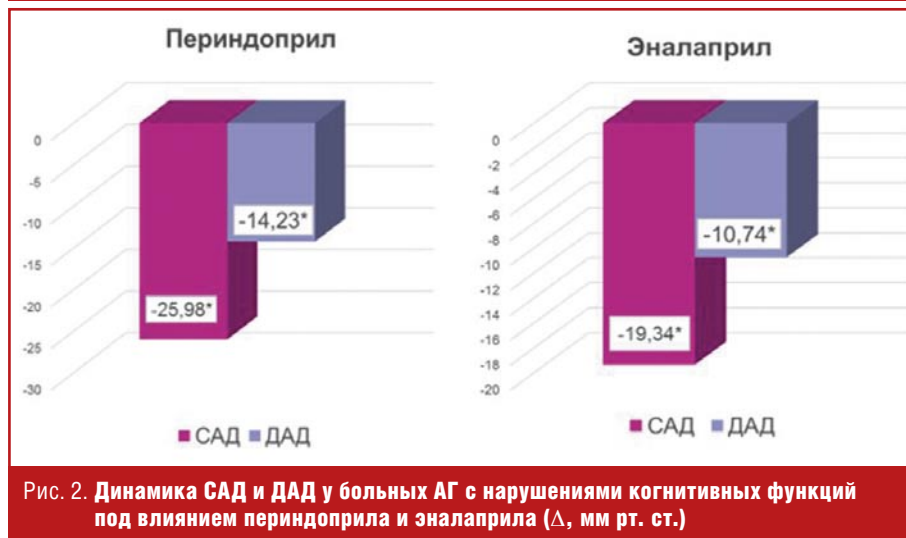
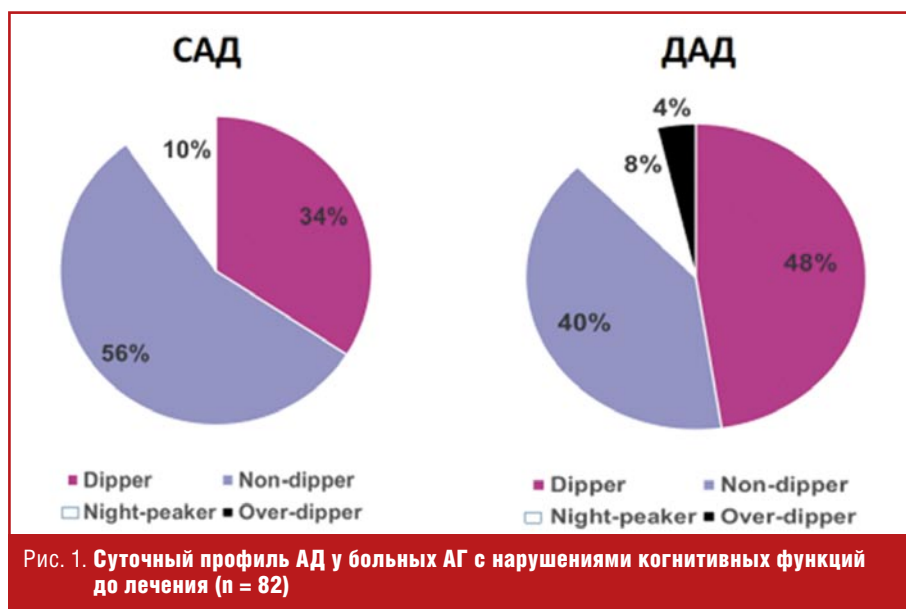
В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение влияния двух ингибиторов АПФ, широко используемых в клинической практике, периндоприла и эналаприла, обладающих разными фармакологическими свойствами, на состояние когнитивных функций у больных АГ без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование по оценке влияния антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций были включены 82 больных АГ I–II степени (50 женщин и 32 мужчины) в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $58,04 \pm 8,59$ года) без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, имеющих нарушения когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Не включались в исследование пациенты с наличием критериев деменции по данным шкалы MMSE (Mini Mental

¹ Контактная информация:
klinfarma@mail.ru



State Examination), симптоматической АГ, наличием противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости ингибиторов АПФ, инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе любых сроков давности, а также другими клинически значимыми неврологическими заболеваниями, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК по NYHA (Нью-Йоркская классификация), сахарным диабетом 1-го типа, декомпенсацией сахарного диабета 2-го типа (при уровне HbA_{1c} (гликированный гемоглобин) > 7,5%).

Все пациенты перед началом лечения либо не принимали антигипертензивной терапии вообще или не получали регулярной антигипертензивной терапии. Больные методом конвертов были рандомизированы в две группы: периндоприла (n = 41) и эналаприла (n = 41). Начальная суточная доза периндоприла составила 5 мг, эналаприла — 10 мг, в дальнейшем при недостаточном анти-

гипертензивном эффекте доза увеличивалась соответственно до 10 и 20 мг.

Программа клинического обследования включала в себя: анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, проведение суточного мониторингирования АД (СМАД), а также оценку показателей когнитивных функций с помощью различных методик нейропсихологического тестирования. С этой целью использовали шкалу оценки психического статуса Mini-mental State Examination (MMSE), визуально-аналоговую шкалу субъективной оценки памяти и внимания (ВАШ), проводили исследование оперативной памяти и внимания по субтесту Векслера 5, определение концентрации внимания по субтесту Векслера 7. Для исключения признаков депрессии всем больным проводили анкетирование по госпитальной шкале депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Качество жизни оценивали с помощью Гетеборгского опросника и по данным

опросника SF-36. Также определяли уровни биохимических маркеров, отражающих активность РААС (ангиотензин II) и эндотелиальную дисфункцию (эндотелин-1) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

На каждом визите оценивались эффективность, переносимость лечения и регистрировались побочные эффекты. В случае необходимости больным индивидуально назначались дополнительные визиты. Лекарственные препараты назначались открытым способом без применения плацебо в добавление к терапии, которую пациенты получали в неизменном виде не менее 12 недель.

Статистическая обработка полученных данных выполнена по программе Statistica 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm a$ (M — средняя величина, а — среднее квадратичное отклонение). Разница показателей в двух группах оценивалась при помощи критерия Манна–Уитни. Динамика параметров во времени оценивалась при помощи критерия Вилкоксона. Для выявления наличия связи между величинами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Достоверными считались различия и корреляции при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка когнитивных функций у больных АГ

Результаты нейропсихологического тестирования в комплексе с оценкой гемодинамических показателей, которое было проведено 134 больным АГ I–II степени без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, показали, что признаки нарушений когнитивных функций имеют место у 82 пациентов (61,19%). Следует отметить, что анкетирование по шкале MMSE не выявило достоверных признаков выраженного когнитивного снижения, однако более чувствительные тесты позволили выявить легкие и умеренные нарушения когнитивных функций. Об этом свидетельствует снижение таких показателей, как показатель внимания по субтесту Д.Векслера, который составил $36,20 \pm 11,56$ балла (в группе пациентов АГ без КН — $69,53 \pm 2,42$ балла, $p < 0,001$), показатель непосредственной слухоречевой памяти по субтесту Д.Векслера 5 — $9,46 \pm 1,91$ балла (в группе пациентов АГ без КН — $13,96 \pm 1,04$ балла, $p < 0,001$). Показатели субъективной оценки памяти и внимания составили: по шкале ВАШ «Память» $72,49 \pm 20,19$ мм (в группе пациентов АГ без КН — $94,16 \pm 3,18$ мм, $p = 0,004$), по шкале ВАШ «Внимание» $68,09 \pm$

18,42 мм (в группе пациентов АГ без КН — $89,0 \pm 7,12$ мм, $p = 0,004$).

У этих больных по данным СМАД имело место повышение исходных значений САД и ДАД во все периоды: САД_{сут} и ДАД_{сут} составили $141,05 \pm 7,74$ и $88,52 \pm 6,58$ мм рт. ст., САД_{дн.} и ДАД_{дн.} — $144,35 \pm 8,23$ мм рт. ст. и $92,30 \pm 6,43$ мм рт. ст., САД_{ночн.} и ДАД_{ночн.} — $132,24 \pm 10,08$ мм рт. ст. и $80,94 \pm 9,05$ мм рт. ст. соответственно. Кроме того, выявлены высокие показатели гипертонической нагрузки: индекс времени по САД и ДАД во все временные промежутки более чем в 2–3 раза превышает нормальные показатели у 86% больных.

Также у большого количества больных выявлены нарушения суточного профиля артериального давления (АД). Так, у 46 больных (56,1%) отсутствовало достаточное снижение САД и у 33 (40,2%) ДАД в ночное время, и у них профиль АД был представлен типом суточной кривой «non-dipper». Повышение САД в ночные часы (тип суточной кривой «night-reaker») отмечено у 8 больных (9,8%) и ДАД у 3 больных (3,7%). У части пациентов (7 больных; 8,5%), напротив, отмечалось чрезмерное снижение ДАД в ночное время (тип суточной кривой «over-dipper»). Нормальный суточный профиль с достаточным ночным снижением САД (тип суточной кривой «dipper») выявлен лишь у 28 больных (34,1%) и ДАД у 39 больных (47,6%). Характер изменений суточного профиля АД до лечения в группах периндоприла и эналаприла достоверно не различался (рис. 1).

При анализе активности РААС у больных АГ с нарушениями когнитивных функций выявлены более высокий уровень ангиотензина II — $60,04$ (53,78; 66,48) нг/мл по сравнению с контрольной группой (больные АГ без КН — $48,39$ (25,89; 54,18) нг/мл, $p = 0,003$) и нормальными значениями 10 – 30 нг/мл. Уровень ангиотензина II достоверно не различался у мужчин и женщин — $64,40$ (61,48; 68,57) и $57,93$ (52,51; 69,46) нг/мл соответственно, $p = 0,12$. Отмечено достоверное повышение активности ангиотензина II при АГ II степени по сравнению с АГ I степени — $64,40$ (54,78; 75,54) и $55,43$ (45,68; 65,19) нг/мл соответственно, $p = 0,011$. Выявлена тенденция к повышению активности ангиотензина II у курящих больных по сравнению с некурящими лицами — $64,54$ (54,11; 69,99) и $57,91$ (54,28; 63,24) нг/мл соответственно, $p = 0,08$. Также у всех обследованных больных АГ с КН был выявлен повышенный уровень эндотелина-1 в сыворотке крови по сравнению с группой контроля (больные АГ без

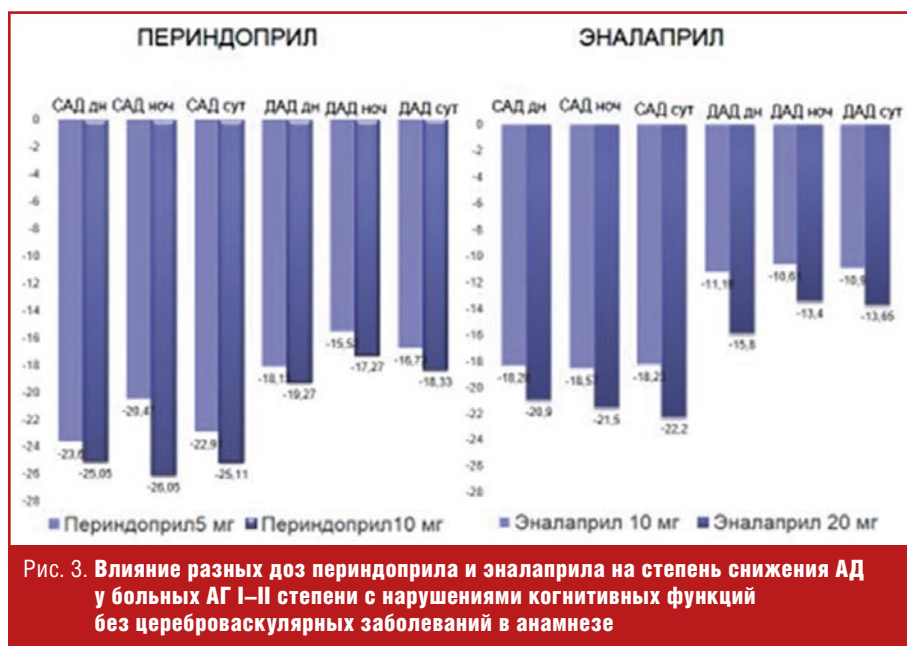


Рис. 3. Влияние разных доз периндоприла и эналаприла на степень снижения АД у больных АГ I–II степени с нарушениями когнитивных функций без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе

КН) $0,94$ (0,56; 2,32) фмоль/мл и $0,52$ (0,28; 0,89), $p = 0,043$) и нормальными значениями $0,26$ фмоль/мл ($p = 0,001$).

Влияние антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций

Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) через 12 недель лечения был достигнут у 87% больных, принимавших периндоприл, и у 79% больных, принимавших эналаприл. Показатели офисного АД достоверно снизились в обеих группах (рис. 2).

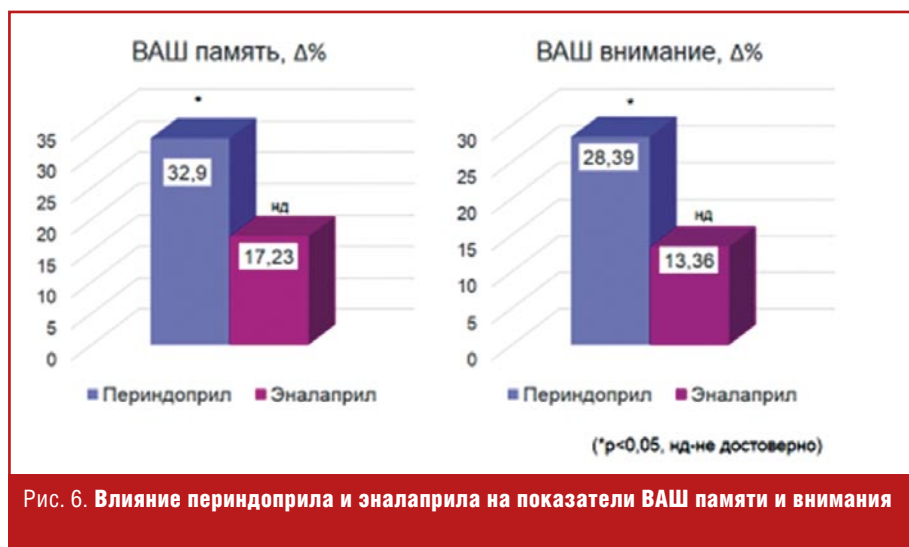
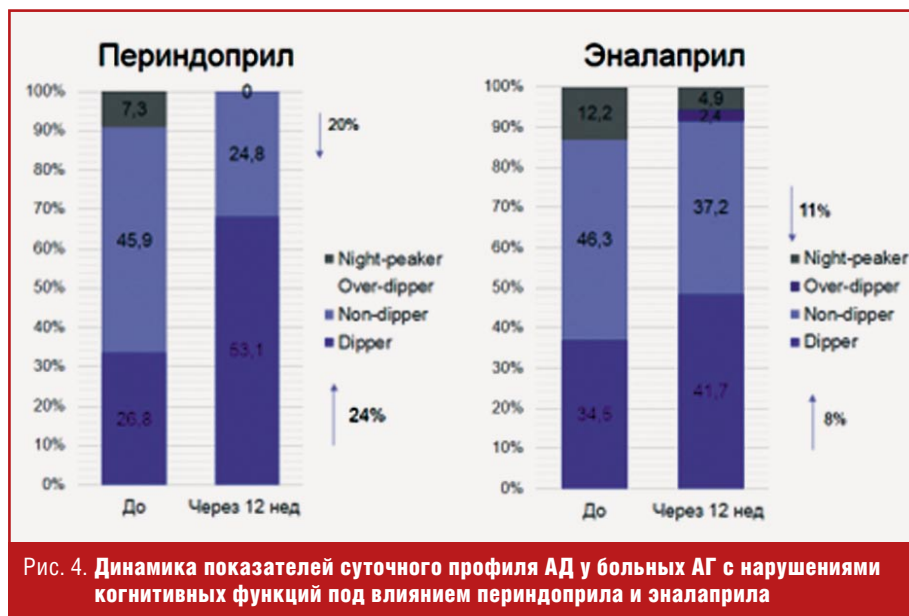
Высокая антигипертензивная эффективность изученных препаратов в разных дозах у больных АГ с нарушениями когнитивных функций была подтверждена результатами данных СМАД. Отмечено достоверное снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД ($p < 0,05$) как на фоне приема периндоприла, так и эналаприла (рис. 3), что согласуется с результатами других исследований [19, 20]. При этом отмечено положительное влияние периндоприла и эналаприла на суточный профиль АД, выражавшееся в увеличении количества больных с нормальным суточным профилем «dipper» и уменьшении числа больных с нарушенными типами суточного профиля («non-dipper», «night-reaker», «over-dipper») (рис. 4).

Анализ влияния периндоприла и эналаприла, ингибиторов АПФ с различными фармакологическими свойствами, на показатели когнитивных функций показал, что наряду с антигипертензивным эффектом препараты влияют и на когнитивные функции, но выраженность этого влияния различна. Степень

изменения когнитивных функций была достоверно больше на фоне ингибитора АПФ периндоприла, обладающего высокой липофильностью и высоким сродством к тканевому АПФ. Липофильность препарата и связанная с ним высокая аффинность к тканевому АПФ позволяют ему лучше проникать в ткани головного мозга и оказывать благоприятное влияние на когнитивные функции, обеспечивать защиту органов-мишеней.

Так, на фоне терапии периндоприлом отмечено уменьшение количества жалоб на ухудшение памяти и внимания с $2,27 \pm 0,90$ до $1,46 \pm 0,64$ ($p < 0,05$), достоверное увеличение показателя MMSE с $28,56$ до $29,45$ балла, $\Delta\% = 4,04$ ($p < 0,05$), субтеста Векслера 5 с $9,48 \pm 1,9$ до $11,19 \pm 2,02$, $\Delta\% = 24,86$ и субтеста Векслера 7 с $36,9 \pm 13,12$ до $48,31 \pm 10,41$, $\Delta\% = 44,11$ ($p < 0,05$ во всех случаях). Также на фоне приема эналаприла количество жалоб на ухудшение памяти и внимания и показатель MMSE практически не изменились и отмечена некоторая тенденция к увеличению баллов по субтестам Векслера 5 и 7 (на 3,45% и 25,26% соответственно, $p > 0,05$) (рис. 5). Кроме того, отмечено достоверное улучшение показателей по ВАШ «Памяти» и «Внимания» на фоне приема периндоприла (рис. 6).

Степень изменения биохимических маркеров (ангиотензина II и эндотелина-1) также была более выраженной на фоне периндоприла: уровень ангиотензина II снизился на фоне периндоприла и эналаприла на 31,56% ($p < 0,001$) и 18,9% ($p < 0,05$) нг/м соответственно (рис. 7), эндотелина-1 — на 59,56% ($p = 0,001$) и 31,24% ($p = 0,06$) соответственно (рис. 8).



Положительная динамика гемодинамических показателей, биохимических маркеров активности РАСС и улучшение показателей когнитивных функций сопровождались улучшением показателей качества жизни. Средний балл по анкете «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» по Гетеборгскому опроснику снизился на 23% в группе периндоприла ($p = 0,004$) и на 15% в группе эналаприла ($p = 0,015$), что свидетельствует об уменьшении выраженности симптомов, связанных с АГ. По данным опросника SF-36 улучшились показатели физического и психологического компонента здоровья под влиянием обоих препаратов. Однако более выраженное улучшение наблюдалось на фоне приема периндоприла (рис. 9).

Таким образом, полученные результаты подтверждают гипотезу, что повреждение головного мозга, являющегося органом-мишенью при АГ, способствует развитию когнитивных нарушений, что сопровождается более значимым изменением показателей активности РАСС и эндотелиальной дисфункции. Ингибиторы АПФ на сегодняшний день являются одними из наиболее широко применяемых препаратов при АГ, однако при выборе конкретного препарата следует учитывать имеющиеся фармакологические различия между отдельными препаратами. Несмотря на сопоставимость степени антигипертензивного эффекта, в плане потенциальной пользы и уменьшения когнитивных нарушений преимущественно обладают те из них, которые имеют большее сродство к тканевой РАСС в головном мозге.

Заключение

У больных АГ I–II степени, не имеющих цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, достаточно часто (60,2%) выявляются признаки нарушений когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования. У этих больных имеют место клиничко-лабораторные особенности, такие как нарушения суточного профиля АД, высокие показатели гипертонической нагрузки, более значимое повышение уровней ангиотензина II и эндотелина-1 по сравнению с больными без нарушений когнитивных функций. По мере увеличения степени АГ у больных появляются более выраженные изменения когнитивных функций, что сопровождается и более значимыми повышениями биохимических маркеров активности РАСС и функции эндотелия (ангиотензина II и эндотелина-1).

Ингибитор АПФ периндоприл по сравнению с эналаприлом, наряду с сопоста-

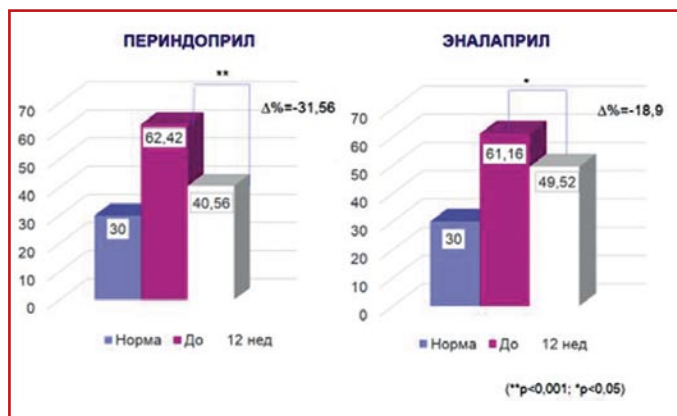


Рис. 7. Влияние периндоприла и эналаприла на уровень ангиотензина II у больных АГ с нарушениями когнитивных функций

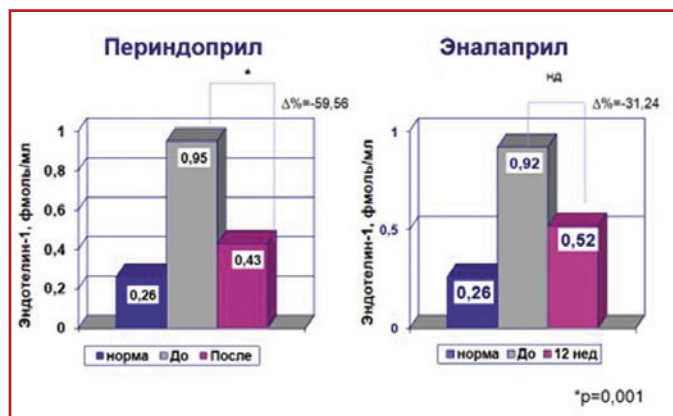


Рис. 8. Влияние периндоприла и эналаприла на уровень эндотелина-1 у больных АГ с нарушениями когнитивных функций

вимой антигипертензивной эффективностью, обладает более выраженным церебропротективным эффектом, в большей степени снижает уровни ангиотензина II и эндотелина-1, что можно объяснить высокой липофильностью и большим сродством к тканевым компонентам РААС. Это также свидетельствует в целом о большем влиянии на активность РААС и функцию эндотелия и позволяет говорить о его плейотропных свойствах. ■

Литература

- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. A metaanalysis of individual data for an million adult in 61 prospective studies. Prospective studies collaboration // Lancet. 2002; 360: 1903–1913.
- Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., Aevansson O., Witteman J. C., Lernfelt B. et al. Blood pressure and risk of dementia: result from the Rotterdam study and the Gothenberg H-70 study // Dement Geriatric Cogn Disord. 2001; 12: 33–39.
- Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. С. 27–32.
- Jennings J. R. Zanstra Y. Is the brain the essential in hypertension? // Neuroimage. 2009; 47: 914–921.
- Masaki Mogi, Jun Iwanami and Masatsugu Horiuchi. Roles of Brain Angiotensin II in Cognitive Function and Dementia // International Journal of Hypertension. 2012, Article ID 169649, 7 p.
- Ohrui T. Alzheimer disease-contribution of renin-angiotensin system to Alzheimer disease progression // NihonRinsho. 2012, Sep; 70 (9): 1599–1603.
- Wright J. W., Harding J. W. Brain renin-angiotensin-A new look at an old system // Progress in Neurobiology. 2011, vol. 95, № 1, p. 49–67.
- Kazama K., Anrather J., Zhou P. et al. Angiotensin II impairs neurovascular coupling in neocortex through NADPH oxidase-derived radicals // Circ Res. 2004 Nov 12; 95 (10): 1019–1026. [PubMed].
- Скворцова В. И. и др. Артериальная гипертония

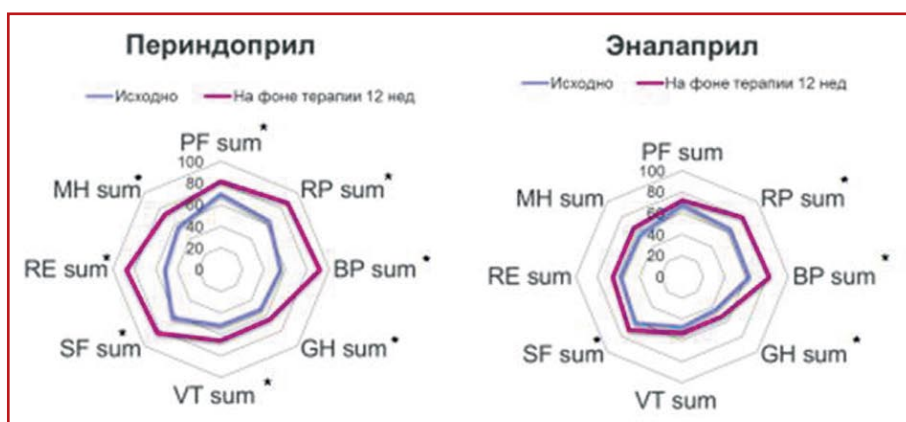


Рис. 9. Динамика показателей качества жизни по данным опросника SF-36 у больных АГ с нарушениями когнитивных функций под влиянием периндоприла и эналаприла

- и головной мозг // Журн. неврологии и психиатрии. 2006. № 10. С. 68–76.
- Nimmo A. J., Vink R. Recent patents in CNS drug discovery: the management of inflammation in the central nervous system // Recent Pat CNS Drug Discovery. 2009; 4: 86–95.
- Maes M., Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L., Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways // NeuroEndocrinolLett. 2011; 32: 7–24.
- Sink K. M., Leng X., Williamson J., Kritchevsky S. B., Yaffe K., Kuller L., Yasar S., Atkinson H., Robbins M., Psaty B., Goff D. C. Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study // Arch Intern Med. 2009, Jul 13; 169 (13): 1195–1202.
- Sastre M., Richardson J. C., Gentleman S. M., Brooks D. J. Inflammatory risk factors and pathologies associated with Alzheimer's disease // CurrAlzheimerRes. 2011; 8: 132–141.
- Ohrui T. Alzheimer disease-contribution of renin-angiotensin system to Alzheimer disease progression // NihonRinsho. 2012, Sep; 70 (9): 1599–1603.
- Phillips M. I., de Oliveira E. M. Brain renin angiotensin in disease // J. Mol. Med. 2008. 86, 715–722.
- PROGRESS collaborative group. Randomized

- trial of a perendopril-bases blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // Lancet. 2001; 358: 1033–1041.
- Yamada K., Uchida S., Takahashi S. et al. Effect of a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in a mouse model of Alzheimer's disease // Brain Research C. 2010, vol. 1352, p. 176–186.
- Tzourio C., Anderson C., Chapman N., Woodward M., Neal B. et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // Arch. Intern. Med. 2003. 163: 1069–1075.
- Недогода С. В., Брель У. А., Чалыба Т. А. Различная эффективность антагониста рецепторов ангиотензина II и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертонии у лиц пожилого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 7, № 3, с. 21–25.
- Шлымова Р. О., Майкотова А. М., Тундыбаева М. К. Нарушение суточного ритма артериального давления — фактор риска развития когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертонией // Функцион. диагностика. 2007. № 1, с. 25–32.

Некоторые аспекты применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у кардиологических больных

Н. М. Воробьева, доктор медицинских наук

ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены возможности использования ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и вопросы безопасности антитромбоцитарной терапии.

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

Abstract. Possibilities of use of acetylsalicylic acid and clopidogrel in patients with stable implications of atherothrombosis, for primary prevention of cardiovascular diseases and safety questions of antithrombocytic therapy are surveyed.

Keywords: acetylsalicylic acid, clopidogrel, primary prevention, safety, gastrointestinal bleedings.

Признание атеротромбоза основной патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), успехи в изучении молекулярных механизмов тромбообразования оказали влияние на развитие антитромбоцитарной терапии и способствовали появлению новых препаратов [1]. Наиболее изученными и широко применяемыми в клинической практике антитромбоцитарными препаратами в настоящее время являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел.

В качестве лекарственного средства АСК известна с 1899 г. Несмотря на более чем 100-летний опыт использования и появление в последние годы новых антиагрегантов, АСК удалось сохранить за собой позиции «золотого» стандарта антитромбоцитарной терапии. В основе антитромбоцитарного действия АСК лежит ее способность необратимо ингибировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего снижается образование тромбоксана А₂ — мощного стимулятора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Циклооксигеназа имеет две изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Притом, что АСК блокирует обе изоформы, ее активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления. Поскольку тромбоциты не имеют ядра и поэтому не способны синтезировать белки, необратимое ингибирование ЦОГ-1 приводит к тому, что блокада синтеза тромбоксана А₂ под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (в течение 7–10 дней). Именно способность необратимо блокировать ЦОГ-1 обуславливает стабильный и длительный антитромбоцитарный эффект АСК [2].

Клопидогрел по химической структуре относится к тиенопирдинам. Механизм антитромбоцитарного действия клопидогрела отличается от такового АСК и заключается в селективном и необратимом ингибировании P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, что, в свою очередь, приводит к угнетению стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов [3]. Клопидогрел является пролекарством и метаболизи-

руется в печени в активный метаболит с помощью нескольких изоферментов цитохрома Р450 (СYP). Исследования последних лет показали, что существуют полиморфизмы генов, носительство которых ассоциируется со снижением активности ферментов, участвующих в превращении клопидогрела в активный метаболит [4]. Так, носительство аллеля CYP2C19*1 обеспечивает полностью функционирующий метаболизм, тогда как носительство аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 уменьшает функциональную активность ферментов, метаболизирующих клопидогрел. Установлено, что носительство различных аллелей CYP2C19 определяет не только фармакокинетику активного метаболита клопидогрела, но и антиромбоцитарный эффект. По данным ряда исследований [5–10], носительство аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соотносится с меньшим подавлением агрегации тромбоцитов и более высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (включая тромбозы внутрикоронарных стентов) у больных, получающих клопидогрел в стандартной дозировке (75 мг/сут).

Важно отметить, что при одновременном применении АСК и клопидогрела антиромбоцитарный эффект усиливается. Предполагают, что это обусловлено синергизмом между двумя препаратами в подавлении агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном [3, 11].

Ацетилсалициловая кислота, безусловно, является более изученным препаратом, чем клопидогрел, поэтому неудивительно, что спектр ее применения в кардиологии значительно шире. Назначение АСК позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов у больных стабильной и нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда с наличием зубца Q на ЭКГ и без такового, после чрескожных коронарных вмешательств и операции аортокоронарного шунтирования, при цереброваскулярной болезни, а также у пациентов с перемежающейся хромотой атеросклеротического происхождения. Согласно рекомендациям европейских, американских и российских медицинских сообществ при всех вышеперечисленных заболеваниях и состояниях рекомендован неограниченно долгий (пожизненный) прием АСК. В разных рекомендациях при одном и том же заболевании предписано использовать различные дозы АСК (так, например, в Европе поддерживаю-

Таблица

Характеристика исследований по первичной профилактике ССЗ

Исследование	Год	Обследуемая популяция	Количество участников	Средний возраст, годы	Доза АСК	Длительность наблюдения, годы	Плацебо
BDT	1988	Врачи-мужчины	5139	< 70	300 или 500 мг ежедневно	5,6	Нет
PHS	1989	Врачи-мужчины	22071	53	325 мг через день	5	Да
TPT	1998	Мужчины с факторами риска ССЗ	5085	58	75 мг ежедневно	6,7	Да
HOT	1998	Мужчины и женщины с АГ	18790	62	75 мг ежедневно	3,8	Да
PPP	2001	Мужчины и женщины с факторами риска ССЗ	4495	64	100 мг ежедневно	3,6	Нет
WHS	2005	Здоровые женщины	39876	55	100 мг через день	10,1	Да

Примечание. BDT — British Doctors' Study; PHS — Physicians' Health Study; TPT — Thrombosis Prevention Trial; HOT — Hypertension Optimal Treatment Trial; PPP — Primary Prevention Project; WHS — Women's Health Study; АСК — ацетилсалициловая кислота; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; АГ — артериальная гипертензия.

шая доза АСК обычно составляет 75–100 мг/сут, а в США — 81 мг/сут), но предпочтительны все-таки низкие дозы АСК как минимально эффективные.

Клопидогрел рекомендуется использовать в основном в комбинации с АСК (так называемая двойная антитромбоцитарная терапия) при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии, а также у больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, поскольку, как было показано в многочисленных крупных исследованиях, добавление клопидогрела к АСК в этих ситуациях превосходит по эффективности монотерапию АСК. Монотерапия клопидогрелом как альтернатива монотерапии АСК может быть рекомендована только при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей [12–14] и в качестве средства вторичной профилактики у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [15–17]. Во всех остальных случаях монотерапия клопидогрелом возможна лишь при непереносимости АСК.

Рассмотрим более подробно некоторые аспекты применения АСК и клопидогрела в кардиологической практике.

Первичная профилактика ССЗ

Ацетилсалициловая кислота — единственный антитромбоцитарный препарат, рекомендованный для первичной профилактики ССЗ. В разное время были выполнены рандомизированные контролируемые исследования по первичной профилактике ССЗ: British Doctors' Study (BDT), US Physicians' Health Study (PHS), Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT), Primary Prevention Project (PPP) и Women's Health Study (WHS). В 2009 году опубликованы результаты метаанализа [18], объединившего все 6 исследований, который включил 95 000 человек, 660 000 пациенто-лет, 3 554 неблагоприятных сердечно-сосудистых события (табл.). В целом снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у принимавших АСК составило 12% ($p = 0,0001$) и было достигнуто, главным образом, за счет уменьшения риска нефатального инфаркта миокарда. Терапия АСК практически не влияла на общее количество инсультов, но снижала риск ишемического инсульта на 14% ($p = 0,05$). Сердечно-сосудистая смертность у получавших АСК и плацебо не различалась, причем как у мужчин, так и у женщин. Частота больших (главным образом, желудочно-кишечных) кровотечений оказалась выше у получавших АСК (0,1% в год для АСК против 0,07% в год для плацебо, $p < 0,0001$). Метаанализ показал, что прием АСК позволяет предотвратить около 8 случаев инфаркта миокарда на каждую 1 000 мужчин и примерно 2 ишемических инсульта на каждую 1 000 женщин. Также было отмечено, что назначение АСК

с целью первичной профилактики способно предупредить развитие 5 нефатальных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при риске возникновения 3 желудочно-кишечных и 1 внутричерепного кровотечения на 10 000 пациентов в год.

Кроме того, в исследовании HOT [19] была продемонстрирована польза назначения низких доз АСК (75 мг/сут) больным артериальной гипертензией с хорошо подобранной гипотензивной терапией. Так, на фоне приема АСК снижение риска развития инфаркта миокарда составило 36% ($p = 0,002$), любых сердечно-сосудистых осложнений — 15% ($p = 0,003$). Анализ подгрупп показал, что у некоторых категорий пациентов польза от применения АСК превышала риск геморрагических осложнений. Риск любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был ниже на 45% у больных артериальной гипертензией с уровнем сывороточного креатинина ≥ 115 мкмоль/л, на 20% — при исходном систолическом АД ≥ 180 мм рт. ст., на 29% — при исходном диастолическом АД ≥ 107 мм рт. ст., на 22% — у пациентов с уровнем риска ССЗ $\geq 10\%$ по шкале SCORE. При этом наибольший эффект терапии АСК был отмечен у больных с высоким и очень высоким уровнем риска ССЗ. Полученные результаты позволили экспертам рекомендовать низкие дозы АСК (75–150 мг/сут) больным артериальной гипертензией с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или при очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии других ССЗ [20, 21].

В настоящее время нет данных об эффективности и безопасности монотерапии клопидогрелом в первичной профилактике ССЗ.

Использование комбинации АСК и клопидогрела с целью первичной профилактики ССЗ у лиц с высоким риском также нецелесообразно. Это продемонстрировал анализ подгрупп в исследовании CHARISMA [22]. Целью этого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического испытания являлось сравнение терапии клопидогрелом (75 мг/сут) и плацебо у пациентов, получающих низкие дозы АСК (75–162 мг/сут) с целью как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В него включили 15 603 пациента в возрасте 45 лет и старше (средний возраст 64 года; 70% мужчин) с документированными симптомными ССЗ (ишемическую болезнь сердца имели около 50% участников; цереброваскулярную болезнь — около 35%; атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей — около 23%), а также с множественными факторами риска атеротромбоза. Половина пациентов ($n = 7802$) получали клопидогрел и АСК (группа вмешательства), остальные участники ($n = 7801$) — плацебо и АСК (группа контроля), однако прием препаратов досрочно прекратили 20,4% и 18,2%

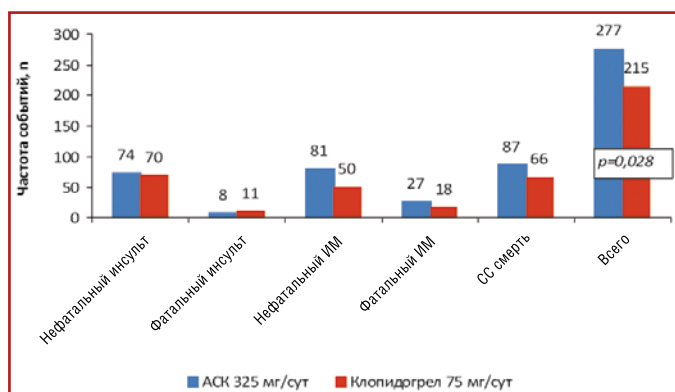


Рис. 1. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в подгруппе больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей в исследовании CAPRIE

больных соответственно ($p < 0,001$), в том числе 4,8% и 4,9% — из-за развития побочных эффектов. Средний срок наблюдения составил 28 месяцев. Частота возникновения первичной конечной точки (инфаркт миокарда + инсульт + сердечно-сосудистая смерть) в группах клопидогрела и плацебо составила 6,8% и 7,3% соответственно (относительный риск (ОР) 0,93; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,05; $p = 0,22$). По частоте серьезных кровотечений статистически значимых различий между группами клопидогрела и плацебо обнаружено не было (1,7% против 1,3% соответственно; ОР 1,25; 95% ДИ 0,97–1,61; $p = 0,09$), хотя имел место тренд в пользу плацебо. Таким образом, в целом для изученной выборки пациентов комбинированная терапия клопидогрелом и АСК не обнаружила преимуществ перед монотерапией АСК.

Анализ подгрупп показал, что среди 3284 обследуемых с множественными факторами риска ССЗ частота первичной конечной точки в группе клопидогрела оказалась выше, чем в группе плацебо (6,6% против 5,5% соответственно), что сопровождалось увеличением риска неблагоприятных сосудистых событий на 20% (ОР 1,20; 95% ДИ 0,91–1,59; $p = 0,20$), которое, тем не менее, не достигало уровня статистической значимости. Однако при этом значительно возрастала смертность как от любых причин (5,4% против 3,8% в группе плацебо; $p = 0,04$), так и сердечно-сосудистая (3,9% против 2,2% в группе плацебо; $p = 0,01$). Результаты именно этого фрагмента исследования позволили сделать вывод о нецелесообразности использования монотерапии клопидогрелом с целью первичной профилактики ССЗ.

Напротив, использование клопидогрела с целью вторичной профилактики ССЗ в этом же исследовании оказалось более эффективным. На это указывает анализ подгрупп, включивший 12153 симптомных больных с подтвержденными ССЗ. У этой категории пациентов частота первичной конечной точки в группе клопидогрела была ниже, чем в группе плацебо (6,9% против 7,9% соответственно), что сопровождалось снижением риска неблагоприятных событий на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77–0,998; $p = 0,046$) без какого-либо влияния на риск сердечно-сосудистой смерти. По частоте больших кровотечений различий между принимавшими клопидогрел и плацебо выявлено не было, а частота малых геморрагий была значительно выше в группе клопидогрела (2,1% против 1,3% в группе плацебо; $p < 0,001$).

Антитромбоцитарная терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза

Прямое сопоставление монотерапии АСК с монотерапией клопидогрелом у больных высокого риска, недавно пере-

несших инфаркт миокарда, инсульт или имеющих клинические проявления атеросклероза артерий нижних конечностей, выполнено в рандомизированном контролируемом исследовании CAPRIE [23], результаты которого были опубликованы в 1996 году. Исследование было многоцентровым (384 лечебных учреждения из 16 стран) и включило 19185 пациентов. Поводом для включения послужило наличие у больного одного из клинических проявлений атеросклероза: 1) инфаркта миокарда с формированием патологических зубцов Q на ЭКГ и/или повышением уровня кардиоспецифических ферментов более чем в 2 раза от верхней границы нормы давностью от нескольких дней до 35 суток; 2) ишемического инсульта (в том числе лакунарного) давностью от 1 недели до 6 месяцев; 3) симптомов атеросклероза периферических артерий (перебегающая хромота предположительно атеросклеротического генеза в сочетании со сниженным лодыжечно-плечевым индексом или хирургические вмешательства в связи с перемежающейся хромотой в анамнезе). Наличие одного из данных заболеваний — основной критерий для включения в исследование, в соответствии с которым пациентов распределили на три подгруппы. Однако у многих больных проявления атеросклероза не ограничивались одним сосудистым бассейном, нередко имело место сочетанное поражение (например, часть пациентов с ишемическим инсультом ранее перенесли инфаркт миокарда или имели сопутствующую перемежающуюся хромоту), поэтому распределение на подгруппы по основному критерию включения достаточно условно. Все пациенты были рандомизированы к приему либо АСК (325 мг/сут), либо клопидогрела (75 мг/сут) на протяжении 1–3 лет (средняя продолжительность антитромбоцитарной терапии составила 1,91 года).

Суммарная частота неблагоприятных событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и сердечно-сосудистая смерть) оказалась несколько ниже в группе клопидогрела (5,32% в год для клопидогрела против 5,83% в год для АСК), что соответствовало снижению ОР на 8,7% (95% ДИ 0,3–16,5; $p = 0,043$). В целом использование клопидогрела позволяло дополнительно предотвратить 5 неблагоприятных исходов на каждую 1000 пролеченных больных в год. На основании полученных результатов сформировалась точка зрения, что если клопидогрел и имеет некоторое преимущество перед АСК, оно не является столь выраженным и очевидным, чтобы оправдать масштабную замену повсеместно доступной и дешевой АСК на более дорогой клопидогрел.

При анализе подгрупп оказалось, что если основанием для включения в исследование были недавно перенесенные инфаркт миокарда или ишемический инсульт, то эффективность АСК и клопидогрела была практически одинаковой. Если же больных включили в связи с клинически выраженным атеросклерозом артерий нижних конечностей, преимущество клопидогрела было более существенным, чем в исследовании в целом. Среди 6452 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей 3198 были рандомизированы в группу АСК, 3233 — в группу клопидогрела. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данных больных представлена на рис. 1. Снижение риска любых неблагоприятных событий на фоне приема клопидогрела составило 23,8% в год, что соответствовало предотвращению 11 неблагоприятных исходов на 1000 пролеченных пациентов.

Клопидогрел также превосходил АСК в способности предотвратить достаточно обширный инфаркт миокарда (с формированием патологических зубцов Q на ЭКГ и/или повышением уровня кардиоспецифических ферментов более чем в 2 раза от верхней границы нормы). У принимавших клопидогрел ОР

этого осложнения за весь период наблюдения (1–3 года) был ниже на 19,2% ($p = 0,008$) [24].

Дальнейший ретроспективный анализ базы данных исследования CAPRIE обнаружил, что эффективность клопидогрела была выше у больных, ранее перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования, имевших несколько осложнений атеросклероза в анамнезе и страдающих сахарным диабетом, особенно инсулинзависимым.

Таким образом, результаты исследования CAPRIE свидетельствуют о том, что в целом монотерапия клопидогрелом как минимум не уступает по эффективности монотерапии АСК в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с клинически выраженными проявлениями атеросклероза. Нельзя исключить, что при наличии атеросклеротического заболевания клопидогрел может лучше АСК предотвращать инфаркт миокарда, особенно у больных с исходно высоким риском именно этого неблагоприятного исхода. Однако, поскольку эти данные были получены при анализе подгрупп (в основном ретроспективном), с уверенностью утверждать о наличии подобных закономерностей и, соответственно, делать вывод о преимуществе клопидогрела перед АСК у данных категорий пациентов не представляется возможным.

В уже упоминавшемся ранее исследовании CHARISMA было показано, что у больных со стабильными проявлениями атеросклероза (ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью и атеросклерозом артерий нижних конечностей) использование комбинации АСК и клопидогрела способно значительно снизить риск неблагоприятных исходов без существенного увеличения частоты больших кровотечений. Однако данная закономерность была выявлена при ретроспективном анализе подгрупп в исследовании, продемонстрировавшем в целом отрицательный результат, поэтому полученные данные нуждаются в подтверждении в проспективных исследованиях и не могут служить основанием для уверенного суждения о предпочтительности подобной стратегии лечения.

Безопасность антитромбоцитарной терапии

Основным побочным эффектом антитромбоцитарной терапии считается неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), начиная от симптомов диспепсии и заканчивая желудочно-кишечными кровотечениями, в ряде случаев оказывающихся фатальными. Несмотря на различия в механизмах антитромбоцитарного действия, неблагоприятное влияние на ЖКТ свойственно и АСК, и клопидогрелу. При этом нельзя сказать, что последний более безопасен в этом отношении, нежели АСК. Клопидогрел не оказывает существенного влияния на слизистую оболочку желудка лишь при кратковременном применении [25]. Однако поскольку тромбоциты являются источником ростовых факторов, стимулирующих ангиогенез в стенке желудка, то, наоборот, подавляя функцию тромбоцитов, клопидогрел препятствует заживлению язв и эрозий [26]. По мнению экспертов, применение клопидогрела вместо АСК с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений является нецелесообразным [26, 27].

Результаты многих исследований указывают на то, что, несмотря на отсутствие прямого раздражающего действия на слизистую оболочку, риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ на фоне монотерапии клопидогрелом достаточно высок. В исследовании же CAPRIE [28], напротив, частота желудочно-кишечных кровотечений в группе клопидогрела была ниже, чем в группе АСК (0,52% против 0,72% соответственно). Однако в этой работе использовали слишком высокую по современным представлениям дозу АСК (325 мг/сут). Рекомендуемые в насто-

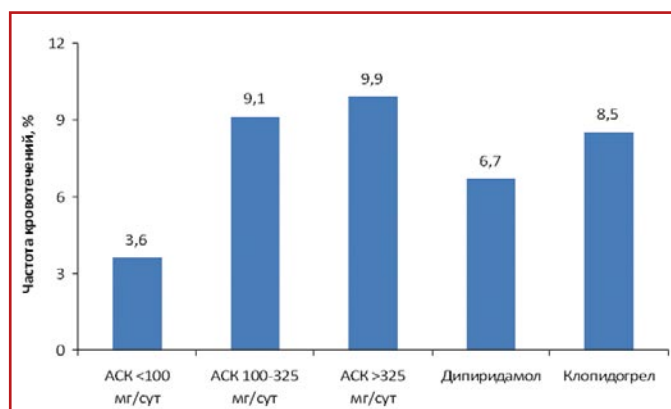


Рис. 2. Риск желудочно-кишечных кровотечений при различных режимах антитромбоцитарной терапии

ящее время для длительного применения дозы АСК значительно ниже и в большинстве случаев составляют 75–150 мг/сут. Также известно, что неблагоприятное воздействие АСК на слизистую ЖКТ и риск кровотечения зависят от дозы (рис. 2) и являются наименьшими при использовании в дозах до 100 мг/сут [29–31]. Как показали результаты крупного метаанализа [31], включившего 338 191 пациента, риск желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема АСК в дозах, превышающих 325 мг/сут, и клопидогрела значительно выше, чем при терапии низкими дозами АСК и дипиридамо́лом (рис. 2). Еще в одном эпидемиологическом исследовании, выполненном методом «случай-контроль» с участием 8309 пациентов, риск желудочно-кишечного кровотечения на фоне терапии клопидогрелом и АСК (100 мг/сут) возрастал в равной степени [32].

Пациентам с высоким риском развития желудочно-кишечных кровотечений для повышения безопасности длительного лечения клопидогрелом рекомендовано назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), например, омепразола [1]. Однако в последние годы появились сомнения относительно целесообразности совместного использования ИПП и клопидогрела. Результаты некоторых исследований дали основание предполагать наличие взаимодействия между клопидогрелом и ИПП, которое снижает антитромбоцитарный эффект клопидогрела при одновременном применении с ИПП. Существует несколько возможных объяснений данного феномена. Во-первых, некоторые ИПП могут препятствовать превращению клопидогрела в биологически активную форму, уменьшая тем самым его эффективность и увеличивая риск неблагоприятных исходов, обусловленных активацией свертывания крови. Во-вторых, метаболизм ИПП и клопидогрела контролирует один и тот же ген CYP2C19. Допускается существование и других механизмов влияния ИПП на эффективность клопидогрела. Вместе с тем данные о наличии взаимодействия между клопидогрелом и ИПП противоречивы и относятся преимущественно к одному представителю этой группы — омепразолу. В отдельных исследованиях показано, что клопидогрел не взаимодействует с другими ИПП, в частности, с пантопрозо́лом. Клиническое значение взаимодействия клопидогрела и ИПП окончательно не определено. Эксперты сходятся на том, что врачам следует соблюдать осторожность и назначать ИПП только при наличии у пациента очевидных проблем со стороны ЖКТ, которые не контролируются приемом H₂-блокаторов. Если использование ИПП все же необходимо и оправдано, то, вероятно, следует избегать назначения омепразола и отдавать предпочтение другим ИПП, например, пантопрозо́лу.

С целью улучшения переносимости лечения, защиты слизистой оболочки желудка и уменьшения вероятности развития

побочных эффектов со стороны ЖКТ при длительном применении следует использовать «защищенные» лекарственные формы АСК — кишечнорастворимые или буферные. Имеются данные [33, 34], что субъективная переносимость и профиль безопасности буферных форм АСК лучше, чем кишечнорастворимых. Примером буферной формы АСК является препарат Кардиомагнил, содержащий наряду с АСК кислотный буфер — невсасывающийся антацид гидроксид магния. Добавление гидроксида магния позволяет защитить слизистую оболочку желудка от неблагоприятного воздействия АСК, не снижая при этом ее антитромбоцитарный эффект [35].

Таким образом, и АСК, и клопидогрел являются эффективными антитромбоцитарными препаратами, давно и успешно применяемыми в кардиологической практике. Несмотря на появление в последние годы новых антиагрегантов, АСК по-прежнему остается наиболее востребованным антитромбоцитарным препаратом и удерживает свои позиции «золотого» стандарта. Клопидогрел хотя и продемонстрировал несколько большую, чем АСК, эффективность в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых эпизодов у больных высокого риска в исследовании CAPRIE, тем не менее, редко используется в качестве монотерапии. ■

Литература

- Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6): Приложение 6.
- Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999. 464 с.
- Coulell A. J., Markham A. Clopidogrel // Drugs. 1997; 54: 745–750.
- Hulot J.-S., Bura A., Azizi M. et al. Cytochrome P450 2 C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // Blood. 2006; 108: 2244–2247.
- Trenk D., Hochholzer W., Fromm M. F. et al. Cytochrome P450 2 C19681G>A polymorphism and high on clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents // J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 1925–1934.
- Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D. et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel // N Engl J Med. 2009; 360: 354–362.
- Collet J.-P., Hulot J.-S., Pena A. et al. Cytochrome P450 2 C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // Lancet. 2009; 373: 309–317.
- Sibbing D., Stegheer J., Latz W. et al. Cytochrome P450 2 C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention // Eur Heart J. 2009; 30: 916–922.
- Giusti B., Gori A. M., Marcucci R. et al. Relation of cytochrome P450 2 C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis // Am J Cardiol. 2009; 103: 806–811.
- Shuldiner A. R., O'Connell J. R., Bliden K. P. et al. Association of cytochrome P450 2 C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // JAMA. 2009; 302: 849–857.
- Plosker G. L., Lyseng-Williamson K. A. Clopidogrel. A review of its use in the prevention of thrombosis // Drugs. 2000; 64: 613–646.
- Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012; 141 (2) (Suppl): 669–690.
- ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary // Circulation. 2006; 113: 1474–1547.
- ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases // Eur Heart J. 2011; 32: 2851–2906.
- Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6): приложение 2.
- The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 // Cerebrovasc Dis. 2008; 25 (5): 457–507.
- Adams R., Albers G., Alberts M. et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack // Stroke. 2008; 39: 1647–1652.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. 2009; 373: 1849–1860.
- Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B. et al., on behalf of the HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk // J Hypertens. 2002; 20: 2301–2307.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6): приложение 2.
- 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) // Eur Heart J. 2013; 34: 2159–2219.
- Bhatt D. L., Fox K. A. A., Hacke W. et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events // N Engl J Med. 2006; 354: 1706–1717.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. 1996; 348: 1329–1339.
- Cannon C. P., on behalf of the CAPRIE Investigators. Effectiveness of Clopidogrel Versus Aspirin in Preventing Acute Myocardial Infarction in Patients With Symptomatic Atherothrombosis (CAPRIE Trial) // Am J Cardiol. 2002; 90: 760–762.
- Fork F. T., Lafolie P., Toth E., Lindgarde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study // Scand J Gastroenterol. 2000; 35 (5): 464–469.
- ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // Circulation. 2008; 118: 1894–1909.
- Lai K. C., Chu K. M., Hui W. M. et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications // Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4 (7): 860–865.
- Bhatt D. L., Hirsch A. T., Ringleb P. A. et al., on behalf of the CAPRIE investigators. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin // Am Heart J. 2000; 140: 67–73.
- Serebruany V. L., Steinhubl S. R., Berger P. B. et al. Analysis of Risk of Bleeding Complications After Different Doses of Aspirin in 192,036 Patients Enrolled in 31 Randomized Controlled Trials // Am J Cardiol. 2005; 95: 1218–1222.
- Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008; 133: 199S–233S.
- Serebruany V. L., Malinin A. I., Eisert R. M., Sane D. C. Risk of Bleeding Complications With Antiplatelet Agents: Meta-Analysis of 338,191 Patients Enrolled in 50 Randomized Controlled Trials // Am J Hematol. 2004; 75: 40–47.
- Lanas A., Garcia-Rodriguez L. A., Arroyo M. T. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations // Gut. 2006; 55: 1731–1738.
- Баркаган З. С., Котовицкова Е. Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // Клиническая фармакология и терапия. 2004; 13 (3): 1–4.
- Верткин А. Л., Аристархова О. Ю., Адонина Е. В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС // РМЖ. 2009; 17 (9): 570–575.
- Яковенко Э. П., Краснолобова Л. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // Сердце. 2013; 12 (3): 145–150.



КАРДИОМАГНИЛ®

Дарит вам время

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

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



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

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата. Показания к применению: профилактика ССЗ при наличии факторов риска, тромбоза кровеносных сосудов, тромбоэмболии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность (I и III триместры); период лактации; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. Первичная профилактика ССЗ, при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, АГ, ожирение, курение, пожилой возраст) – 1 таблетка 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах – 1 таблетка, содержащего АСК в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие:** аллергические реакции, тошнота, изжога, болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышенная кровоточивость. **С осторожностью:** при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. **Полная информация по препарату в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, тел./факс +7 (495) 933 5511. Рег. уд. П № 013875/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: август 2014 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Дефицит железа.

Группы риска в общей клинической практике

Е. В. Надей

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены причины и последствия дефицита железа в организме, вопросы рациональной профилактической фармакотерапии дефицита железа, подходы к оптимальному выбору лекарственного средства.

Ключевые слова: дефицит железа, анемия, потребность в железе, беременные, дети, профилактика.

Abstract. Causes and consequences of iron deficiency in organism have been viewed together with the problems of rational prophylactic drug therapy of iron deficiency and approaches to optimal choice of drug.

Keywords: iron deficiency, anaemia, iron requirements, pregnant women, children, prophylaxis.

Дифференцированные клетки крови живут недолго, и их запас постоянно нужно пополнять. Процессы кроветворения протекают при участии гормоноподобных гликопротеидов, а также микроэлементов (железа, меди) и ряда витаминов (фолиевая кислота, витамины В₁₂, В₆, В₂ и С). Дефицит этих веществ приводит к анемии, каждая из которых имеет свои особенности. Успех лечения этих состояний зависит от точности диагноза, знания доз препаратов, умения сочетать их друг с другом [1].

Дефицит железа — самая частая причина анемии. Он возникает при повышенной потребности в железе (например, у беременных), его недостатке в пище, нарушении всасывания или кровопотере.

В регионах Российской Федерации наметилась отчетливая тенденция к увеличению частоты железодефицитных состояний (ЖДС) и железодефицитных анемий (ЖДА) у беременных женщин [2, 3] и детей раннего возраста [4–6]. Отмечается вклад железодефицитных анемий в развитие осложнений беременности, родов, патологии плода и новорожденного [7–9].

По-прежнему не уделяется должного внимания вопросам качества питания, обеспечения критических групп населения эссенциальными микронутриентами.

Потребность в железе у беременных, мг			Таблица 1
Показатель	В среднем, мг	Диапазон, мг	
Потери железа, не связанные с беременностью	170	150–200	
Увеличение объема циркулирующих эритроцитов	450	200–600	
Железо плода	270	200–370	
Железо плаценты и пуповины	90	30–170	
Кровопотеря при родах	150	90–310	
Общая потребность в железе во время беременности (кровопотеря при родах не учитывается)	980	580–1340	
Общая потребность железа во время беременности и родов (увеличение объема циркулирующих эритроцитов не учитывается)	680	440–1050	

Между тем отдельные исследования, проведенные в регионах России, доказали эффективность применения витаминно-минеральных комплексов (ВМК) для здоровья матери и ребенка. Установлено, что ВМК во время беременности улучшают обеспеченность матери и ребенка микронутриентами и способствуют снижению перинатальных и акушерских осложнений [10–12], улучшению состояния плода, новорожденного и детей раннего возраста [13].

Типичная микроцитарная гипохромная анемия — не единственное проявление дефицита железа. Понимание роли железа в метаболических процессах пробудило интерес к способам надежного раннего выявления и профилактики его дефицита.

Обмен железа

Железо является уникальным элементом как по своей значимости для живых существ, так и по своему распо-

ложению между органическим и неорганическим миром. В организме человека его очень мало — 0,0065% от массы тела. У взрослого человека это составляет 4–5 г железа, а для доношенного новорожденного — 300–400 мг. Железо в тканях обеспечивает дыхание, окислительное фосфорилирование, синтез коллагена, работоспособность лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, рост тела и нервов.

Все содержащееся в организме железо можно разделить на используемое и железо запасов. Большая часть используемого железа входит в состав гемоглобина. Запасы железа хранятся в виде ферритина, главным образом в макрофагах и гепатоцитах, небольшое количество в мышечной ткани (Bothwell и соавт., 1979).

Обмен железа примечателен высокой степенью сохранности его запасов. Нормальный мужчина теряет за год всего лишь 10% железа организма, то есть около 1 мг/сут. Две трети

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

Таблица 2

Суточная потребность в железе и его содержание в пище, мкг/кг			
Группы пациентов	Потребность, мкг/кг	Содержание в пище, мкг/кг	Соотношение наличие/потребность
Грудные дети	67	33–66	0,5–1
Дети в возрасте 1–12 лет	22	48–96	2–4
Юноши	21	30–60	1,5–3
Девушки	20	30–60	1,5–3
Взрослые мужчины	13	26–52	2–4
Взрослые женщины	21	18–36	1–2
Беременные (II и III триместры)	80	18–36	0,22–0,45

Таблица 3

Среднесуточная потеря железа					
Среднесуточная потеря железа в разных группах, мг					
Мужчины и неменструирующие женщины	Женщины в возрасте 15–50 лет	Женщины в период беременности			Женщины в период лактации
		I триместр	II триместр	III триместр	
1–2	2–3	1–2	2–5	5,5–6	11,5

этого количества теряются через ЖКТ с желчью, со слущивающимися эпителиальными клетками и с просочившимися эритроцитами, оставшаяся треть — с мочой и со слущивающимся эпидермисом. Женщины дополнительно теряют железо во время менструаций. Средняя потеря железа у женщин детородного возраста составляет 0,5 мг/сут, но у 10% женщин она превышает 2 мг/сут. При беременности потребность в железе возрастает (табл. 1).

Другие пути потери железа — донорство, желудочно-кишечные кровотечения, вызванные использованием НПВС или болезнями ЖКТ.

Суточная потребность железа

Потребность железа определяется физиологическими потерями и расходом в процессе роста. Так, взрослому мужчине ежедневно требуется лишь около 1 мг железа (13 мкг/кг), в то время как женщинам детородного возраста необходимо около 1,4 мг (примерно 21 мкг/кг). В двух последних триместрах беременности потребность в железе возрастает до 5–6 мг/сут (80 мкг/кг); примерно столько же требуется грудному ребенку из-за его быстрого роста (табл. 2).

Дефицит железа

В клинической практике железодефицитное заболевание наиболее частое, причем его наличие наблюдается повсеместно на земном шаре (Шт. Берчану, 1985).

Дефицит железа является серьезной проблемой, поскольку он приводит

к изменениям функций различных органов и систем. Страдают, прежде всего, центральная нервная система, эндокринная, сердечно-сосудистая системы. Существенно снижается толерантность к физической нагрузке, что приводит к ухудшению качества жизни больных. ЖДА вызывают ряд осложнений как у матери, так и у плода: хроническую гипоксию плода, синдром задержки развития плода, аномалию родовой деятельности и др. (Н.М.Подзолкова и соавт., 2003).

Ранние симптомы железодефицита, как правило, не вызывают беспокойств. Большинство пациентов считают себя практически здоровыми и не обращаются за медицинской помощью, хотя достоверное нарушение процессов эритропоэза и гемоглобинообразования выявлено уже при латентной стадии железодефицитной анемии (Е.Н.Никитин и соавт., 1999, 2000).

Если в странах Западной Европы и США вопросы, связанные с дефицитом железа, во многом решаются благодаря реализации программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Гемоглобиновое оздоровление населения», то для ряда государств, в том числе и России, дефицит железа остается серьезной медико-социальной проблемой. Возрастные группы, в которых анемия встречается чаще, — это женщины детородного возраста, беременные и дети 12–17 лет [14].

У мужчин физиологические потери железа составляют примерно 1 мг/сут,

а запасы железа в виде ферритина — примерно 1000 мг. У женщин потери железа достигают 2 мг/сут (особенно во время менструации), а в виде ферритина запасено 100–400 мг железа, у детей младшего возраста, беременных и женщин с гиперменореей запасы железа ничтожны или отсутствуют вовсе (R.S.Hilman, K.A.Ault, 1995) (табл. 3).

Железодефицитная анемия может быть результатом недостатка железа в пище (алиментарный дефицит), кровопотери или нарушения всасывания. Алиментарный дефицит в развитых странах обычно бывает легким. Умеренный или тяжелый дефицит железа обычно возникает в результате желудочно-кишечных или маточных кровотечений. Наиболее распространенные причины плохого всасывания — резекция желудка или нарушение всасывания в тонкой кишке (табл. 4).

Развитие анемии во время беременности зачастую можно предвидеть и своевременно предпринять соответствующие меры профилактики. Что касается младенцев, то в организме плода в период внутриутробного развития содержание железа невелико: потребность в нем удовлетворяется за счет материнской крови. Незадолго до рождения содержание железа резко увеличивается, и ребенок появляется на свет с определенным запасом железа, которого хватает в среднем на полгода. Среди недоношенных детей, детей от многоплодной беременности или беременности, протекающей с осложнениями, ЖДА диагностируется на первом году жизни у 59–100%. Данные, полученные в результате многочисленных исследований, показали положительную связь между недостаточностью железа и пониженными показателями ряда умственных и физических функций, нарушением роста и пониженной устойчивости к инфекциям у детей различных возрастных групп, особенно у грудных детей [15].

Дефицит железа у детей грудного или младшего возраста может приводить к задержке познавательного, психомоторного и эмоционального развития, развития в целом или нарушения поведения (порой не полностью обратимым) [16]. Дефицит железа чаще встречается у недоношенных и маловесных новорожденных, особенно если они находятся на искусственном вскармливании и не получают смеси,

Причины дефицита железа		
Предлатентный дефицит	Латентный дефицит	Железодефицитная анемия
Быстрый рост (грудные дети, подростки)	Кровопотеря (донорство, гиперменорея, гемодиализ, желудочно-кишечное кровотечение)	Кровопотеря (желудочно-кишечное кровотечение, внутрисосудистый гемолиз, кровопотеря при хирургическом вмешательстве, кровопотери почечные, носовые и др.)
Менструации	Беременность (многоплодная, беременность с перерывом менее 3 лет)	Тяжелые нарушения всасывания (гастрэктомия и резекция желудка, целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника)
Неполноценное питание	Нарушение всасывания	Хронические инфекции
Вегетарианство	Кровопускания по поводу эритремии	Туберкулез
Донорство		Эндокринные заболевания
Занятие спортом		

Таблица 4

Таблица 5 Суточная потребность в железе у детей	
Дети/возраст	Потребность в железе, мг/сут
1–4 мес	0,5
5–12 мес	0,7
1–12 лет	1,0
13–16 лет	Мальчики — 1,8 Девочки — 2,4

Таблица 6 Потеря железа у детей	
Дети/возраст	Потеря железа, мг/сут
1 год	0,07–0,1
1–4 лет	0,15
5–8 лет	0,2
9–12 лет	0,3
13–16 лет	Мальчики — 0,5 Девочки — 1–3

Таблица 6

обогащенные железом. В результате многочисленных исследований выявлено, что с 4–6 месяцев первого года жизни нарастает недостаток не только железа, но и витаминов группы В, микроэлементов. Начиная с 2–3 лет потребность в железе падает и остается низкой до подросткового возраста, когда быстрый рост и нерегулярное питание снова повышают риск дефицита железа. Этот риск наиболее высок у девушек в возрасте 11–18 лет, так как у них потребление железа почти всегда уступает потерям (табл. 5, 6).

Железодефицитная анемия и состояние соединительной ткани

Несмотря на известное участие железа в метаболизме коллагена, роли железа в формировании соединительной ткани (СТ) не уделяется достаточного внимания. Очевидно, что анемия будет приводить к недостаточной обеспеченности фибробластов кислородом и нутриентами, что снижает выживаемость клеток СТ.

По данным крупных клинико-эпидемиологических исследований, анемия способствует значительному повышению риска остеопороза и переломов. У мужчин с легкой анемией (гемоглобин менее 130 г/л), риск переломов повышен в 2 раза по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина [17].

Хронический дефицит железа в эксперименте приводит к задержке созревания коллагена в бедренной кости и к нарушениям фосфорно-кальциевого метаболизма. Изменения в содержании трансферрина, церулоплазмينا, железа и меди в сыворотке крови коррелируют со скоростью заживления ран [18].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что структурные и функциональные изменения соединительной ткани на фоне сочетанных иммунных нарушений служат основой формирования хронического воспалительного процесса различных органов и систем у лиц с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Установлено, что при любой хронической инфекции, продолжающейся более 1 месяца, наблюдается снижение цифр гемоглобина до 110–90 г/л. Общими патогенетическими аспектами развития анемии хронических заболеваний являются: нарушение процессов перехода железа из ретикулоэндотелиальных клеток в эритроциты костного мозга; увеличение расхода железа на синтез ферросодержащих ферментов со снижением количества железа, идущего на синтез гемоглобина; снижение всасывания железа при лихорадке; нарушение выделения эритропоэтина в ответ на анемию при хроническом воспалении и, следовательно, снижение эритропоэза; активация клеток ретикулогистиоцитарной системы, ведущая к укорочению продолжительности жизни эритроцитов [19–21]. Таким образом, высокую группу риска по развитию анемии составляют дети с ДСТ, перенесшие острое заболевание, обострение хронической патологии, часто болеющие дети, дети с эндокринопатиями.

Тактика лечения данного типа анемии у пациентов с ДСТ направлена на подавление хронического воспалительного процесса, коррекцию диспластических нарушений с применением рациональной диетотерапии и витаминно-минеральных комплексов, а также назначение мембраноста-

билизаторов. Железо и медь необходимы для поперечной сшивки волокон коллагена и эластина; марганец необходим для синтеза протеингликановой основы соединительной ткани. Специфическая профилактика направлена на предупреждение развития анемии и включает разработанные схемы курсовой медикаментозной терапии ДСТ 1–2 раза в год с обязательным включением минерально-витаминных комплексов [19–21]. Медь и марганец являются эссенциальными синергистами железа, необходимыми для поддержания гомеостаза железа, физиологического распределения в тканях и осуществления его биологических ролей. Проведенный ранее систематический анализ показал существующий спектр микронутриентов (витамины В₂, В₆, С, цинк, медь, марганец, молибден), необходимых для полноценного усвоения железа организмом и для проявления биологических эффектов железа [22].

Дефицит меди приводит не только к развитию анемии. У плода дефицит меди проявляется повышением демиелинизации нервных клеток, пороками развития сердечно-сосудистой системы и скелета.

В эксперименте недостаток меди ухудшает формирование сшивок коллагена и приводит к тяжелой патологии костей, легких и сердечно-сосудистой системы [23].

К клиническим симптомам марганцевого дефицита у беременных относятся дерматиты, инсулинорезистентность, жировой гепатоз, остеопения; последствия дефицита марганца для плода включают нарушения образова-

Таблица 7

Состав препарата Фероглобин-В₁₂, содержание в 5 мл сиропа

Активные вещества	Количество	Фармакологическое действие
Витамин В ₁ (тиамина гидрохлорид)	4 мг	Участвует в важнейших процессах обмена веществ, например, в углеводном, жировом, белковом и водно-солевом обменах. Регулирует деятельность нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем за счет специфических процессов накопления в тканях пировиноградной и молочных кислот, улучшает циркуляцию крови и стимулирует кроветворение и мозговую активность, а также функции головного мозга, является необходимым фактором для передачи нервного импульса во всех тканях и самой центральной нервной системе
Витамин В ₂ (рибофлавин натрия фосфат)	1 мг	Катализатор процессов клеточного деления и перекисного окисления эндогенных веществ и ксенобиотиков, глюкуронирования; способствует активации ферментов, превращающих углеводы и жиры в энергию
Витамин В ₆ (пиридоксина гидрохлорид)	2 мг	В качестве коэнзима принимает участие в метаболизме аминокислот и белков, в синтезе нейромедиаторов
Витамин В ₁₂ (цианкобаламин)	5 мкг	Вместе с фолиевой кислотой участвует в синтезе нуклеотидов, в формировании эритроцитов и клеток нервных оболочек, необходим для роста организма
Фолиевая кислота	150 мкг	Участвует в синтезе аминокислот, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, необходима для нормального эритропоэза. Снижает процент врожденных уродств
Витамин С (аскорбиновая кислота)	10 мг	Обеспечивает синтез коллагена, участвует в метаболизме фолиевой кислоты и железа, в синтезе стероидных гормонов и катехоламинов
Пантотеновая кислота (Д-пантенол)	2 мг	Составная часть коэнзима А, участвует в процессах ацетилирования и окисления углеводов и жиров, синтеза жирных кислот и стероидов из углеводов, в реализации связей гликолиза, цикла Кребса и окисления жиров
Кальция глицерофосфат	10 мг	
Железо (железа аммония цитрат 47 мг)	7 мг	Необходимый элемент для эритропоэза, в составе гемоглобина и миоглобина обеспечивает транспорт кислорода в ткани; принимает участие в работе ферментов цикла Кребса, реакции восстановления и окисления, а также синтезе жирных кислот и глюкозы; оптимизирует функции дофамина
Цинк (цинка сульфата гептагидрат 21,99 мг)	5 мг	Участвует в метаболизме нуклеиновых кислот, белков, жиров, углеводов, жирных кислот, в метаболизме гормонов (в т. ч. половых), синтезе простагландина; антагонист токсичного кадмия
Марганец (марганца сульфата моногидрат 0,769 мг)	0,25 мг	Активатор многих ферментных систем (во всех субклеточных структурах и во всех тканях)
Медь (меди сульфата пентагидрат 0,982 мг)	0,25 мг	Принимает участие в реализации эффектов витаминов А, Е, Р, РР, С и железа; стимулирует синтез гемоглобина, фагоцитоз, рост, развитие и воспроизведение всех тканей; влияет на митохондриальное и микросомальное окисление многих эндогенных веществ, включая аминокислоты, биологически активные амины, жиры; играет важнейшую роль в синтезе коллагена и эластина
Йод (калия иодид 52,32 мкг)	40 мкг	Лимитирующий фактор оптимизации синтеза и работы гормонов щитовидной железы
Лизина гидрохлорид	40 мг	Аминокислота, входящая в состав молекулы гемоглобина
Мед	100 мг	Улучшитель вкусовых качеств
Никотинамид	8 мг	Стабилизирует процессы тканевого дыхания, жирового и углеводного обменов, систему метаболизма ксенобиотиков
Солод	500 мг	Улучшитель вкусовых качеств
Вспомогательные вещества	Ксантановая камедь, лимонной кислоты моногидрат, калия сорбат, раствор глюкозы, апельсина масло, тростниковый сахар, экстракт свеклы OF 2, бета-каротин OF 830, очищенная вода	

ния хрящевой ткани, аномалии развития скелета.

Лечение дефицита железа

Результаты лечения препаратами с содержанием железа зависят от всасываемости и переносимости препаратов, а также от сопутствующих болезней.

Профилактически препараты с содержанием железа назначают не только беременным, женщинам с обильными менструациями и грудным детям. Иногда их назначают и быстро растущим детям, получающим неполноценное питание, взрос-

лым с неизвестным источником кровопотери. При легком алиментарном дефиците железа или с профилактической целью назначают небольшие дозы. Так, во II и III триместрах беременности для восполнения суточной потребности в 3–6 мг будет достаточно назначить препараты железа в дозе 15–30 мг/сут.

В ряде стран для профилактики дефицита железа подросткам, беременным, активным донорам рекомендуются поливитамины, содержащие железо, специальные пищевые добавки (Dietary Supplement Values, Department of Health. HMSO, 1991).

В настоящее время известно множество препаратов, содержащих витамины или микроэлементы. Инновационное направление фармацевтической промышленности позволяет производить многокомпонентные препараты, что важно для приема при различных состояниях и в различных возрастных группах. Одним из таких препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, является Фероглобин-В₁₂ (табл. 7). Его выпускает фармацевтическая компания, которая производит инновационные препараты уже более сорока лет.

В клинической практике значимым является наличие в составе препарата железа, обязательного компонента гемоглобина. Витамины B_1 , B_2 , B_6 , B_{12} , фолиевая и пантотеновая кислоты, цинк необходимы для формирования эритроцитов и синтеза аминокислот, способствуют нормализации эритропоэза. Витамин С и медь повышают эффективность всасывания железа. Марганец регулирует обмен углеводов. Восполнение дефицита железа, минеральных веществ, витаминов группы В приводит к нормализации биосинтеза гемоглобина и активации всего комплекса окислительно-восстановительных процессов, устраняя сопутствующие анемии симптомы — общую слабость и вялость, повышая физическую и умственную активность.

Фармакологические свойства препарата обусловлены свойствами входящих в его состав компонентов. Более всего представляет интерес входящее в состав Фероглобина- B_{12} железо. Доза, указанная в составе препарата, позволяет использовать его в период беременности, лактации, у детей с одного года, а также в подростковом периоде. Содержание в комплексе таких микроэлементов, как медь, марганец, цинк, перекрывает их потребности в перечисленных выше группах риска по развитию патологических процессов. Включение в препарат витамина B_1 (участвующего в процессах обмена веществ, регуляции деятельности нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, за счет специфических процессов регулирования накопления в тканях пировиноградной и молочных кислот) также благоприятно для периода беременности и лактации; в этом витамине нуждаются спортсмены и люди, занимающиеся физической работой, любые тяжелоатлетические или перенесшие болезни [1].

Рибофлавин, входящий в состав Фероглобина- B_{12} , важен для периода повышенной физической активности, когда расходование его коррелирует с энергозатратами с увеличением потребности в нем. Кроме того, он участвует в метаболизме фолиевой кислоты и витамина B_6 , помогает усваивать железо.

Пиридоксин (витамин B_6) необходим для нормального функционирования различных ферментативных систем.

Пантотеновая кислота в комплексе Фероглобина- B_{12} играет важную роль для растущего организма детей и под-

ростков с учетом участия в процессах окисления углеводов, глюконеогенезе, окислении жирных кислот, а также синтезе стеролов, стероидных гормонов и порфиринов [1].

Роль аскорбиновой кислоты в комплексе препарата Фероглобин- B_{12} важна с учетом ее основных функций: восстановление негемового трехвалентного железа до двухвалентного, что обеспечивает его всасывание в кишечнике; роль в стероидогенезе надпочечников, участие в синтезе коллагена, протеогликанов и других компонентов межклеточного вещества зубов, костей, эндотелия капилляров [1], в низких дозах значима для грудных детей с недостаточным объемом женского молока, при быстром росте у подростков, с признаками нарушения формирования костной и соединительной ткани.

Витамин B_{12} и фолиевая кислота — незаменимые компоненты. Нехватка любого из этих витаминов нарушает синтез ДНК во всех делящихся клетках. Ежедневный прием поливитаминов, содержащих до 400–500 мкг фолиевой кислоты, широко назначают беременным и кормящим женщинам [1].

Таким образом, основные показания к применению препарата — профилактика железо- и витамин- B_{12} -дефицитных состояний, обусловленных: несбалансированным и неполноценным питанием; нарушением всасывания из желудочно-кишечного тракта; повышенной потребностью (во время беременности и лактации; в период активного роста у детей и подростков).

Назначать профилактические курсы показано при беременности, кормлении грудью, в климактерическом периоде, при инфекциях.

Здоровые дети и взрослые должны получать достаточное количество питательных веществ из продуктов питания, что не всегда представляется возможным по социально-экономическим причинам.

Нехватка витаминов, вызванная неудовлетворительным питанием, может привести к специфическому синдрому витаминной недостаточности. Гиповитаминоз может наступить вследствие плохой всасываемости питательных веществ или быть вызван повышенной метаболической потребностью, например, во время беременности или грудного вскармливания. При этих обстоятельствах иногда

полезно включать препараты витаминов как составную часть терапии.

Благодаря формуле Фероглобина- B_{12} по содержанию витаминов и минералов, в дозах, не вызывающих риск передозировки, учитывая клинический опыт использования препарата, показано его эффективное использование в предлатентной и латентной стадиях железодефицитного состояния. При этом Фероглобин- B_{12} может быть препаратом выбора в указанных группах риска. Формула в виде сиропа с приятными вкусовыми качествами предпочтительна в детской возрастной группе. Достаточная приверженность пациентов к лечению, принимающих Фероглобин- B_{12} , обусловлена удобством применения (1, максимум 2 раза в сутки), отсутствием строгих противопоказаний и строгих условий хранения, возможностью приема с другими лекарственными средствами (за исключением других витаминных комплексов). Кроме сиропа, Фероглобин- B_{12} доступен в аптеках в форме капсул медленного высвобождения, рассчитанной на 1 месяц приема. Препарат идеально подходит для женщин во время беременности и в период менструального цикла из-за содержания в одной капсуле железа — 15 мг.

В настоящее время вопросы рациональной профилактической фармакотерапии, оптимального выбора лекарственного средства при различных заболеваниях имеют особую актуальность. Это, с одной стороны, определяется расширением фармацевтического рынка и появлением большого количества все новых препаратов, с другой стороны, увеличением распространенности различных состояний, требующих проведения профилактических мероприятий с использованием лекарственных средств, требующих внимания к контролю эффективности и безопасности. ■

Литература

1. Гилман А. Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика, 2006. С. 1145–1165, 1341–1376.
2. Щеплягина Л. А., Легонькова Т. И., Моисеева Т. Ю. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики // РМЖ. 2002. Т. 10, № 6.
3. Соболева М. К., Кольцов О. В. Острые отравления ферросодержащими препаратами // Педиатрия. 2002. № 5. С. 74–80.

4. Казакова Л. М. Профилактика дефицита железа у детей в группе риска по этой патологии // Педиатрия. 1997. № 2. С. 88–89.
5. Казюкова Т. В., Самсыгина Г. А., Левина А. Л. Проблемы терапии железодефицитной анемии у детей // Педиатрия. 2002. № 6. С. 4–10.
6. Клименко П. А. Диагностика, профилактика и терапия недостаточности маточно-плацентарного кровообращения беременной. М., 1991. С. 76.
7. Гаенко Е. В. Железодефицитная анемия: распространенность и факторы риска / Человек и социум: Межвузовский сборник научных статей МГСУ. Мурманск, 2003. С. 34–41.
8. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение. М., 2002. С. 44–134.
9. Kaabachi N. J., Abdelmoula O., Marrakchi N. Ben Romdhane, Khrouf M., Mebazaa A. Iron status and pregnancy in Tunisian women // Eurobiologiste. 1991. Vol. 25, № 194. P. 197–202.
10. Коломийчук В. М. Комплексное лечение железодефицитных анемий у беременных. Автореф. дис. канд. мед. наук. Одесса, 1998. 17 с.
11. Шилина Е. А., Бреусенко Л. Е., Шалина Р. И., Казюкова Т. В. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. М.: Славянский диалог, 2001. С. 132–139.
12. Яцык Г. В. Современные проблемы неонатологии // Рос. педиатр. журн. 1998. № 3. С. 5–7.
13. Яцык Г. В. Современные проблемы неонатологии // Рос. педиатр. журн. 1998. № 3. С. 5–7.
14. Тихомиров А. Л., Сарсания С. И., Кочарян А. А. Железодефицитная анемия: актуальная проблема, адекватное лечение. Гинекология. Патология беременности. Т. 8; № 5–6; с. 44–47.
15. Dallman P. R. Iron deficiency and immune response // American Journal of Clinical Nutrition. 1987, 48: 329–334.
16. Pollit et al. Cognitive effects of iron-deficiency anaemia // Lancet. 1985. 1: 158.
17. Jorgensen L., Skjelbakken T., Lochen M. L., Ahmed L., Bjornerem A., Joakimsen R., Jacobsen B. K. Anemia and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso Study // Osteoporos Int. 2010; 21 (10): 1761–1768.
18. Mamedov L. A., Kosaganova N. Iu., Rikhireva G. T., Shekhter A. B., Zakharov V. V. Changes in the content of transferrin, ceruloplasmin, iron, and copper in blood serum and granulation tissue in wound healing in an experiment // Patol Fiziol Eksp Ter. 1988; 4: 58–61.
19. Нечаева Г. И., Юдин С. М., Тихонова О. В. Эффективность препаратов магния у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Омский научный вестник. Материалы первой Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». 2005. № 532. С. 103–105.
20. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней // Сибирский медицинский журнал, 2011, т. 26, № 3–2.
21. Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Громова О. А., Торшин И. Ю. с соавт. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии. М.: Союз Педиатров России, 2009, 96 с.
22. Торшин И. Ю., Громова О. А., Хаджидис А. К. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия железа, меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии // Клин. фармакология. 2010, № 3.
23. O'Dell B. L. Roles for iron and copper in connective tissue biosynthesis // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1981; 294 (1071): 91–104.



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

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

НОЯБРЬ 2014 ГОДА

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

Реклама 16+

Фармакотерапия артериальной гипертензии у пожилых больных

Т. Е. Морозова¹, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Вартанова, кандидат медицинских наук

М. В. Лукина

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

Резюме. При выборе фармакотерапии артериальной гипертензии у лиц пожилого и старческого возраста препаратами выбора могут быть антагонисты кальция, из которых лерканидипин способен обеспечивать постепенно развивающийся и продолжительный антигипертензивный эффект при приеме 1 раз в сутки.

Ключевые слова: фармакотерапия, артериальная гипертензия, пожилой возраст, антагонисты кальция, лерканидипин, антигипертензивные препараты.

Abstract. When selecting the pharmacotherapy of hypertension in elderly and senile age drugs of choice may be calcium antagonists of which lercanidipine be capable of gradually evolving and continuous antihypertensive effect when taken 1 time a day.

Keywords: pharmacotherapy, hypertension, elderly patients, calcium antagonists, lercanidipine, antihypertensives.

Вопросы рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) и оптимального выбора антигипертензивных лекарственных средств важны и актуальны для самых разных категорий больных, однако особое значение они приобретают для пациентов, у которых имеют место разнообразные сопутствующие состояния, заболевания и факторы риска. Все это в полной мере относится к пациентам пожилого и старческого возраста, у которых помимо АГ имеется большой спектр сочетанной патологии. Частыми сопутствующими заболеваниями у них являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания желудочно-кишечного тракта, патология щитовидной железы, метаболический синдром и пр. Эти заболевания в значительной степени повышают риск общей и сердечно-сосудистой смертности, что требует совершенствования тактики ведения пациентов пожилого возраста [1, 2].

Рациональный выбор фармакотерапии требует также учета ряда факторов, от которых зависит выбор того или иного класса лекарственных средств. У лиц пожилого и старческого возраста в первую очередь следует учитывать особенности формирования и патогене-

за повышенного артериального давления (АД) и особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов [3].

Особенности АГ у пожилых

Хотя причины, приводящие к развитию АГ, одинаковы у всех больных независимо от возраста, у пожилых в процессе старения появляются дополнительные предпосылки к развитию АГ, такие как гипоксическое повреждение и возрастная функциональная перестройка диэнцефально-гипоталамических структур головного мозга, возрастные изменения симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС); возрастное снижение эластичности, повышение ригидности, а также атеросклеротические изменения аорты и крупных артерий; усугубление дисфункции эндотелия сосудов и уменьшение его способности продуцировать вазодилатирующие субстанции; ишемические изменения почек и сердца; ухудшение реологии крови, микроциркуляции и тканевого метаболизма; увеличение массы тела, снижение физической активности, нарастание длительности вредных привычек.

Отмечается низкая концентрация альдостерона плазмы, которая коррелирует с уровнем ангиотензина и активностью ренина плазмы. Все это определяет особенности и формирование наиболее распространенного варианта АГ у лиц пожилого возраста — изоли-

рованной систолической АГ (ИСАГ), для которой характерно увеличение жесткости аорты и крупных артерий, снижение демпфирующей роли волны крови крупными и мелкими артериями, повышение систолического АД (САД) и снижение диастолического АД (ДАД). Распространенность ИСАГ составляет 0,1% среди лиц в возрасте до 40 лет, 0,8% — в возрасте 40–49 лет, 5% — в возрасте 50–59 лет, 12,6% — в возрасте 60–69 лет и 23,6% — в возрасте 70–80 лет. Это увеличение числа больных с ИСАГ связывают с тем, что повышение САД происходит, по меньшей мере, до 80-летнего возраста, в то время как ДАД после 50 лет либо остается на прежнем уровне, либо имеет тенденцию к снижению [2]. Данные Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что у лиц всех возрастных групп риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, в том числе инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, атеросклероз периферических артерий) имеет тесные корреляционные связи, прежде всего, с уровнем систолического, а не диастолического АД. Риск развития хронической сердечной недостаточности в ходе 34-летнего наблюдения оказался в 2,3 раза выше у мужчин и в 3,0 раза выше у женщин при сравнении групп лиц с самыми низкими и с самыми высокими показателями систолического АД.

У пациентов старше 60 лет может встречаться своеобразная форма АГ

¹ Контактная информация:
temorozova@gmail.com

с частыми кратковременными, малосимптомными подъемами АД до высоких цифр, которые чередуются падением АД ниже нормальных значений. Подобные эпизоды могут наступать либо без видимой причины, либо в результате приема малых доз антигипертензивных препаратов. Качество жизни у таких пациентов значительно ухудшается, прежде всего, из-за страха ожидания очередного подъема или падения АД. Назначение антигипертензивных препаратов даже в небольшой дозе может приводить к усугублению тяжести гипотонических состояний. В патогенезе данного варианта АГ важную роль играют нарушения вегетативной нервной системы на различных уровнях, связанные с возрастными дегенеративными изменениями.

Особенностями АГ у пожилых являются также «псевдогипертензия», связанная в первую очередь с повышением жесткости сосудов, «гипертензией белого халата», повышенная вариабельность АД, а также эпизоды постприанальной и ортостатической гипотонии. АГ у пожилых пациентов часто сопровождается метаболическими нарушениями (дислипидемия, сахарный диабет, подагра, ожирение), наличие которых повышает общий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Наличие гипертрофии миокарда левого желудочка у пожилых пациентов увеличивает риск внезапной смерти. Снижение клубочковой фильтрации и функции почек с возрастом требует динамического наблюдения за уровнем мочевины, креатинина и электролитов.

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у пожилых

С возрастом прогрессируют процессы, которые существенно влияют на биодоступность и, в конечном счете, на эффективность лекарственных средств. Большое значение имеют возрастные изменения желудочно-кишечного тракта (гипокинезия желудка и кишечника, атрофические изменения их слизистой оболочки, уменьшение кровотока), приводящие в итоге к замедлению скорости опорожнения желудка и уменьшению активной абсорбции.

Уменьшение мышечной массы, общего и процентного содержания воды в организме, объема плазмы, концентрации альбуминов и содержа-

ние жировой ткани, а также возрастные атеросклеротические изменения в сосудах также способствуют уменьшению объема распределения водорастворимых и жирорастворимых веществ. Изменяется скорость фармакокинетических процессов, определяющих как скорость биотрансформации ксенобиотиков из-за уменьшения активности ферментов печени и снижения ее кровоснабжения, так и скорость почечной экскреции лекарственных средств. С возрастом уменьшается масса почек, число функционирующих клубочков, скорость почечного кровотока (у больных старше 70 лет он в 2 раза ниже, чем у лиц среднего возраста) и клубочковая фильтрация.

Также с возрастом меняется плотность рецепторов, динамика ионных каналов, активность ферментных систем, ответственных за формирование фармакологического эффекта на лекарственные препараты, ослабляются гомеостатические механизмы, что часто может приводить к гипотоническим состояниям при антигипертензивной терапии, гипогликемии при лечении сахароснижающими средствами.

Принципы антигипертензивной терапии у пожилых

Все перечисленные выше факторы определяют особенности подхода и принципы антигипертензивной фармакотерапии у пожилых больных:

- при подборе адекватных доз антигипертензивных препаратов обязателен контроль АД в положении как сидя, так и стоя;
- следует избегать резкого снижения АД, особенно при появлении и/или усугублении сердечной недостаточности;
- начинать лечение желательно с монотерапии каким-либо антигипертензивным препаратом в малой дозе, которую постепенно, с интервалом в несколько недель, увеличивают до достижения достаточного антигипертензивного эффекта, что позволяет избежать плохо переносимого пожилыми пациентами быстрого снижения АД и ортостатических нарушений, сопровождающихся усугублением мозговой и почечной недостаточности, с другой стороны, дает возможность постепенно найти минимальную эффективную дозу и далее продолжать лечение с низкой вероятностью побочных эффектов;

- индивидуальный выбор препаратов для начального лечения следует проводить с учетом сопутствующей патологии, индивидуальных патофизиологических особенностей АГ, показаний и ограничений для отдельных групп препаратов;
- следует отдавать предпочтение длительно действующим препаратам, обладающим наиболее оптимальным метаболическим профилем;
- не следует применять препараты, способные вызвать ортостатическую гипотонию (α -адреноблокаторы) и нарушение когнитивных функций (центральные α -2-адренергические агонисты).

Особое внимание в Европейских и национальных рекомендациях последнего пересмотра уделяется целевому уровню АД, который для пожилых больных с САД более 160 мм рт. ст. составляет 150–140 мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Для пожилых больных моложе 80 лет, ведущих активный образ жизни, при хорошей переносимости лечения целевой уровень САД может быть менее 140 мм рт. ст. (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [4, 5].

Выбор антигипертензивных препаратов у пожилых больных

Современная кардиология располагает большим количеством современных антигипертензивных лекарственных средств, рациональное использование которых, безусловно, приводит к снижению частоты неблагоприятных исходов. Особую актуальность вопросы оптимального и рационального выбора лекарственного средства (ЛС) с учетом особенностей их действия имеют в системе первичного звена здравоохранения, т. к. от грамотно подобранной антигипертензивной терапии в амбулаторно-поликлинических учреждениях зависит дальнейший прогноз для больного. Большую помощь практическому врачу на этапе выбора фармакотерапии могут оказать рекомендации, обобщающие доказательную базу по всем классам антигипертензивных ЛС.

В рекомендациях для лечения АГ рекомендованы пять основных классов лекарственных средств, которые имеют убедительную доказательную базу по влиянию на прогноз. Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензи-

Исследования эффективности и безопасности лерканидипина у больных АГ пожилого возраста

№ п/п	Типы исследования	Препараты сравнения	Длительность	Категория больных	Выводы
1	Обсервационное проспективное исследование Herrera L. G. и соавт. [23]	Лерканидипин (n = 193)	24 нед	АГ 1–2 ст. у женщин в постменопаузальном периоде	На фоне монотерапии лерканидипином в дозе 10 мг/сут, 49% больных достигли целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.), среднее САД снизилось на 21,9 мм рт. ст., среднее ДАД — на 17,6 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями (оба значения $p < 0,0001$)
2	Многоцентровое открытое исследование ELYPSE Barrios V. и соавт. [24]	Лерканидипин (n = 9 059)	12 нед	АГ 1–2 ст. у пожилых лиц > 60 лет	Антигипертензивная эффективность. Хороший профиль безопасности. Максимальная эффективность в дозе 10–20 мг/сут. Не вызывает активации симпатической нервной системы (ЧСС достоверно снизилась с 77 до 75 уд./мин). АД у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и мягкой/умеренной АГ (1269 больных) — оказался менее эффективным у данной категории больных. В подгруппе больных с СД 2-го типа адекватный контроль АД (< 130/85 мм рт. ст.) был достигнут только у 16,4% больных после терапии лерканидипином в дозе 10 мг/сут
3	Исследование Barbagallo M. и соавт. [25]	Лерканидипин	8 нед	ИСАГ у пожилых (старше 65 лет)	Лерканидипин доказал свою эффективность и безопасность в дозе 10–20 мг/сут у пожилых больных (средний возраст — 66,7 года) с изолированной систолической АГ. САД достоверно снизилось в среднем на 32 мм рт. ст. по сравнению с плацебо
4	Многоцентровое рандомизированное исследование COHORT Leonetti G. и соавт. [26]	Лерканидипин Амлодипин Лацидипин (n = 828)	6–24 мес	АГ 1–2 ст. у пожилых лиц (старше 60 лет)	У пожилых лиц старше 60 лет через 1 мес лечения лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут САД снизилось на 20 мм рт. ст., ДАД — на 10 мм рт. ст., а через 6 мес соответственно — на 30 мм рт. ст. и 14 мм рт. ст. Между тремя вариантами терапии значимых различий в снижении АД не наблюдалось. Побочные реакции на терапию: 26% больных, получавших лерканидипин (10–20 мг/сут); 28% — при приеме амлодипина (5–10 мг/сут) и 22% — на фоне лацидипина (2–4 мг/сут). Наиболее частой побочной реакцией во всех трех группах были периферические отеки; однако частота их развития у больных, принимавших лерканидипин, была примерно в 2 раза меньше, чем при использовании амлодипина (9,3% и 19%; $p < 0,001$), реже — под влиянием лацидипина (4,3%)
5	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование LEAD Romito R. и соавт. [27]	Лерканидипин Фелодипин Нифедипин GITS (n = 250)	8 нед	АГ 1–2 ст. у пожилых лиц (старше 60 лет)	Эквивалентное антигипертензивное действие. Однако наименьшее число побочных эффектов, в том числе отеков голени, регистрировалось при приеме лерканидипина. По данным суточного мониторинга АД среднее пиковое ДАД под влиянием лерканидипина в дозе 10 мг/сут снизилось на 18 мм рт. ст., под влиянием нифедипина GITS в дозе 60 мг/сут — на 20 мм рт. ст.
6	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование ELLE Cherubini A. и соавт. [28]	Лерканидипин (n = 108) Нифедипин GITS (n = 109) Лацидипин (n = 107)	24 нед	АГ 1–2 ст. у пожилых лиц (старше 65 лет)	Лерканидипин не уступает по антигипертензивному действию нифедипину GITS и превосходит лацидипин, однако является самым безопасным из сравниваемых АК. При лечении лерканидипином было зарегистрировано наименьшее число побочных эффектов, в том числе отеков ног. Отеки были зарегистрированы при приеме лерканидипина (10 мг/сут) у 2,8% и при использовании лацидипина (2–4 мг/сут) — у 6,4%, $p < 0,10$
7	Многоцентровое открытое слепое исследование Challenge Borghi C. и соавт. [29]	Лерканидипин (n = 125) Нифедипин GITS Фелодипин Нитрендипин	8–4 нед	АГ у пациентов старше 60 лет	Хорошая переносимость лерканидипина у больных старше 60 лет. О побочных реакциях сообщали от 3% до 19,4% пациентов, получавших лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут. Чаще выявлялись отеки ног (2,3–9,3%), реже — ощущение жара, головная боль, расстройства ЖКТ, артериальная гипотензия. Замена одного из АК на лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут сопровождается снижением частоты возникновения отеков на 46%, приливов, головной боли и высыпаний на 50%

Примечание. n — число пациентов.

на II (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ) и диуретики, которые могут назначаться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Все эти классы антигипертензивных ЛС могут использоваться у пожилых больных с АГ, однако при ИСАГ преимущественно обладают диуретики и антагонисты кальция (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [4, 5].

Из диуретиков оптимальным, отвечающим современным требованиям препаратом является Индапамид ретард, который относится к тиазидоподобным диуретикам. Его благоприятные эффекты имеют большую доказательную базу, которая свидетельствует о том, что препарат не только влияет на уровень АД и состояние органов-мишеней, но и снижает показатели смертности [6–12]. Отличает Индапамид ретард хорошая переносимость лечения и низкая частота побочных эффектов, что имеет решающее значение в лечении пожилых как с позиций сохранения качества жизни, так и с точки зрения обеспечения приверженности к терапии. В ряде исследований были показаны более низкая частота гипокалиемии, отсутствие негативного влияния на углеводный и липидный обмен в сравнении с классическими тиазидными диуретиками, а также в целом данные о хорошей переносимости лечения Индапамидом ретард.

Антагонисты кальция

Из антагонистов кальция (АК) клиническое применение получили в основном те, которые обладают конкурентным антагонизмом в отношении потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов L-типа. Хорошо известны и давно используются в клинической практике АК I поколения с коротким периодом полувыведения — нифедипин, верапамил, дилтиазем. К II поколению относятся препараты

с длительным периодом полувыведения, которые подразделяют на два подкласса: Па — новые лекарственные формы препаратов-прототипов с медленным высвобождением; Пб — препараты, отличающиеся от прототипов по химической структуре, обладающие медленным высвобождением. К III поколению относят производные дигидпиридина сверхдлительного действия — амлодипин, лацидипин и лерканидипин [13].

Преимуществом всех АК является хорошая переносимость и большой спектр фармакологических эффектов: антиангинальный, антигипертензивный, цитопротекторный, антитромботический, в связи с чем они широко используются в кардиологической практике.

Одним из новых АК III поколения является лерканидипин (оригинальный препарат Леркамен®), который благодаря высокой липофильности и сосудистой селективности способен обеспечивать постепенно развивающийся и продолжительный антигипертензивный эффект при приеме 1 раз в сутки. В отличие от других дигидропиридиновых АК он обладает очень высокой селективностью в отношении гладкой мускулатуры сосудов, превышающей сродство к другим типам гладкой мускулатуры. Релаксирующая активность лерканидипина по отношению к гладкой мускулатуре аорты крыс была в 177 раз выше, чем к таковой в мочевом пузыре, и в 8,5 раз выше, чем в кишечнике (для сравнения: нитрендипин имеет одинаковую активность в отношении трех типов тестируемых тканей). При этом соотношение концентрации, необходимой для ингибирования сократимости на 50%, в корональной/сосудистой ткани было выше у лерканидипина (730), чем у лацидипина (193), амлодипина (95), фелодипина (6) и нитрендипина (3) [14].

Эффективность современных антигипертензивных лекарственных средств предусматривает возможность

улучшать функциональное и структурное состояние органов-мишеней. Органопротективные свойства лерканидипина состоят в уменьшении массы миокарда левого желудочка [15, 16], нефропротекции [17], ангиопротекции [18–20]. Важно и то, что лерканидипин метаболически нейтрален и даже оказывает положительное влияние на метаболизм липидов у больных с мягкой и умеренной АГ и у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа [21].

Препарат эффективен у больных с мягкой, выраженной или резистентной АГ (в составе комбинированной терапии) [22], с изолированной систолической АГ, у женщин с АГ в постменопаузальном периоде [23], у пациентов с СД 2-го типа [21, 24], а также у пожилых больных (табл.) [25–29]. Причем лерканидипин у пожилых старше 60 лет по эффективности и переносимости не уступает двум другим дигидропиридиновым АК — амлодипину и лацидипину [26].

Фармакокинетика лерканидипина у лиц пожилого возраста и у пациентов с дисфункцией почек или печени легкой и средней степени тяжести мало отличима от таковой в общей популяции. Коррекция дозы лерканидипина на начальном этапе лечения у лиц пожилого возраста и пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек или печени не требуется, хотя начало лечения и титрация дозы у них должны осуществляться с осторожностью. По данным клинических исследований лерканидипин хорошо переносится [19, 29, 30]. Большинство побочных реакций при приеме препарата связано с вазодилатацией. В двух наиболее крупных исследованиях (9059 и 7046 больных мягкой и умеренной АГ) побочные реакции были отмечены у 1,6% и 6,5% больных, получавших лерканидипин в дозе 10 или 20 мг/сут соответственно. Наиболее часто встреча-

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Леркамен®

МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: дигидропиридоновый агонист кальция (блокатор «медленных» кальциевых каналов). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10–20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; аортальный стеноз; в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 12 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактозы, галактоземия, синдром нарушенного всасывания глюкозы, галактозы; беременность и период кормления грудью; женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность; печеночная недостаточность; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; редко: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД). Более подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

Реклама

лись следующие побочные реакции: головная боль (0,2% и 2,9%), отеки лодыжек (0,4% и 1,2%), ощущение жара (1,0% и 1,1%) [19, 30].

Рекомендовано соблюдать особую осторожность при его назначении пациентам с синдромом слабости синусового узла (если не имплантирован кардиостимулятор). Риск возникновения сонливости и повышенной утомляемости при приеме лерканидипина невелик, но должен учитываться при управлении транспортным средством или обслуживании потенциально опасных механизмов.

Заключение

Антагонист кальция лерканидипин благодаря высокой липофильности и сосудистой селективности способен обеспечивать постепенно развивающийся и продолжительный антигипертензивный эффект при приеме 1 раз в сутки. Препарат эффективен у больных АГ разных категорий, в том числе у пожилых. Лерканидипин так же эффективен, как и многие другие современные антигипертензивные препараты, а хороший профиль переносимости может способствовать лучшей приверженности к долгосрочной антигипертензивной терапии этим препаратом. ■

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/А. Менарини».

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // РКЖ. 2006; 4: 45–50.
2. Fletcher A. Epidemiology of Hypertension in the elderly // J Hypertens. 1994; 12 (Suppl. 6).
3. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство / Под ред. Морозовой Т.Е. 2-е издание, перераб. и доп. М., 2011. 392 с.
4. 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) // Journal of Hypertension. 2013; 31 (7): 1281–1357.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 г. <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>.
6. Gosse Ph., Sheridan D., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE Study // J Hypertension. 2000; 18: 1465–1475.
7. Kostis J. B., Wilson A. C., Fruehdenberger R. S. Long term effect of diuretic based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes // Am J Cardiol. 2005; 95: 29–35.
8. Marre M., Garcia-Puig J., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study // J Hypertension. 2004; 22: 1613–1622.
9. Marre M., Garcia-Puig J., Kokot F. et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes // Am J Hypertension. 2007; 20: 90–97.
10. Peters R., Beckett N., Forette F., Tuomilehto J., Clarke R., Ritchie C. et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial // Lancet Neurol. 2008; 7: 683–689.
11. The HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older // N Engl J Med. 2008; 358.
12. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension // Drugs Safety. 2001; 24: 1155–1165.
13. Морозова Т.Е., Варпанова О.А. Лерканидипин — дигидропиридин III поколения сверхдлительного действия // Consilium medicum. 2011, № 10, т. 13, с. 22–29.
14. Bang L. M., Chapman T. M., Goa K. L. Лерканидипин: обзор эффективности в терапии артериальной терапии // Drugs. 2003; 63 (22): 2449–2472.
15. Fogari R., Mugellini A., Corradi L. et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract no. P1.191] // J Hypertens. 2000; 18 (Suppl. 2): S65.
16. Sanchez A., Sayans R., Alvarez J. L. et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract № 12] // Fourth European Meeting on Calcium Antagonists. 1999, Oct 27–29; Amsterdam.
17. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A., Grazioli V., Lapolla A., Fioretto P., Crepaldi G. Влияние лерканидипина на уровень экскреции альбумина у гипертензивных больных со 2-м типом сахарного диабета в сравнении с рамиприлом // Медицина неотложных состояний. 2006, 2 (3).
18. Cargnoni A., Benigno M., Ferrari F. et al. Effects of lercanidipine and its enantiomers on ischemia and reperfusion-1 // J. Cardiovascul. Pharmacol. 1997; 29 (suppl. 1): S48–S62.
19. McClellan K. J., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension // Drugs. 2000; 60 (5): 1123–1140.
20. Rossoni G., Bernareggi M., De Gennaro Colonna V. et al. Lercanidipine protects the heart from low-flow ischemia damage and antagonizes the vasopressor activity of endothelin-1 // J. Cardiovascul. Pharmacol. 1997; 29 (suppl. 1): S41–S47.
21. Notarbartolo A., Rengo F., Scafidi V. et al. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and atheroprotein profile of patients with mild to moderate essential hypertension // Curr Ther Res. 1999. V. 60 (4): S 228–236.
22. Paterna S., Licata A., Arnone S. et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension // J Cardiovasc Pharmacol. 1997; 29 (Suppl. 2): S50–S53.
23. Herrera J., Ghais Z., Gonzalez L. Antihypertensive treatment with a calcium channel blocker in postmenopausal women: prospective study in a primary health care setting [abstract no. P0680] // J Hypertens. 2002; 20 (Suppl. 4): S162.
24. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study // Blood Press. 2002; 11 (2): S. 95–100.
25. Barbaggio M., Barbaggio Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension // Aging Clin Exp Res. 2000; 12 (5): S. 375–379.
26. Leonetti G., Magnani B., Pessina A. C. et al. Tolerability of longterm treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives // Am J Hypertens. 2002; 15 (11): S932–940.
27. Romito R., Pansini M. I., Perticone F. et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study // J Clin Hypertens. 2003; 5 (4): S249–253.
28. Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study // Arch Gerontol Geriatr. 2003. V. 3. S203–212.
29. Borghi C., Prandin M. G., Dormi A. et al. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability in dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients // J. Hypertension, 2000; 18 (suppl. 2): S155– S156 (abstract).
30. Дедова И. С., Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Тарыкина Е. В., Шапунова А. М. Лерканидипин — новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. 2006. № 20, с. 1411–1417.

Таблица

Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных лекарственных средств*

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

* Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина // Лечащий Врач. 2013. № 2.

Таблица

Схема подбора дозы статинов у пациентов с различными клиническими состояниями¹⁻⁴*

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

Примечание. Продолжительность терапии — неопределенно долго.

* Доза должна быть достаточной для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП.

** При невозможности добиться целевых уровней ХС ЛПНП рассмотреть возможность комбинированной терапии и/или экстракорпоральных методов лечения.

NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New York Heart Association).

¹ Заключение Совета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК); Национального общества по изучению атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР); Национальной ассоциации по борьбе с инсультами (НАБИ). «Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска» // Кардиосоматика. 2011, т. 2, № 4, с. 80–86.² Инструкция по медицинскому применению препарата Зокор, П N013094/01, 02.11.11.³ Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01, 04.03.13.⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Крестор П N015644/01, 24.03.09; ЛП-000226, 16.02.11.

* М. В. Лебедева, О. В. Сусалева, Н. В. Мальцева, И. Л. Степанова. Применение статинов в практике терапевта // Лечащий Врач. 2013. № 7.

Кетопрофен

при лечении острой и хронической боли: обзор литературных данных

А. Е. Каратеев, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой РАМН, Москва

Резюме. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основной класс анальгетиков, используемый в терапевтической практике. Выбор НПВП основывается на оценке безопасности конкретного препарата. В настоящем обзоре рассмотрены данные крупных исследований эффективности и безопасности кетопрофена.

Ключевые слова: боль, нестероидные противовоспалительные средства, кетопрофен, эффективность, безопасность.

Abstract. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is main class of analgesics, which used in internal medicine. NSAID's choice is based on the safety assessment of a particular drug. This review deals with data in large studies have examined the efficacy and safety of ketoprofen.

Keywords: pain, non-steroidal anti-inflammatory drug, ketoprofen, effectiveness, safety.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — важнейший класс препаратов, используемых для купирования острой и контроля хронической боли в терапевтической практике. НПВП отличает сочетание анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего действия, что обеспечивает их преимущество в сравнении с парацетамолом и опиоидами [1–3].

В настоящее время в России зарегистрировано девятнадцать различных НПВП. Это «международные непатентованные наименования», т.е. химические субстанции, а конкретных коммерческих препаратов больше на целый порядок. К сожалению, ни один из современных НПВП не может считаться идеальным: если какой-либо препарат имеет преимущество по тому или иному параметру, скорее всего, у него найдутся и серьезные недостатки.

Основным различием между разными представителями группы НПВП является их безопасность. До последнего времени главной проблемой этих лекарств считалось развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Все НПВП являются ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ) 2, однако, помимо этого действия, они могут подавлять близкий по структуре фермент ЦОГ-1. Работа последнего необходима для поддержания защитного потенциала слизистой оболочки ЖКТ, поэтому его блокада может приводить к развитию опасной патологии ЖКТ — т.н. НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии [4].

Селективность в отношении ЦОГ-2, а следовательно, риск развития патологии ЖКТ, стала основой разделения НПВП на две группы: «традиционные», или неселективные (н-НПВП), и селективные (с-НПВП). с-НПВП, т.н. «коксибы», были созданы в конце 90-х годов прошлого века

как более безопасная для ЖКТ альтернатива «традиционным» НПВП. Но, как оказалось, «коксибы» имеют серьезный недостаток: селективная блокада ЦОГ-2 способна нарушать баланс факторов, влияющих на свертывание крови, — синтез тромбоксана A_2 и простациклина, что определяет протромботический эффект. У пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы (ССС) это чревато повышением риска тромбозомических осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт [4].

Эта проблема возродила интерес практикующих врачей к «традиционным» НПВП, применение которых, как представлялось, ассоциируется с существенно меньшей опасностью кардиоваскулярных (КВ) осложнений.

Но далеко не все н-НПВП безопасны в отношении ССС. Так, риск КВ-осложнений при использовании наиболее популярного в России представителя «традиционных» НПВП диклофенака весьма высок. Этот факт показывает метаанализ 25 популяционных исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск КВ-осложнений для разных НПВП. Критерием оценки была частота ИМ, развитие которого было отмечено у ~100 000 пациентов. Минимальный риск ИМ был показан для напроксена (отношение шансов (ОШ) — 1,06) и целекоксиба (ОШ — 1,12); для диклофенака этот показатель составил 1,38 [5].

Существенно меньший риск КВ-осложнений демонстрирует другой популярный н-НПВП — кетопрофен. Этот препарат появился в Европе в 1971 г. и быстро завоевал репутацию эффективного и надежного анальгетика [6]. За сорок лет клинического применения он не утратил своего значения. P. Sarzi-Puttini и соавт. подчеркивают этот факт в обзоре с весьма характерным названием: «Боль и кетопрофен: его роль в клинической практике», который был опубликован в 2010 году. Они указывают на огромную базу доказательств его эффективности, широкий спектр показаний — по сути,

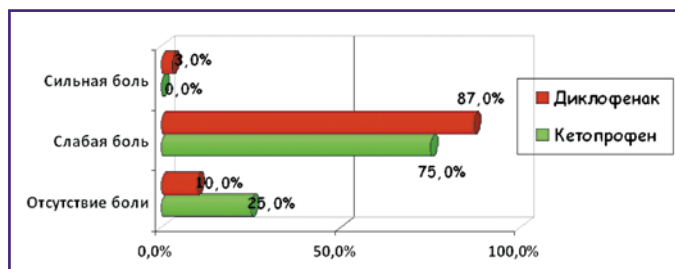


Рис. 1. Сравнение анальгетического эффекта кетопрофена и диклофенака у пациентов с острыми травмами и острой ревматической патологией (n = 180; динамика симптомов через 15 дней после начала лечения) [15]

все патологические процессы, сопровождающиеся ноцицептивной болью, и хорошую репутацию у врачей [7].

Интерес к кетопрофену можно оценить по росту его назначений в странах Европы. Так, M. Venegoni и соавт. показали, что на фоне небольшого, но явного снижения общих продаж «рецептурных» НПВП в Италии за период с 2006 по 2009 гг. популярность кетопрофена выросла почти в 2 раза (на 93%). Если в 2006 г. кетопрофен приобрели 263 897 жителей этой страны, то в 2009 г. — уже 508 699 [8].

Многие эксперты связывают высокий анальгетический потенциал кетопрофена с особенностями его молекулы. Липофильность и относительно небольшие размеры кетопрофена определяют его способность легко проникать в воспаленную ткань (например, в синовиальную полость при артрите), создавая высокую концентрацию [7, 9]. Большое значение придается диффузии кетопрофена через гематоэнцефалический барьер и его действию на центральные структуры болевой системы. Экспериментальные данные подтверждают равновесие концентрации несвязанной фракции кетопрофена в плазме крови и ликворе. При этом центральный эффект этого препарата связывается не только с блокадой ЦОГ-2, но и иными механизмами, в частности, с его влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему [10].

Как было отмечено выше, опыт использования кетопрофена включает все заболевания и патологические состояния, при которых назначение НПВП представляется целесообразным. Работу с кетопрофеном облегчает наличие полного спектра лекарственных форм: раствора для внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения, стандартных таблеток, капсул контролируемого высвобождения, форм для местного применения, ректальных свечей.

Кетопрофен — весьма удачное средство для ургентного обезболивания. В 2009 г. были опубликованы данные метаанализа Cochrane, оценивающего результаты однократного приема кетопрофена в дозе 25–100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом послужили данные 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (968 больных, получавших кетопрофен, 520 плацебо), а основным критерием оценки было снижение боли > 50% на срок от 4 до 6 часов. Исследователи использовали индекс NNT (number need to treat), показывающий число больных, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо. Этот индекс составил 2,4–3,3, что показывает достаточно высокую эффективность препарата [11].

Недавно опубликованы данные масштабного исследования (n = 338), в котором изучалось действие однократно-го внутривенного введения парекоксиба 40 мг и кетопро-

фена 100 мг для купирования острой почечной колики. Кетопрофен, выступавший в роли препарата сравнения, нисколько не уступал представителю «коксибов»: снижение боли (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) через 30 мин после инъекции составило $35,2 \pm 26,0$ и $33,8 \pm 24,6$ мм [12].

Работа S. Karvonen и соавт. является примером успешного применения кетопрофена в хирургической практике. Здесь кетопрофен в дозе 300 мг/сут был использован у 60 больных, перенесших ортопедические операции. Контроль составили пациенты, получавшие плацебо или парацетамол 4 г/сутки. Критерием эффективности, кроме снижения выраженности боли, была оценка «опиоид-сберегающего» действия, которое определялось при сравнении необходимой для стойкой анальгезии дозы фентанила. Этот эффект был отмечен лишь в группе кетопрофена: средняя доза фентанила здесь оказалась на 22% меньше по сравнению с группой плацебо и на 28% меньше в сравнении с группой парацетамола [13].

Хорошие результаты были отмечены при использовании кетопрофена в стоматологии. J. Olson N. и соавт. провели исследование, в ходе которого 239 пациентам после удаления 3-го моляра был назначен кетопрофен в минимальной дозе (25 мг), ибупрофен 400 мг или парацетамол 1000 мг; «пассивным» контролем являлось плацебо. Главным методом оценки являлось сравнение числа пациентов, у которых спустя 6 часов после экстракции зуба боль полностью отсутствовала. Этот результат был достигнут почти у всех больных, получивших кетопрофен, — 99%, у 96% получивших ибупрофен и 88% — парацетамол (разница достоверна). Все активные препараты превосходили плацебо, на фоне которого боль купировалась лишь у одной трети пациентов (33,6%). Как видно, даже минимальная доза кетопрофена дает столь же выраженное (и даже несколько большее) облегчение боли, как стандартные терапевтические дозы ибупрофена и парацетамола [14].

Удачной демонстрацией преимуществ кетопрофена стала работа I. Jokhio и соавт., которые сравнили его с диклофенаком у 180 пациентов, испытывающих выраженные боли (среднее значение по ВАШ ~70 мм) вследствие травмы или острой патологии мягких тканей ревматической природы. При этом была использована т. н. «ступенчатая» терапия: в первый день НПВП применяли в виде в/м инъекций, а затем перорально. Соответственно, половина пациентов получила две инъекции кетопрофена по 100 мг, а затем принимали этот препарат по 100 мг 2 раза в день. Вторая группа больных получила две инъекции диклофенака по 75 мг, а в дальнейшем принимали его по 50 мг 3 раза в день внутрь. Курс лечения составил 2 недели. К концу периода наблюдения кетопрофен демонстрировал лучшие результаты (рис. 1). При этом 72% больных, получавших кетопрофен, оценили его переносимость как «хорошую или отличную»; такую оценку диклофенаку дали лишь 50% пациентов [15].

Одним из последних доказательств высокой анальгетической эффективности кетопрофена стала работа итальянских ученых P. Sarzi-Puttini и соавт. — метаанализ 13 РКИ (n = 898), в которых сравнивалось действие кетопрофена 50–200 мг/сут с ибупрофеном 600–1800 мг/сут или диклофенаком 75–100 мг/сут у больных с разными ревматическими заболеваниями. Кетопрофен показал достоверное превосходство над препаратами сравнения в 9 из 13 РКИ. При этом вероятность достижения благоприятного эффекта при назначении кетопрофена была почти в 2 раза выше (ОШ 0,459; 0,33–0,58, p = 0,000) [16].

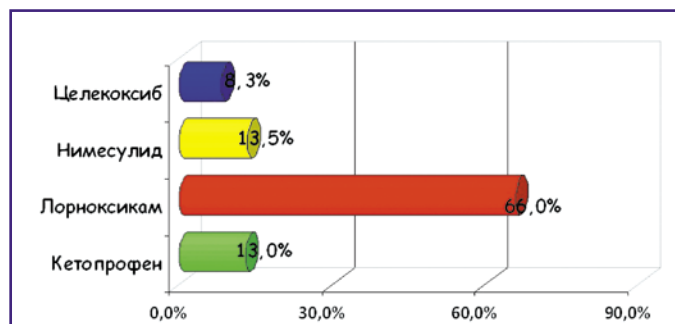


Рис. 2. Сравнение частоты эрозивно-язвенных изменений через 4 недели после приема различных НПВП у 132 больных ОА [26]

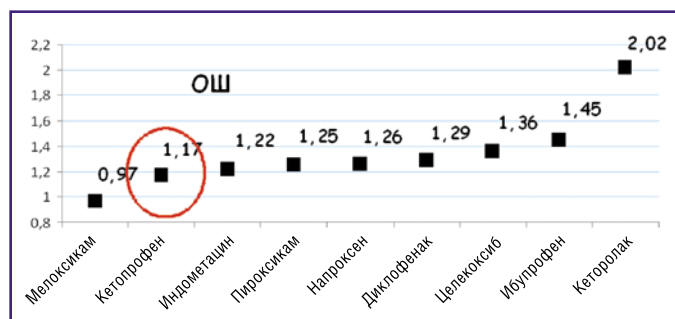


Рис. 3. Прием НПВП и риск развития инфаркта миокарда (данные популяционного исследования, выполненного в Тайване: 13,7 млн лиц, получавших НПВП) [30]

Кетопрофен показал себя действенным средством для купирования приступа мигрени. Согласно результатам исследования М. Dib и соавт., он не уступал золмитриптану — представителю группы триптанов, которые являются важнейшим патогенетическим средством для лечения этого заболевания. В этой работе 235 пациентов с мигренью однократно приняли кетопрофен 75 или 150 мг или золмитриптан. Во всех группах отмечался практически одинаковый результат: через 2 часа боль прекратилась у 62,6%, 61,6% и 66,8% пациентов соответственно [17].

Необходимо отметить, что кетопрофен обладает хорошим противовоспалительным потенциалом. Наилучшей моделью оценки противовоспалительного эффекта НПВП является купирование подагрического артрита, при котором выраженная боль определяется острой воспалительной реакцией. «Золотым стандартом» лечения этой патологии долгое время считался индометацин, обладающий выраженными противовоспалительными свойствами. Кетопрофен, как показали R. Altman и соавт., успешно прошел сравнение с этим препаратом. В ходе исследования 59 пациентов с острым подагрическим артритом в течение 7 дней принимали кетопрофен 100 мг 3 раза в день или индометацин 50 мг 3 раза в день. Кетопрофен обеспечил значимое облегчение боли в первый же день лечения у 92% больных; в контрольной группе их оказалось 91%. Через неделю лечения приступ был полностью купирован у 24% и 22% пациентов. Как видно, кетопрофен не уступал индометацину по эффективности. Но при этом он отчетливо превосходил его по безопасности — на фоне приема индометацина какие-либо побочные эффекты были отмечены у 20% больных, а в группе кетопрофена — лишь у 11% [18].

Помимо экстренного обезболивания, кетопрофен оказался эффективным средством для длительного контроля

боли при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Важным доказательством достоинств кетопрофена стало европейское проспективное открытое исследование, охватившее около 20 тыс. больных с различной ревматической патологией, в основном остеоартрозом (ОА). Через 1 месяц более 70% пациентов, принимавших кетопрофен в дозе 200 мг/сут, отметили хороший или превосходный результат; при этом ЖКТ-осложнения суммарно возникли у 13,5%, а язвы и кровотечения всего у 0,03% [19].

Работа М. Schattenkirchner и соавт. показала хорошую переносимость кетопрофена при длительном использовании. В их исследовании 823 больных ОА и ревматоидным артритом получали кетопрофен в течение года. На фоне лечения осложнения со стороны ЖКТ возникли у 28% пациентов (лишь у 1,7% серьезные), а со стороны ССС — у 3,2%, что относительно немного, учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов и тяжелый коморбидный фон [20].

Удачные результаты были получены при использовании кетопрофена у больных анкилозирующим спондилоартритом (АС). При АС НПВП играют роль основного терапевтического агента, позволяющего контролировать развитие болезни. В исследовании М. Dougados и соавт. 246 больных АС в течение 6 недель принимали целекоксиб 200 мг, кетопрофен 200 мг или плацебо. Достоверной разницы по обезболивающему действию обоих НПВП не было, при этом они существенно превосходили плацебо. Особый интерес представляет влияние НПВП на такие симптомы, как ночная боль и утренняя скованность, которые в большей степени отражают противовоспалительный эффект. Действие кетопрофена и целекоксиба практически не различалось: уменьшение ночных болей составило в среднем 21 и 27 мм ВАШ (в группе плацебо увеличилось на 13 мм), утренняя скованность уменьшилась на 16 и 17 минут (в группе плацебо не изменилась). Таким образом, кетопрофен оказывает четкое противовоспалительное действие при АС. Интересно, что число ЖКТ-осложнений на фоне приема «коксиба» и кетопрофена не различалось: они возникли у 13% и 14% больных (8% на плацебо) [21]. Обсуждая безопасность кетопрофена, нельзя обойти вниманием тот факт, что ряд популяционных исследований демонстрируют для этого препарата существенный риск ЖКТ-осложнений. Так, J. Castellsague и соавт. провели метаанализ 28 эпидемиологических работ (1980–2011 гг.), в которых оценивалось развитие ЖКТ-осложнений при использовании разных НПВП. Наименьший риск был отмечен для целекоксиба — ОШ 1,45, ацеклофенака 1,4 и ибупрофена — 1,84. Существенно выше опасность была при использовании диклофенака — 3,34, мелоксикама — 3,47 и нимесулида — 3,83. Кетопрофен вошел в «тройку» препаратов с наибольшим риском — 3,92, как и напроксен — 4,1 и индометацин — 4,14 [22].

С другой стороны, одно из наиболее крупных популяционных исследований показало для кетопрофена относительно низкий риск ЖКТ-осложнений. Эта работа финских ученых А. Helin-Salmivaara и соавт., основанная на оценке причин 9191 случая ЖКТ-кровотечения, язв и перфорации, отмеченных с 2000 по 2004 гг. Контроль составили 41 780 лиц, соответствующих по полу и возрасту. Риск ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена оказался ниже, в сравнении с диклофенаком: ОШ 3,7 и 4,2 соответственно. Любопытно, что кетопрофен демонстрировал аналогичный или даже меньший риск развития патологии ЖКТ, чем более селективные НПВП (за исключением целекоксиба). Так, ОШ для

мелоксикама, нимесулида и эторикоксиба составило 3,4, 4,0 и 4,4 соответственно [23].

Следует отметить, что в России накоплен большой собственный опыт применения кетопрофена. В частности, в нашей стране был проведен ряд клинических исследований, результаты которых показали не только хороший терапевтический потенциал этого препарата, но и низкую частоту осложнений [24, 25].

Среди них следует выделить работу Л.Б.Лазебника и соавт., в которой проводилось 3-месячное сравнение 4 НПВП: лорноксикама, нимесулида, целекоксиба и кетопрофена у 132 больных ОА. Авторы изучали риск осложнений со стороны ЖКТ, суточную динамику артериального давления (АД). Кетопрофен демонстрировал хорошую переносимость: число больных с эрозиями и язвами после использования лорноксикама составило 66% (!), нимесулида — 13,5%, кетопрофена — 13,0%, целекоксиба — 8,3%. Повышение АД выше 130/90 мм рт. ст. было отмечено лишь у 2% больных, получавших кетопрофен. В отношении лорноксикама и нимесулида ситуация оказалась совсем иной — у пациентов, принимавших эти препараты, повышение АД было отмечено у 11% и 13% [26] (рис. 2). Эта работа показывает одно из наиболее ценных преимуществ кетопрофена — относительно низкий риск осложнений со стороны ССС.

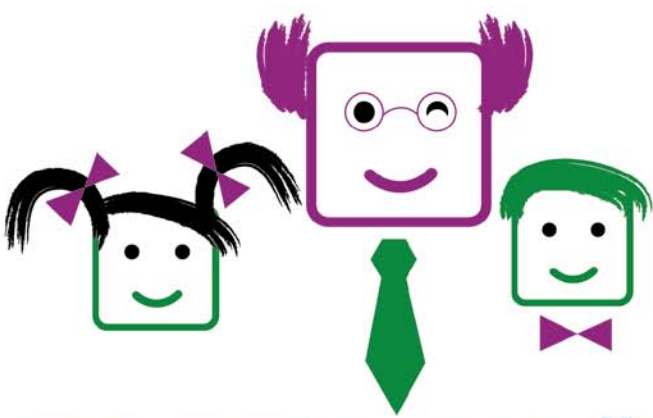
Связь между приемом кетопрофена и КВ-катастрофами определялась в нескольких эпидемиологических исследованиях. Так, низкий риск ИМ при использовании кетопрофена был показан американскими учеными G. Singh и соавт. Проанализировав причины 15 343 эпизодов ИМ (61 372 человека составили соответствующий контроль), авторы сопоставили частоту этого осложнения у лиц, принимавших НПВП. Оказалось, что прием кетопрофена ассоциировался с наименьшим риском ИМ (ОШ 0,88), даже в сравнении с напроксеном (ОШ 1,08), который традиционно считается препаратом, наиболее безопасным в отношении ССС [27].

Близкие результаты были получены М. Solomon и соавт., сравнившими использование различных НПВП у 4425 больных, у которых развился ИМ, и 17 700 лиц без данного осложнения. Согласно полученным данным, разницы по приему кетопрофена в этих группах не было: его получали 53 больных, развивших ИМ (1,2%), и 190 лиц, составлявших контроль (1,1%). Таким образом, использование кетопрофена, по данным этого исследования, не повышало риск развития КВ-катастроф [28].

Низкий риск КВ-осложнений для кетопрофена показали и результаты популяционного исследования финских ученых А. Helin-Salmivaara и соавт. Их работа была основана на сопоставлении данных о приеме НПВП у 33 309 лиц, перенесших ИМ, и 138 949 здоровых людей. Оказалось, что прием кетопрофена фактически не увеличивал опасность развития КВ-катастроф (ОШ 1,11) [29].

В 2012 г. была опубликована масштабная работа ученых из Тайваня, изучавших КВ-риск при использовании различных НПВП в собственной популяции. Исследуемый материал был получен с использованием данных национальной системы здравоохранения, где имелась информация о 13,7 млн лиц, использовавших НПВП, из которых 8354 перенесли инфаркт миокарда. Пероральный кетопрофен демонстрировал минимальный уровень риска (ОШ 1,17). Он оказался более безопасным, чем подавляющее большинство других НПВП (рис. 3).

Следует отметить, что парентеральное использование НПВП (это был отдельный раздел анализа) ассоциирова-



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

1464 руб.

* Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

Симптомы и синдромы: краткий словарь-справочник

Детская дерматология

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

Цена действительна до 30 ноября 2014 г.

Реклама

16+

лось с более высоким риском КВ-осложнений. Так, для кетопрофена риск был повышен более чем вдвое: ОШ 2,34; близкое значение было получено для диклофенака: 1,88, и значительно более высокое — для кеторолака: 4,27 [30].

Таким образом, кетопрофен — универсальный анальгетик, который может с успехом использоваться как для купирования острой, так и длительного контроля хронической боли. Благоприятные фармакологические свойства определяют его преимущества в сравнении с другими НПВП при ургентном обезболивании, когда быстрота облегчения страданий имеет принципиальное значение. Наличие в арсенале врача разных лекарственных форм помогает при выборе стратегии обезболивающей терапии: для получения максимально быстрого эффекта в первые дни лечения может быть оправдано применение парентеральных форм кетопрофена, с последующим переходом на регулярный пероральный прием. Позитивным моментом является также наличие на фармакологическом рынке качественных и недорогих генериков кетопрофена, таких как Фламакс® (Сотекс), доступных большинству пациентов.

Конечно, кетопрофен не лишен недостатков; основной из них, типичный для всех «традиционных» НПВП, — возможность развития патологии ЖКТ. Однако тщательный учет факторов риска перед назначением НПВП и — если соответствующие факторы присутствуют — профилактическое использование гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы) позволяют значительно снизить эту опасность. Но при этом кетопрофен показывает низкий риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Это несомненное преимущество, которое расширяет возможность применения данного препарата у лиц пожилого возраста, многие из которых имеют кардиоваскулярные факторы риска. ■

Литература

1. Насонов Е. Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой // Клини. фармакол. терапия. 2003; 12 (1): 64–69.
2. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н. Н., Кукушкина М. Л. М.: Издательство РАМН, 2012. 512 с.
3. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis // Curr Rheumatol Rep. 2013; 15 (1): 300.
4. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.
5. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies // Pharmacoeconomics and Drug Safety. 2013; 22: 559–570.
6. Veys E. 20 years' experience with ketoprofen // Scand J Rheumatol Suppl. 1991; 90: Suppl 1–44.
7. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L. et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? // Reumatismo. 2010; 62 (3): 172–188.
8. Venegoni M., Da Cas R., Menniti-Ippolito F., Traversa G. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy // Ann Ist Super Sanita. 2010; 46 (2): 153–157.
9. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients // Paediatr Drugs. 2010; 12 (5): 313–329.
10. Díaz-Reval M., Ventura-Martínez R., Déciga-Campos M. et al. Evidence for a central mechanism of action of S- (+)-ketoprofen // Eur J Pharmacol. 2004; 483 (2–3): 241–248.
11. Barden J., Derry S., McQuay H., Moore R. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2009, Oct 7; (4): CD007355.
12. Glina S., Damiao R., Afif-Abdo J. et al. Efficacy and safety of parecoxib in the treatment of acute renal colic: a randomized clinical trial // Int Braz J Urol. 2011; 37 (6): 697–705.
13. Karvonen S., Salomäki T., Olkkola K. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery // Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2008; 30 (9): 703–706.
14. J. Olson N., Otero A., Marrero I. et al. Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain // Clin Pharmacol. 2001, 41 (11): 1238–1247.
15. Jokhio I., Siddiqui K., Waraich T. et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions // J Pak Med Assoc. 1998; 48: 373–376.
16. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis // Clin Exp Rheumatol. 2013 Sep–Oct; 31 (5): 731–8. Epub 2013 May 17.
17. Dib M., Massiou H., Weber M. et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial // Neurology. 2002, 58 (11): 1660–1665.
18. Altman R., Honig S., Levin J., Lightfoot R. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study // J Rheumatol. 1988, 15 (9): 1422–1426.
19. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients // Scand J Rheumatol Suppl. 1989; 83: 21–27.
20. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients // Scand J Rheumatol Suppl. 1991; 91: 27–36.
21. Dougados M., Behier J., Jolchine I. et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug // Arthritis Rheum. 2001, 44 (1):180–185.
22. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. 2012; 35 (12): 1127–1146.
23. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population // Scan J Gastroenterol. 2007; 42: 923–932.
24. Чичасова Н. В., Имметдинова Г. Р., Каратеев А. Е. и соавт. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование) // Научно-практическая ревматология. 2001; 1; 47–52.
25. Осипова Н. А., Петрова В. В., Ермолаев П. М., Береснев В. А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных // Фарматека. 2006, № 6, 121.
26. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Коломиец Е. В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом // РМЖ. 2004, 12 (14), 844–847.
27. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug // Ann Rheum Dis. 2005, 64 (suppl 3), 85.
28. Solomon D., Glynn R., Levin R., Avorn J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Acute Myocardial Infarction. Arch Intern Med. 2002; 162: 1099–1104
29. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland // Eur Heart J. 2006; 27: 1657–1663.
30. Shau W., Chen H., Chen S. et al. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence // BMC Cardiovasc Disord. 2012, Feb 2; 12: 4. doi: 10.1186/1471–2261–12–4.

СИНОКРОМ®

РАСТВОР ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ

СИНОКРОМ® *мини*

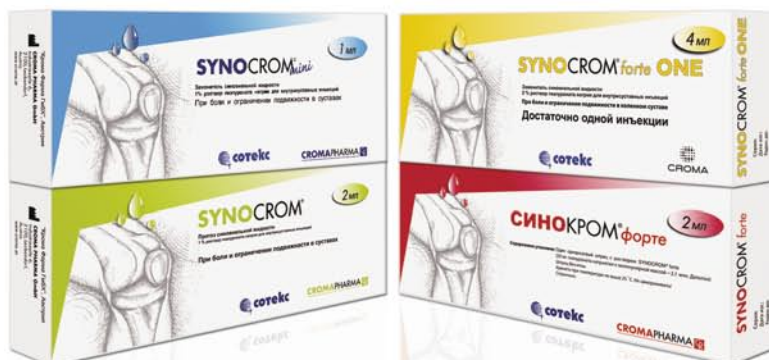
1,6 млн Дальтон
шприц 1 мл - 10 мг

СИНОКРОМ®

1,6 млн Дальтон
шприц 2 мл - 20 мг

СИНОКРОМ® *форте*

2,1 млн Дальтон
шприц 2 мл - 40 мг



СИНОКРОМ® *форте* **ONE**

2,1 млн Дальтон
шприц 4 мл - 80 мг



ИДЕАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ ЛЮБОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ЛЮБОЙ СТАДИИ*

* 1-3 стадии по Kellgren



- БЫСТРОЕ УМЕНЬШЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА
- ВЫРАЖЕННОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ СУСТАВОВ
- СТОЙКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
- ОТЛИЧНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Синокротм® -
жизнь в движении!



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Регистрационное удостоверение ФС № 2005/886 от 29.06.2005, ФСЗ 2007/00821, ФСЗ 2007/00820

Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации

Н. В. Чичасова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Показано, что применение комбинированного препарата хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида эффективно в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний крупных суставов и позвоночника, как в комплексе с нестероидными противовоспалительными препаратами, так и в виде монотерапии.

Ключевые слова: остеоартроз, лечение, симптоматические средства, модифицирующие средства, хондроитина сульфат, глюкозамина гидрохлорид, комбинированный препарат.

Abstract. Application of chondroitin sulfate preparation and glycosamine hydrochloride is effective in treatment of degenerative dystrophic diseases of big joints and vertebral column both in complex of nonsteroidal antiinflammatory drugs and in monotherapy as it is shown in the article.

Keywords: osteoarthritis, treatment, symptomatic preparations, modifying preparations, chondroitin sulfate, glycosamine hydrochloride, combined preparations.

Остеоартроз (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание, характерным признаком которого является наличие деструктивных изменений суставного хряща и субхондральной кости с развитием краевых остеофитов.

ОА — самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого в целом наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара [1]. При проведении Международной декады заболеваний костей и суставов (2000–2010) выделены следующие заболевания, имеющие наиболее важное медико-социальное значение для общества: остеоартрит (остеоартроз), остеопороз, боль в нижней части спины, ревматоидный артрит, травматические повреждения. По влиянию на состояние здоровья ОА занимает среди всех заболеваний 4-е место у женщин и 8-е у мужчин. Среди основных факторов риска заболевания — возраст, ожирение и травматическое повреждение сустава. Коленные суставы при ОА поражаются наиболее часто (около 10% населения старше 55 лет), при этом у 25% из них развиваются выраженные нарушения функциональной активности [2]. Риск утраты трудоспособности в группе больных с гонартрозом сравним с груп-

пой больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выше, чем при других заболеваниях у этих пациентов. Высокая инвалидизация больных ОА коленных суставов является причиной того, что ежегодная частота артропластических операций среди пациентов старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5–0,7 на 1000 населения [3]. Высокая распространенность остеоартроза (ОА) и связанные с этим заболеванием проблемы инвалидизации чрезвычайно актуальны для России. В популяции среди лиц старше 15 лет по данным широкомасштабного отечественного исследования, включившего обследование 41 348 человек, клинические проявления ОА были выявлены у 6,43% [4]. Число пациентов с ОА составляет в нашей стране около 10–12% населения, примерно треть из них имеет ту или иную степень нетрудоспособности, в связи с чем своевременно начатое и эффективное лечение ОА имеет большое социальное и экономическое значение.

Лечение ОА затруднено по ряду обстоятельств. Основной целью лечения больных является рациональная обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и сохранение качества жизни пациентов. Согласно современной классификации препаратов, используемых в лечении ОА [5], их подразделяют на следующие группы:

1. Симптоматические средства быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен, опиоидные анальгетики, кортикостероиды и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.).
 2. Модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, дицерин, хондроитин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами и длится после окончания их применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием, предупреждая дегградацию суставного хряща.
- Лечение ОА начинается с симптоматической терапии. Врач должен стремиться провести надежное обезболивание у пациента с ОА, что затруднено преимущественно пожилым возрастом этого контингента больных, наличием у них большого количества сопутствующих заболеваний [6, 7]. Традиционно используемые НПВП оказывают симптоматическое действие, уменьшая болевой синдром и проявления воспаления в суставах. Основным недостатком данных препаратов является наличие выраженных побочных реакций, особенно в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы; более

Таблица 1

Фармакологическое действие ГА и ХС		
Фармакологическое действие	ГА	ХС
Анаболическое	Субстрат для синтеза гликоаминогликанов	Увеличивает содержание РНК в хондроцитах, отменяет ИЛ-1-зависимую ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов
Антикатаболическое	Ингибирование действия стромелизина, агреканозина, коллагеназы, фосфолипазы А2. Активирует адгезию хондроцитов к фибронектину	Ингибирует активность лейкоцитарной эластазы, синтез коллагеназы и активность агрекеназы
Противовоспалительное	Препятствует образованию супероксидных радикалов, ингибирует активность лизосомальных ферментов, синтез NO, снижает уровень ИЛ-1, не влияет на синтез простагландинов	Подавляет ИЛ-1-стимулированный синтез простагландинов

того, некоторые из них отрицательно влияют на метаболизм суставного хряща [8, 9].

Применение препаратов, потенциально способных модифицировать обменные процессы в хряще, привлекает к себе внимание прежде всего из-за их безопасности при лечении ОА. Они характеризуются, с одной стороны, сопоставимым с НПВП (хотя и более медленно развивающимся) действием на боль и функцию суставов, с другой — способностью повлиять на течение заболевания и его исход, замедляя прогрессирование болезни. Именно в рекомендациях EULAR 2003 г. глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат были выделены как препараты, имеющие «хондропротективное» действие. В заключительном перечне 10 рекомендаций специальной комиссии EULAR по лечению ОА коленных суставов, основанном на данных доказательной медицины и мнении экспертов, указывается на необходимость включения в комплексную терапию заболевания симптоматических препаратов замедленного действия (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, неомыляемые соединения авокадо/сои, диациреин и гиалуроновая кислота), обладающих способностью модифицировать структуру хряща [5]. Согласно результатам многочисленных исследований хондроитин и глюкозамин оказывают умеренное или значительное воздействие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА по сравнению с плацебо; данные препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов [10–13]. Фармакологическое действие ГА и ХС представлено в табл. 1.

По данным метаанализа, включающего все доступные опубликованные исследования по этой проблеме, выраженность терапевтического эффекта

для хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата составила соответственно 0,78 и 0,44 [5].

Проведено много исследований по изучению эффективности глюкозамина и хондроитина в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов. Результаты исследований были обобщены в обзорах и метаанализах [13–15]. В метаанализе F. Richi и соавт. [15] показано, что глюкозамин обладает структурно-модифицирующим (при трехлетнем приеме замедляет дегенеративный процесс в суставном хряще) и симптоматическим действием, хондроитин — симптоматическим (оказывает положительное влияние на индекс Лекена, показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ)). При этом безопасность при приеме была превосходной как для глюкозамина, так и хондроитина.

При изучении механизма действия глюкозамина и хондроитина сульфата выяснилось, что помимо общих механизмов имеются и различия во влиянии этих субстанций на ткани сустава. Глюкозамин (ГА), образующийся в организме в виде глюкозамина 6-фосфата (ГК6-Ф), является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, гликозоаминогликаны, гиалуронат и протеогликаны. Хондроитина сульфат (ХС) — важный класс гликозоаминогликанов, необходимых для формирования протеогликанов, найденных в суставном хряще [16]. Первичная биологическая роль ГА в прекращении или предупреждении дегенерации сустава непосредственно обусловлена его способностью действовать как эссенциальный субстрат для стимулирования биосинтеза гликозоаминогликанов и гиалуроновой кислоты, необходимых для формирования протеогликанов, находящихся в структурной

матрице сустава. ХС, абсорбируется ли он неповрежденным или в виде компонентов, обеспечивает дополнительный субстрат для формирования здоровой суставной матрицы, так как ХС является компонентом протеогликанов (макромолекул, содержащих много молекул гликозоаминогликанов), прикрепленных к длинной цепи гиалуроновой кислоты (гиалуроната). И ГА, и ХС способны повышать синтез протеогликанов и коллагена, уменьшать активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы и агрекеназы, подавлять ИЛ-1-стимулированный синтез простагландинов фибробластами [17–19]. В то же время имеются некоторые принципиальные различия, касающиеся, в первую очередь, воздействия на субхондральную кость и синовиальную оболочку. Считается, что способность нормализовать костный обмен свойственна ХС, также как и возможность мобилизации фибрина, липидов и депозитов холестерина в синовию и субхондральных кровеносных сосудах, а также уменьшения апоптоза хондроцитов [20]. Данный факт послужил предпосылкой для создания комбинированных препаратов с целью потенцирования взаимодополняющего действия ХС и Г, а также реализации всего спектра механизмов их действия [21].

Имеющиеся доказательства симптомо-модифицирующего (уменьшение болевого синдрома и, соответственно, потребности в приеме противовоспалительных препаратов, улучшение функционального состояния больных) и хондропротективного действия ГА сульфата и ХС также способствовали созданию лекарственных средств на основе их комбинации с целью получения возможного суммарного большего эффекта по сравнению с монотерапией этими препаратами. По данным L. Lippielo и соавт. (1999), совместное применение



Свойства ГА гидрохлорида и ГА сульфата			Таблица 2
Свойства	ГА гидрохлорид	ГА сульфат	
Формула	$C_6H_{13}NO_5 \times HCl$ (215,63)	$(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4 \times 2NaCl$ (573,31)	
Стабильность	Более стабилен	Менее стабилен. Неустойчив во влажной среде. Требуется добавки натрия и калия хлорида для стабильности	
Чистота	99,1%	80% (?)	
Биодоступность	81,3%	47,8%	
Эквивалентные дозы	1500 мг	2608,8 мг	

ХС и ГА гидрохлорида в эксперименте увеличивало продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии [22]. Использование в комбинированных препаратах вместо ГА сульфата другой субстанции — ГА гидрохлорида связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью [23] (табл. 2).

Препарат Терафлекс тоже представляет собой комбинацию двух солей — хондроитина сульфата (400 мг) и глюкозамина гидрохлорида (500 мг) в одной капсуле. Существует другая форма выпуска препарата для перорального приема: Терафлекс Адванс, в котором содержится хондроитина сульфата 200 мг, глюкозамина сульфата 250 мг и ибупрофена 100 мг.

Доклиническое исследование влияния Терафлекса на структуры и клетки хряща было проведено на кафедре травматологии и ортопедии Ростовского государственного медицинского университета (профессор В.Д. Сиклинд, А.В. Алабуг). Выполнены экспериментальные исследования на собаках и кроликах с моделированием различных переломов. После моделирования

внутрисуставных переломов выполнялся металлоостеосинтез переломов различными наkostными и чрескостными фиксаторами с разгрузкой сустава и с фармакологической защитой хряща (структурно-модифицирующая терапия препаратом Терафлекс). В эксперименте изучались особенности и динамика регенерации хряща без применения и с применением медикаментозной защиты его при различных методах лечения (рис. 1). Всего выполнено 120 оперативных вмешательств в 6 сериях экспериментов на собаках и кроликах породы шиншилла. Под воздействием медикаментозной терапии комбинацией ХС и ГА объективно увеличивается количество и размеры хондроцитов на единицу площади суставного хряща. Наиболее эффективно восстановление происходило в группе животных, где моделировались переломы с незначительной площадью повреждения суставного хряща. Наибольшие дистрофические изменения в хряще наблюдали после моделирования переломов со значительной площадью повреждения суставного хряща без дополнительной стимуля-

ции репаративной регенерации гликозаминогликанов.

Л.И. Алексеева и соавт. (институт ревматологии РАМН) [24] при оценке эффективности и переносимости препарата Терафлекс у 50 больных достоверным гонартрозом получила результаты, послужившие основанием для модификации дозы Терафлекса. В течение 4 месяцев больные получали Терафлекс (2 капсулы в сутки первые 3 недели, далее по 1 капсуле в сутки) и ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы) и 2 месяца — наблюдались без лечения. Уменьшение боли, скованности и степени функциональной недостаточности по индексу WOMAC отмечалось к концу приема препарата у 37%, 42% и 24% пациентов соответственно. При этом у 26 пациентов удалось снизить дозу ибупрофена с 1200 до 800 мг в день, а у 3 пациентов — отменить НПВП. Однако у 11 больных при снижении дозы Терафлекса с 2 капсул/сутки до 1 капсулы/сутки отмечалось нарастание боли в суставах, поэтому им доза Терафлекса вновь была увеличена до 2 капсул/сутки, что позволило добиться эффекта. Полный 6-месячный курс лечения завершили 47 пациентов.

В настоящее время доза Терафлекса составляет 3 капсулы в сутки в течение первых 3 недель, далее по 2 капсулы в сутки 3 и более месяцев.

По данным кафедры клинической гериатрии и организации геронтологической помощи (РМАПО) [25] у женщин в среднем возрасте $54,2 \pm 7,6$ года с постменопаузой применение Терафлекса в течение 6 месяцев позволило достоверно уменьшить основные проявления ОА (табл. 3) при уменьшении потребности в НПВП у 21% больных и отказа от приема НПВП еще у 14% больных. Авторы оценили и возможность комбинации приема Терафлекса с гормонально-заместительной терапией при хирургической менопаузе и показали, что такая комбинация не уменьшает эффективность терапии и не влияет на частоту нежелательных явлений.

Изучалась возможность применения Терафлекса постоянным и прерывистым курсом [26]: 50 больных получали Терафлекс по обычной схеме в течение 9 месяцев и 50 больных получали Терафлекс в течение 3 месяцев, затем делался 3-месячный перерыв в лечении, затем вновь больные этой группы получали Терафлекс. В целом к 9 меся-

Таблица 3

Динамика количественных параметров остеоартроза на фоне приема Терафлекса при уменьшении потребности в НПВП (21% больных) и отказе от приема НПВП (еще 14% больных)

Параметр	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Боль в покое (0–3 баллов)	$1,3 \pm 0,7^*$	$1,2 \pm 0,8^*$	$1,4 \pm 0,3^*$
Боль при движениях (0–10 мс)	$5,3 \pm 1,7^*$	$4,4 \pm 1,3^*$	$4,6 \pm 0,5^*$
WOMAC боль	$9,7 \pm 1,7$	$9,0 \pm 1,4^*$	$10,5 \pm 4,3^*$
WOMAC ограничение движений	$97,1 \pm 46,7^{**}$	$89,1 \pm 36,7^{**}$	$93,4 \pm 36,7^{**}$
Утренняя скованность	$6,1 \pm 3,0$	$5,2 \pm 2,8^*$	$6,2 \pm 0,5^*$
Число болезненных суставов	$1,3 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,8$	$1,5 \pm 1,2$
Число припухших суставов	$0,7 \pm 0,2$	$0,4 \pm 1,0$	$0,9 \pm 0,8$

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$



(1) Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности двух схем лечения препарата Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (ГУ Институт Ревматологии РАМН, руководитель исследования д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии ревматических заболеваний Алексеева Л.И.)

Примечание. Длительность лечения хондропротекторами должна составлять не менее 3 мес, хорошие результаты наблюдаются при терапии, продолжающейся от 1 года до 3 лет. Интермиттирующая схема обладает равной эффективностью по влиянию на болевой синдром, функцию суставов, снижение дозы НПВП (результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности и двух схем применения препарата Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (ГУ Институт ревматологии РАМН, руководитель исследования д. м. н., зав. лабораторией эпидемиологии ревматических заболеваний Л.И.Алексеева)).

Рис. 2. Эффективность применения Терафлекса у больных гонартрозом

цам исследования достоверных различий между эффективностью препарата в обеих группах получено не было, хотя выраженность эффекта была выше при постоянном приеме препарата (рис. 2). В обеих группах по 34% больных отметили прием НПВП. При ультразвуковом исследовании в динамике улучшение (уменьшение синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколенной кисты и степени выраженности периартикулярных изменений) отмечено у 83% больных, получавших Терафлекс постоянно, и у 81,2% больных, получавших Терафлекс прерывисто.

Действие Терафлекса Адванс изучалось в институте ревматологии РАМН (Л.И.Алексеева и соавт.) в сопоставимых группах по 20 человек с гонартрозом, средний возраст которых составил около 58 лет [27]. Больные

получали в течение 3 месяцев ибупрофен (600–1200 мг/сутки) в комбинации с Терафлексом Адванс 6 капсул/сутки (1-я группа), Терафлексом 2 капсулы сутки (2-я группа) или только ибупрофен 600–1200 мг/сутки (3-я группа). Исследователи отметили равнозначную эффективность обеих форм препарата, явно и превышающую эффективность ибупрофена в отношении боли, скованности и функциональной недостаточности (индекс WOMAC). Достоверное снижение боли отмечено во всех трех группах, но у больных, получавших только ибупрофен, уменьшение боли было достоверно меньше, чем в двух других группах. В группах больных, получавших Терафлекс и Терафлекс Адванс, показатели скованности через 2 месяца терапии снизились достоверно, в то время как при приеме толь-



Рис. 3. Результаты применения препарата Терафлекс у больных остеохондрозом [30]

ко ибупрофена уменьшение скованности не достигало статистической значимости в течение всего курса терапии. При этом показатели функциональной недостаточности и суммарный индекс WOMAC при приеме Терафлекса Адванс значительно снижались через 1 месяц лечения, при приеме Терафлекса — через 2 месяца и были достоверно ниже, чем при использовании только ибупрофена. По данным В.В.Поворознюка [28] прием Терафлекса Адванс по 2 капсулы 2 раза в сутки позволял добиться анальгетического эффекта уже через 2 недели приема, а при приеме обычной формы Терафлекса (1 капсула 2 раза в сутки) — через 2 месяца. Переносимость обеих форм препарата хорошая. Считается, что у ГА и ибупрофена имеется синергизм антиноцицептивного действия, что объясняет выбор именно ибупрофена для комбинации с Терафлексом. Предлагается начинать терапию больных ОА с приема Терафлекса Адванс в течение первых 2–3 недель для более быстрого достижения анальгетического эффекта с последующим приемом обычной формы Терафлекса еще в течение 4–6 месяцев.

Лечение ОА, как и других хронических заболеваний, наиболее эффективно на ранних стадиях. По данным

Таблица 4

Синдромы, выявленные у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника

Выявленные синдромы и симптомы				Кол-во больных	
				абс.	%
1	Корешковый (нейродистрофический)			27	100
2	Спинальный			1	3,7
3	Вегетативно- дистрофический	«Наружные» синдромы	Цервикальная дискагия	–	–
			Синдром передней лестничной мышцы	1	3,7
			Плечелопаточный периартрит	5	18,5
		Черепно-мозговые нарушения	Синдром позвоночной артерии	20	74,1
		Синдром висцеральных нарушений	Кардиальный синдром	–	–
Всего больных				27	100

Таблица 5

Симптомы, выявленные у больных с поясничным остеохондрозом

Выявленные симптомы			Количество больных	
			абс.	%
1	Болевой (люмбалгия, ишиалгия)		10	100
2	Нарушение чувствительности		10	100
3	Синдромы натяжения	Ласега	+	
		Бехтерева	+	
		Брагарда	–	
		Нери	+	
		Дежерина	–	
		Вассермана	+	
		Мацкевича	+	
		Всего	10	100
4	Атрофия и парезы мышц		2	20
5	Нарушения сухожильных рефлексов		10	100
6	Вегетативные нарушения		3	30
7	Статические нарушения		8	80
Всего больных			10	100

М. С. Светловой [29] при длительном использовании Терафлекса у больных ОА при длительности заболевания не более 36 месяцев (в среднем 11,5 мес) позволяет достоверно улучшить качество жизни, что проявляется через 1–2 года терапии, которую автор проводил по следующей схеме: первый месяц 3 капсулы/сутки, со 2-го по 6-й месяц — 2 капсулы/сутки и повторные курсы по 2 месяца с интервалом 1 месяц по 2 капсулы/сутки. В контрольной группе, которая получала только НПВП, эффект максимально проявлялся первые 6 месяцев, а далее постепенно терялся и через 3 года терапии выраженность всех показателей приблизилась к исходной. Через 2 и 3 года лечения Терафлексом все

клинические показатели, за исключением выраженности боли по ВАШ в покое, были достоверно ниже, чем в контрольной группе. При этом среди пациентов, получавших Терафлекс, значительно снизилась потребность в приеме НПВП, так что через 6 месяцев отказались от их приема 22% пациентов, через год — 26,4%, через 2 года — 27,5% и через 3 года — 27,7% больных. Эти данные свидетельствуют, что назначение базисной терапии ОА не должно откладываться и проводиться должно достаточно длительно.

Имеются данные [30] об эффективности Терафлекса у больных остеохондрозом (ОХ). Препарат Терафлекс был применен в комплексном лечении 40 пациентов с дегенеративно-

дистрофическими заболеваниями шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника с острыми и хроническими болями разной интенсивности. У трех больных имел место распространенный ОХ с поражением нескольких отделов позвоночника. Средний возраст пациентов составил 48,5 лет. Терафлекс применялся перорально, независимо от приема пищи по стандартной схеме. Симптомы, имевшиеся у больных при поражении шейного отдела позвоночника, представлены в табл. 4 и при поражении поясничного отдела в табл. 5. При рентгенологическом исследовании у всех пациентов в зоне поражения было выявлено снижение высоты межпозвоночных дисков, субхондральный склероз позвонков, сужение суставной щели, неконгруэнтность суставных поверхностей, формирование остеофитов. Контролируемое ограничение функции позвоночника констатировано у 100% пациентов.

Результаты лечения оценивали по изменению симптоматики и по освещенному опроснику нарушения жизнедеятельности при боли в спине [31], до применения препарата, на 7-й, 14-й и 21-й дни исследования и ежемесячно до окончания 4-месячного курса терапии.

Результаты исследования показали, что значительное улучшение состояния с купированием болевого синдрома и положительной динамикой неврологической симптоматики отмечалось у 75% больных (рис. 3), преимущественно молодого возраста. У 20% больных уменьшалась интенсивность болевого синдрома, эффект отсутствовал только у 5% больных. Динамика восстановления объема движений соответствовала снижению болевого синдрома. Переносимость препарата у всех больных была хорошая, лишь у 2 пациенток отмечалось однократное расстройство стула, не явившееся причиной отмены терапии Терафлексом. Аллергических проявлений не отмечено.

Таким образом, применение препарата Терафлекс в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника [30] является рациональным, особенно у пациентов молодого возраста, как в комплексе с НПВП, так и в виде монотерапии. В сочетании с НПВП анальгетический эффект наступал в 2 раза быстрее, а потребность в терапевтических дозах НПВП прогрессивно снижалась.

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА¹



Терафлекс Адванс 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг
- ибупрофен - 200 мг



Терафлекс®

- глюкозамина гидрохлорид - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг

10 дней

90 дней

Терафлекс Адванс №60

2 капсулы 3 раза в сутки²



Терафлекс №100

Терафлекс №100

2 - 3 капсулы в сутки³



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина 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 Терафлекс Адванс: 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: Саммел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина 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 (боли 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: Саммел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

¹Лыгина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С. Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника // РМЖ. Неврология. Психиатрия № 10, 2014

²Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс.

³Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.,
тел.: 8 (495) 213 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02



Заключение

1. Препарат Терафлекс является препаратом, оказывающим достоверное симптом-модифицирующее действие (уменьшение боли, уменьшение скованности, улучшение двигательной активности) у больных с ОА крупных суставов и позвоночника.
2. Эффективность Терафлекса равностойка при непрерывном приеме в течение более 6 месяцев и при прерывистом приеме в течение 3 месяцев с трехмесячным перерывом.
3. Последовательный прием Терафлекса Адванс с переходом на Терафлекс позволяет добиться более быстрого обезболивающего эффекта и тем самым улучшить приверженность пациентов к курсовому лечению.
4. Применение Терафлекса позволяет уменьшить потребность в НПВП.
5. Длительное (2–3 года) проведение повторных курсов Терафлекса позволяет добиться долгосрочного симптом-модифицирующего эффекта.
6. Имеются данные о купировании болевого синдрома, с положительной динамикой неврологической симптоматики у больных с остеоартрозом на фоне приема Терафлекса.
7. Препарат Терафлекс обладает хорошей переносимостью при длительном применении. ■

Литература

1. Smith M. M., Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future directions // APLAR J Rheum. 1998; 2: 27–53.
2. Lawrence R. C., Brummer J. M., Bier F. Osteoarthritis prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes // Ann Rheum Dis. 1966; 25: 1–24.
3. Lawrence R. C., Helmick C. G., Arnett F. C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // Arthritis Rheum. 1998; 41: 778–799.
4. Беневоленская Л. И., Бржезовский М. М. Эпидемиология ревматических болезней. М.: Медицина, 1988.
5. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIT) // Ann Rheum Dis. 2003; 62: 1145–1155.
6. Верткин А. Л., Алексеева Л. И., Наумов А. В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта // РМЖ. 2008; т. 16, № 7: 33–37.
7. Van Dijk G. V., Veenhof C., Schelleviset S. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee BMC Musculoskelet // Disord. 2008; 9: 95.
8. Насонов Е. Л., Лазебник Л. Б., Беленков Ю. Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006. 88 с.
9. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J. P., Manicourt D. H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage // Br J Pharmacol. 2000; 131: 1413–1421.
10. Delafuente J. C. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis // Rheum Dis Clin North Am. 2000; 26: 1–11.
11. Houpt J. B., McMillan R. et al. Effect of treatment of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain in osteoarthritis of the knee // J Rheum. 1998; 25; suppl. 52: 8.
12. Mazieres B., Combe B., Phan Van V. et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study // J Rheum. 2001; 28: 173–181.
13. McAlindon T. E., LaValley M. P., Gulin J. P., Felson D. T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // JAMA. 2000; 283: 1469–1475.
14. Leeb B. F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J. S. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis // J Rheumatol. 2000; 27: 205–211.
15. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis // Arch Intern Med. 2003; 163: 1514–1522.
16. Поворозник В. В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований // РМЖ. 2006; т. 14, № 4: 1–5.
17. Baici A., Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate // Chem Biol Interaction. 1984; 51: 1–11.
18. Lippiello L., Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro // Ann Rheum Dis. 2000; 59 (Suppl. 1): 266.
19. Yaron I., Shirasi R., Judovich R., Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis // Ann Rheum Dis. 2000; 59 (Suppl. 1): 265.
20. Reveliere D., Mentz F., Merie-Beral H. et al. Protective effect of chondroitin 4,6-sulfate on apoptosis of rabbit articular chondrocytes — preliminary results. In: Mautone G., Tajana E., Rovati S., Vacher D. editors. New approaches in OA. Zurich: Littera Rheumatologica 24, EULAR; 1999: 15–20.
21. Беневоленская Л. И., Алексеева Л. И., Зайцева Е. М. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование) // РМЖ. 2005; т. 13 (№ 8): 525–527.
22. Lippiello L., Woodward J., Karpman D. et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis // Arthr Rheum. 1999; Suppl. 42: 256.
23. Лула А. М., Мазуров В. И., Шидловская О. В., Шостак М. С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и позвоночника (результаты клинического исследования) // РМЖ. 2005; т. 13, № 24: 1618–1622.
24. Алексеева Л. И., Беневоленская Л. И., Зайцева Е. М. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование) // РМЖ. 2005; т. 13 (№ 8): 525–527.
25. Маличенко С. Б., Колесова И. П. Изучение клинической эффективности и переносимости препарата Терафлекс (глюкозамин гидрохлорид — 500 мг и натрий хондроитин сульфата — 400 мг) при суставном синдроме у женщин в физиологической и хирургической менопаузе (отчет). М., 2005.
26. Алексеева Л. И. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 2 схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Клиническое исследование // РМЖ. 2008, т. 16, № 5: 316–319.
27. Алексеева Л. И. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Терафлекс Адванс по сравнению с препаратами Терафлекс и ибупрофен у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Научный отчет. 2008.
28. Поворозник В. В. Эффективность препарата Терафлекс Адванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов // Здоров'я України. 2007; 1–3.
29. Светлова М. С. Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза // Современная ревматология. 2010; № 2: 46–52.
30. Орлова С. П., Любарский Е. А., Термалайн Н. В., Хозин А. А. Отчет о применении препарата Терафлекс в лечении вертеброгенных болей. 1-е неврологическое отделение МЛПУЗ «Городская больница № 4» г. Ростов-на-Дону.
31. Fairbank J., Mbat J. C., Davies J. B., O'Brien J. P. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire // Physiotherapy. 1980. Vol. 66. № 8. P. 271–274.

Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта

А. Е. Каратеев, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой РАМН, Москва

Резюме. Показано, что нимесулид оказывает значительно меньшее негативное влияние на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, чем другие неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, кетопрофен и индометацин).

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, безопасность, эрозии, язва, эрозивный эзофагит, факторы риска, профилактика.

Abstract: Nimesulide has significantly less negative impact on the upper gastrointestinal tract than other non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (diclofenac, ketoprofen and indomethacin).

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, safety, erosion, ulcer, erosive esophagitis, risk factors, prophylaxis.

Нимесулид — один из наиболее популярных в России представителей группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это лекарство имеет в нашей стране репутацию эффективного и достаточно безопасного анальгетика и широко используется в различных отраслях медицины (прежде всего, в ревматологии, неврологии и травматологии), в которых имеется необходимость борьбы с острой или хронической болью [1–3].

Одной из главных особенностей российского опыта применения нимесулида является нередкое использование его продолжительными курсами. В большинстве стран мира нимесулид рассматривается прежде всего как ургентное обезболивающее средство; учитывая ограничения контролирующих органов, он назначается лишь на короткое время, обычно менее двух недель [4]. В нашей стране, напротив, нимесулид часто рекомендуют больным с хроническими заболеваниями, такими как остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилоартрит (АС). При этой патологии суммарный срок приема нимесулида у российских пациентов может достигать многих месяцев и даже лет.

Такая практика дает большой материал для оценки достоинств и недостатков лекарства, прежде всего, его безопасности.

Как известно, главной проблемой НПВП является риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы [5, 6]. При этом основным достоинством нимесулида считается хорошая гастроинтестинальная переносимость, что, собственно, определяет основное преимущество этого препарата в сравнении со многими другими НПВП [1–4, 7].

Однако четких доказательств, подтверждающих низкий риск серьезных ЖКТ-осложнений (таких как кровотечения и клинически выраженные язвы) при использовании ние-

сулида, относительно немного. Имеются лишь немногочисленные работы, в которых специально изучалась частота таких опасных побочных эффектов, и отдельные исследования, организованные в соответствии с жесткими современными критериями «доказательной медицины», — двойные слепые, рандомизированные и контролируемые [7–9].

В этом случае большое значение приобретает анализ частоты осложнений, которые отмечаются в реальной клинической практике. Так, в клинику ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой РАМН ежегодно поступает для стационарного лечения большое число пациентов с различными ревматическими заболеваниями (РЗ) — ревматоидным артритом (РА), остеоартрозом (ОА), серонегативными спондилоартритами (ССА) и др., которые в течение длительного времени принимают НПВП, в т.ч. нимесулид. В данном учреждении функционирует собственный эндоскопический кабинет, основным направлением работы которого является выявление патологии верхних отделов ЖКТ. Результаты обследования больных РЗ, которые находятся в архиве кабинета эндоскопии, позволяют получить достаточно большой материал для оценки частоты патологии верхних отделов ЖКТ, возникающей на фоне приема НПВП.

Целью настоящего исследования было оценить сравнительную частоту и характер изменений верхних отделов ЖКТ у больных РЗ, регулярно принимавших нимесулид.

Материал и методы исследования

Мы провели ретроспективный анализ результатов всех эндоскопических исследований верхних отделов ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)), выполненных за период 2011–2013 гг. в клинике ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой РАМН больным РЗ, которые не менее 1 месяца до проведения данной процедуры получали нимесулид. В качестве контроля были использованы результаты ЭГДС, проведенных в тот же период всем больным, не менее месяца получавшим другие неселективные НПВП.

Все пациенты были направлены на эндоскопическое исследование лечащими врачами в связи с наличием определенных

Таблица

Клиническая характеристика исследуемых групп

Параметры	Группа 1 (n = 1048)	Группа 2 (n = 816)	Достоверность отличия, p
Пол (мужской/женский, %)	16,8/83,2	35,3/64,7	< 0,001
Средний возраст, лет	50,9 ± 13,9	47,9 ± 14,6	0,087
Пациенты > 65 лет, %	14,5	13,7	0,640
Основные диагнозы, %	РА (63,8) ОА (13,0) ССА (21,0) Подагрический артрит (2,3)	РА (51,0) ОА (13,7) ССА (32,3) Подагрический артрит (2,9)	0,022
Язвенный анамнез, %	15,7	12,1	0,018
Лечение			
Средняя доза НПВП, мг	187,8 ± 49,4	Диклофенак (n = 533) 132,1 ± 52,5 Кетопрофен (n = 104) 198,2 ± 61,7 Индометацин (n = 69) 122,2 ± 32,4 Ацеклофенак (n = 55) 182 ± 54,1 Ибупрофен (n = 45) 1087,4 ± 578,2	
ГК*, %	37,4	29,4	< 0,001
БПВП**, %	Метотрексат (28,2) Лефлунамид (10,7) Сульфасалазин (6,9) Плаквенил (1,0) ГИБП*** (2,8)	Метотрексат (23,5) Лефлунамид (9,4) Сульфасалазин (6,0) Плаквенил (0,9) ГИБП (3,1)	0,104
НДА****, %	6,3	4,9	0,082
Бисфосфонаты, %	2,8	2,0	0,402
ИПП*****, %	8,4	11,9	0,01
Примечание. * ГК — глюкокортикоиды; **БПВП — базисные противовоспалительные препараты; ***ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ****НДА — низкие дозы Аспирина; *****ИПП — ингибиторы протонной помпы; n — число пациентов.			

показаний: для исключения патологии верхних отделов ЖКТ из-за наличия симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, гастралгии или диспепсии, наличия в анамнезе язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), для поиска источника анемии, для проведения онкопоиска, при необходимости взятия биопсии слизистой оболочки ДПК на амилоид и др.

Критериями отбора больных для проведения анализа являлся возраст старше 18 лет и зафиксированный в медицинской документации факт регулярного использования НПВП в течение не менее 1 месяца до момента до проведения ЭГДС.

В анализ не включались данные эндоскопического исследования у больных системными РЗ, при которых поражение ЖКТ может быть проявлением висцеральной патологии: системной склеродермией, поли/дерматомиозитом, системной красной волчанкой, болезнью Бехчета и системными васкулитами. В контрольную группу также не были включены пациенты, использовавшие мелоксикам, целекоксиб и эторикоксиб; принимавшие участие (на момент проведения ЭГДС) в клинических исследованиях, в которых изучалась безопасность НПВП; направленные на ЭГДС для контроля результатов курсового лечения язвы желудка, и/или ДПК, или эрозивного эзофагита.

Суммарно за три года ЭГДС была выполнена 1048 больным, соответствующим критериям отбора и принимавшим нимесулид, а также 816 больным, использовавшим другие неселективные НПВП. Этими препаратами были в основном диклофенак, кетопрофен, индометацин, ацеклофенак и ибупрофен; лишь единичные больные регулярно принимали пироксикам, теносикам, кеторолак или метамизол.

Клиническая характеристика больных в исследуемых группах представлена в таблице.

Как видно, большинство пациентов были женщины среднего возраста, страдавшие ревматоидным артритом. В целом исследуемые группы были сопоставимы — правда, в контрольной группе было достоверно больше пациентов, страдающих ССА (преимущественно анкилозирующим спондилоартритом). Этот факт объясняет более высокую долю лиц мужского пола в контрольной группе. Следует отметить, что больные, принимавшие нимесулид, чаще имели язвенный анамнез, чаще принимали глюкокортикоиды (ГК) и достоверно реже — ингибиторы протонной помпы (ИПП).

При анализе результатов ЭГДС мы учитывали выявление эрозий, под которыми подразумевался поверхностный дефект слизистой, не имеющий видимой глубины, и язв — локального повреждения стенки ≥ 5 мм, имеющего видимую глубину. При обнаружении менее 10 эрозий они описывались как «единичные», а при выявлении ≥ 10 — как «множественные».

Электронная база данных была создана с помощью программы Microsoft Office Excel 2007, статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 10.0. Приведенные в статье цифровые значения представлены в виде $M \pm m$. Для оценки значимости отличия количественных параметров использован t-тест Стьюдента, для качественных параметров — χ^2 или точный тест Фишера.

Результаты

Общее число больных с эрозиями или язвами в группе 1 составило 244 (23,3%), в группе 2 — 272 (33,3%), $p < 0,001$ (рис.). При этом единичные эрозии чаще встречались у больных, принимавших нимесулид, в сравнении с получавшими другие НПВП. Но более серьезная патология — множественные эрозии и особенно язвы выявлялись в группе 1 значительно реже. Так, общее число больных,

у которых на фоне приема нимесулида возникла язва желудка и/или ДПК, составило 46 (4,4%), а в контрольной группе — 119 (14,6%).

При этом наибольшее число язв у пациентов группы 2 было отмечено у тех, кто получал индометацин, кетопрофен и диклофенак — 24,6%, 15,4% и 15,0% соответственно. Эта патология существенно реже обнаруживалась на фоне приема ибупрофена — 6,7% и ацеклофенака — 3,6%. Также одна язва была выявлена у больной, использовавшей пироксикам (среди обследованных нами лиц этот препарат принимали всего трое).

Мы провели анализ влияния основных факторов риска НПВП-гастропатии — язвенного анамнеза, приема НДА и пожилого возраста (> 65 лет) на частоту язв желудка и/или ДПК.

Оказалось, что язвы значительно чаще выявлялись у лиц, имевших язвенный анамнез. Так, в группе 1 у больных с этим фактором риска суммарная частота язв желудка и/или ДПК оказалась 11,5%, без — 3,1% ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация отмечалась в контрольной группе: 10,5% и 37,5% соответственно ($p < 0,001$).

Прием Аспирина значительно повышал риск развития язв — в группе 1 их частота составила для принимавших НДА 16,7%, не принимавших — 3,6% ($p < 0,001$). В группе 2 была отмечена такая же закономерность: язвы были выявлены у 25,0% принимавших и 14,3% не принимавших НДА ($p = 0,002$).

Пожилой возраст также ассоциировался с большей частотой выявления язв, но только у больных в группе 1. Так, у пациентов > 65 лет, принимавших нимесулид, частота язв составила 9,9%, более молодого возраста — 3,5% ($p < 0,001$). При этом в контрольной группе данная закономерность не прослеживалась: частота язв составила 14,8% и 14,3% соответственно.

Прием ГК и бисфосфонатов не влиял на частоту язв. Так, в группе 1 у больных, получавших ГК, язвы были выявлены у 4,1%; у не принимавших — 4,6% ($p = 0,742$). У принимавших и не принимавших бисфосфонаты частота язв составила 6,6% и 4,3% ($p = 0,487$). Такие же результаты были получены в группе 2: 16,7% и 13,9% ($p = 0,214$) для ГК и 11,8% и 14,6% ($p = 0,605$) для бисфосфонатов.

Следует отметить, что у больных, не имевших основных факторов риска (язвенного анамнеза, приема НДА и возраста > 65 лет) частота язв была намного ниже, чем в целом по группе. Тем не менее, язвы существенно чаще выявлялись в группе 2. Так, в группе 1 у 752 больных без факторов риска язвы были выявлены лишь у 16 (2,1%), а в контрольной группе — у 48 из 568 (8,5%), $p < 0,001$.

Мы провели анализ влияния гастропротективной терапии (регулярного приема ИПП) на частоту язв. Любопытно, но прием этих препаратов ассоциировался с более частым выявлением патологии ЖКТ. Причем если в группе 1 различие было недостоверным — частота язв составила 5,7% для получавших ИПП и 4,3% для не принимавших эти препараты ($p = 0,228$), то в группе 2 очень существенным — 33,3% и 12,2% соответственно, $p < 0,001$. С другой стороны, следует учесть, что ИПП значительно чаще использовались у пациентов, имевших те или иные факторы риска НПВП-гастропатии (язвенный анамнез, прием НДА и возраст > 65 лет). Так, применение ИПП было отмечено у 16,2% больных из группы 1, имевших вышеуказанные факторы риска, и лишь у 5,3% не имевших; аналогично, в группе 2 эти препараты получали 26,2% и 5,6%.

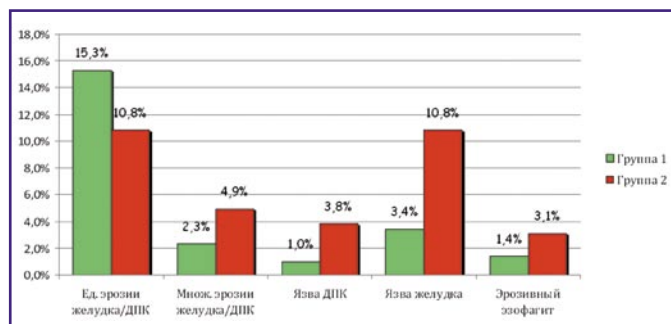


Рис. Эндоскопическая картина верхних отделов ЖКТ у больных, принимавших нимесулид (группа 1, $n = 1048$) и другие неселективные НПВП, в основном диклофенак, кетопрофен и индометацин (группа 2, $n = 816$)

Отдельным объектом нашего анализа стала оценка частоты патологии пищевода. Эрозивный эзофагит был выявлен лишь у небольшого числа больных (в сравнении с патологией желудка и ДПК). Тем не менее, эрозивный эзофагит достоверно реже выявлялся у пациентов в группе 1 — у 15 (1,4%), в сравнении с 26 (3,1%) в группе 2, $p = 0,03$.

Такие факторы риска, как пожилой возраст и ГК, не ассоциировались с более высокой частотой патологии пищевода ни в группе 1, ни в группе 2. В то же время эрозивный эзофагит достоверно чаще выявлялся у пациентов в группе 2, получавших НДА (но не в группе 1). Прием бисфосфонатов оказался однозначно важным фактором риска — и в группе 1, и в группе 2, при использовании этих препаратов эрозивный эзофагит определялся достоверно чаще ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Как видно, серьезные изменения верхних отделов ЖКТ значительно реже возникали у больных РЗ, регулярно принимавших нимесулид, в сравнении с больными, которые использовали другие неселективные НПВП. Этот факт может рассматриваться как дополнительное подтверждение хорошей переносимости нимесулида. На фоне приема диклофенака, кетопрофена и индометацина язвы желудка и/или ДПК отмечались более чем в 3 раза чаще. При этом следует учесть, что риск развития НПВП-гастропатии у пациентов, получавших нимесулид, был выше, чем в контрольной группе: у большего числа из них отмечался язвенный анамнез, они чаще использовали НДА и реже получали эффективные гастропротекторы (ИПП). Такая ситуация, по всей вероятности, связана с тем, что лечащие врачи воспринимали нимесулид как более безопасный препарат, чем другие НПВП.

Конечно, говоря о риске НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ, прежде всего нужно учитывать возможность развития угрожающей жизни патологии — кровотечения и перфорации. Тем не менее, появление на фоне приема НПВП язвы желудка или ДПК (в т. ч. бессимптомных) традиционно рассматривается как наиболее важный «сурrogатный маркер» опасных осложнений. На это указывает, в частности, известный британский исследователь А. Моог в своих работах, посвященных этому вопросу [10, 11].

Действительно, по современным представлениям развитие НПВП-индуцированной язвы определяется тем же патогенетическим механизмом (пептическим повреждением на фоне значительного снижения защитного потенциала слизистой, связанной со снижением продукции простагландинов), как и развитие кровотечения [10, 11]. Более того, хорошо известно, что основным источником кровотечения

из верхних отделов ЖКТ являются именно язвы [12–14]. При этом риск развития язвы и кровотечения четко связан с общими факторами риска: пожилым возрастом, язвенным анамнезом и сопутствующим приемом лекарств, снижающих свертывание крови (низкие дозы Аспирина и др.) [12–14].

Следует отметить, что бессимптомные язвы возникают на фоне приема НПВП достаточно часто. По данным ряда клинических испытаний, при использовании неселективных НПВП их частота может достигать 15–25% [15, 16]. Однако мы диагностировали язвы у больных, которые были направлены для проведения ЭГДС в связи с наличием конкретных показаний — симптомов, указывающих на возможность поражения ЖКТ, или явных факторов риска. Поэтому выявленная нами патология представляется более серьезной, чем «бессимптомные» язвы, определяемые при тотальном эндоскопическом контроле в научных исследованиях.

Полученные нами данные подтверждают результаты российских ученых, изучавших вопрос безопасности нимесулида. Ранее нами был представлен обзор 21 отечественного исследования, носившего открытый характер ($n = 2116$), в которых эффективность и переносимость нимесулида сравнивались с другими НПВП, парацетамолом, трамадолом и гомеопатическим препаратом. Суммарно число ЖКТ-осложнений при использовании нимесулида оказалось значительно меньшим, чем на фоне приема других лекарств: диспепсия развилась у 9,1% и 10,8%; язвы желудка и/или ДПК у 1,6% и 10,6% ($p < 0,001$); отмена терапии из-за осложнений потребовалась у 1,4% и 2,5% пациентов ($p < 0,05$) [17].

Хорошо организованных исследований безопасности нимесулида, основанных на эндоскопическом контроле, немного [7, 18, 19]. Среди них следует выделить сравнение нимесулида 200 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут, проведенное у 71 добровольца. Через 30 дней приема этих препаратов в группе нимесулида был отмечен лишь один случай развития множественных эрозий. В то же время в контрольной группе множественные эрозии развились у 44%, а язвы — у 16% [19].

Как было отмечено выше, принципиальное значение для оценки безопасности НПВП имеет риск развития опасных осложнений — прежде всего ЖКТ-кровотечения. Одним из методов изучения этого параметра являются популяционные исследования по типу случай-контроль.

Нужно сказать, что в отношении нимесулида подобные работы показывают неоднозначные результаты. Так, в масштабном исследовании финских ученых (анализ 9191 эпизода ЖКТ-кровотечений и язв) нимесулид демонстрировал достаточно высокий риск осложнений: отношение шансов (ОШ) 4,0; для диклофенака — 3,7 [20].

Иные результаты были показаны в работе итальянских ученых J. Laporte и соавт., сравнивших использование НПВП у 2813 больных, имевших эпизод ЖКТ-кровотечения, и 7193 лиц без этого осложнения в качестве контроля. Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие НПВП: ОШ для него составило 3,2, для диклофенака 3,7, мелоксикама 5,7, а рофекоксиба 7,2 [21].

В пользу нимесулида говорят данные более поздней работы, выполненной J. Castellsague и соавт. Авторы оценили риск серьезных ЖКТ-осложнений в одной из областей Италии, где было зафиксировано 588 827 пациентов, принимавших НПВП, и за период 2001–2008 гг. был отмечен 3031 эпизод развития ЖКТ-кровотечения или клинически выраженной язвы. Нимесулид демонстрировал низкий риск этих осложнений, соответствующий аналогичному показателю для селективных НПВП цефекоксиба и рофекоксиба [22].

Наше исследование еще раз подтверждает принципиальное значение учета факторов риска перед назначением НПВП [23]. Согласно полученным данным, большинство случаев развития язв желудка и/или ДПК отмечалось у лиц пожилого возраста, при наличии язвенного анамнеза или на фоне сопутствующего приема НДА. Частота язв у лиц, имеющих любой из трех указанных выше факторов риска, в 3–5 раз превышала аналогичную частоту у пациентов, не имевших ни одного из них. Причем эта закономерность прослеживалась как при использовании нимесулида, так и препаратов контроля.

Интересным и относительно малоизученным вопросом безопасности НПВП является оценка их сравнительного влияния на пищевод [24, 25]. Хорошо известно, что прием этих препаратов повышает риск развития эрозивного эзофагита, кровотечения и пептической стриктуры, особенно при наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [26–28]. Однако до настоящего времени неясно, обладают ли селективные НПВП лучшей переносимостью в отношении пищевода [29]. Так, по данным исследования MEDAL (18-месячное сравнение эторикоксиба и диклофенака, $n = 34701$), эторикоксиб, наиболее селективный НПВП, не демонстрировал преимущества по этому показателю в сравнении с препаратом контроля. Частота отмен терапии из-за проблем, связанных с пищеводом, практически не различалась и составила 0,38 и 0,41/100 пациентов-лет соответственно ($p = 0,718$) [30].

Наши данные показали меньшую частоту эрозивного эзофагита у больных, получавших нимесулид. Однако относительно небольшое число наблюдений не позволяет делать серьезные выводы о преимуществе нимесулида, в сравнении с другими неселективными НПВП, в отношении риска развития патологии пищевода. Требуются дальнейшие исследования для изучения этого вопроса. ■

Литература

1. Насонов Е. Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // Русский медицинский журнал. 2001, № 15, 6–8.
2. Чичасова Н. В., Имамединова Г. Р., Иголкина Е. В., Насонов Е. Л. Найз в лечении хронических заболеваний суставов // Русский медицинский журнал. 2013, № 23, 1177–1185.
3. Барскова В. Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? // Совр. ревматол. 2011; 3: 68–74.
4. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later // Minerva Med. 2010, 101 (4): 285–293.
5. Crofford L. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis // Arthritis Res Ther. 2013; 15, Suppl 3: S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
6. Lanaz A., Garcia-Tell G., Armada B., Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis // BMC Medicine. 2011, 9: 38. doi: 10.1186/1741-7015-9-38.
7. Rainsford K. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr Med Res Opin. 2006, 22 (6), 1161–1170.
8. Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study // Curr Ther Res. 1999, 60, 253–265.
9. Krieger W., Korff K., Ehrlich J. et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis // Int J Clin Pract. 2001, 55 (8): 510–514.
10. Moore R. A. Endoscopic ulcers as a surrogate marker of NSAID-induced mucosal damage // Arthritis Research & Therapy. 2013, 15 (Suppl 3): S4. doi:10.1186/ar4176.

11. Moore A., Bjarnason I., Cryer B. et al. Evidence for endoscopic ulcers as meaningful surrogate endpoint for clinically significant upper gastrointestinal harm // Clin Gastroenterol Hepatol. 2009, Nov; 7 (11): 1156–1163. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.032. Epub 2009 Apr 9.
12. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Бабаянц А. В., Карамеев А. Е. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии // Инфекции в хирургии. 2013, № 4, 11–17.
13. Brooks J., Warburton R., Beales I. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // Ther Adv Chronic Dis. 2013, Sep; 4 (5): 206–222. doi: 10.1177/2040622313492188.
14. Laine L., Curtis S., Cryer B. et al. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34701 arthritis patients // Aliment Pharmacol Ther. 2010, Nov; 32 (10): 1240–1248. doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04465.x. Epub 2010 Sep 23.
15. Emery P., Zeidler H., Kvien T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison // Lancet. 1999; 354: 2106–2111.
16. Hunt R., Harper S., Watson D. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am J Gastroenterol. 2003, 98 (8): 1725–1733.
17. Карамеев А. Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium medicum. 2011, 13 (9), 89–95.
18. Porto A., Almeida H., Cunha M., Macciocchi A. Double-blind study evaluating by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on the gastric mucosa in osteoarthritic patients // Eur J Rheumatol Inflamm. 1994; 14 (4): 33–38.
19. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract // Rheumatology (Oxford). 1999, May; 38, Suppl 1: 24–32.
20. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population // Scan J Gastroenterol. 2007; 42: 923–932.
21. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // Drug Safety. 2004, 27, 411–420.
22. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013, Apr; 22 (4): 365–75. doi: 10.1002/pds.3385.
23. Burmester G., Lanas A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel // Ann Rheum Dis. 2011, 70 (5): 818–822.
24. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review // Hum Pathol. 2007 Apr; 38 (4): 527–536.
25. Abitbol V., Chaussade S. Are dyspepsia or gastroesophageal reflux predictive of serious digestive events during treatment with NSAIDs? How should they be treated? // Presse Med. 2003, 32, 53–55.
26. Yasuda H., Yamada M., Endo Y., Inoue K., Yoshida M. Acute necrotizing esophagitis: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // J Gastroenterol. 2006, 41, 193–197.
27. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T., Sontag S. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study // Am J Gastroenterol. 2001, 96, 41–46.
28. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T. et al. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001, 13, 1095–1099.
29. Mantry P., Shah A., Sundaram U. Celecoxib associated esophagitis: review of gastrointestinal side effects from cox-2 inhibitors // J Clin Gastroenterol. 2003, 37, 61–63.
30. Laine L., Curtis S., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison // Lancet. 2007, 369, 465–473.



Найз®

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



упаковок препарата

**Доверие,
основанное
на опыте**



★ Продажи бренда Найз® таб. 100 мг. №20 за период I квартал 2002 – IV квартал 2012. Количество указано в упаковках. Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг розничных продаж ЛС в России.

Реклама. Информация для медицинских работников.

Использование диклофенака в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата

Ю. А. Олюнин, доктор медицинских наук

ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой РАМН, Москва

Резюме. Боль при скелетно-мышечных болезнях — результат взаимодействия сложного комплекса патологических механизмов, среди которых значительную роль играет воспалительный процесс. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов уменьшает выраженность боли и улучшает функциональный статус больного.

Ключевые слова: воспаление, боль, скелетно-мышечные заболевания, артрит, артроз, нестероидные противовоспалительные препараты.

Abstract. Appearance of pain in rheumatic diseases is a result of interaction of different pathological mechanisms with key role of inflammation. Suppression of inflammation with non-steroidal anti-inflammatory drugs allows significantly decrease pain and improve functional activity of patient.

Keywords: inflammation, pain, musculoskeletal diseases, arthritis, arthrosis, non-steroidal anti-inflammatory drug.

Заболевания опорно-двигательного аппарата очень широко распространены среди населения, и за последние годы отмечалось существенное увеличение числа таких пациентов [1]. Они обращаются к врачам самых разных специальностей, и можно без преувеличения сказать, что оказание помощи данной категории больных на сегодняшний день является общемедицинской проблемой. Как правило, ведущее место в клинической картине болезней данной группы занимает боль. Она может стать причиной тяжелой функциональной недостаточности и резкого снижения качества жизни.

Возникновение боли при скелетно-мышечных болезнях является результатом взаимодействия сложного комплекса патологических механизмов, среди которых значительную роль обычно играет воспалительный процесс [2]. Подавление активности воспаления позволяет существенно уменьшать выраженность болевых ощущений и улучшать функциональный статус больного [3]. Очень высокая потребность в противовоспалительных медикаментах для массового применения послужила стимулом для проведения научных исследований, результатом которых стало создание целого класса лекарств — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). На сегодняшний день в клинической практике используется большое количество медикаментов данного класса и особое место среди них занимает диклофенак натрия (ДН).

ДН является «золотым стандартом» эффективности НПВП. Он используется в качестве общепризнанного эталона при изучении эффективности и безопасности других препаратов данного класса. В ходе многочисленных хорошо организованных рандомизированных клинических испытаний было показано, что ни один из существующих НПВП не превосходит по лечебному действию ДН [4]. Он был синтезирован в 1966 г. На тот момент ему было присвоено условное обозначение GR 45840, а позднее он получил торговое название Вольтарен. Со временем широкая популярность препарата

вызвала к нему большой коммерческий интерес среди фармацевтических компаний, которые организовали производство огромного количества генериков. Однако следует отметить, что ведущие эксперты высказывают сомнения в возможности относить данные по эффективности и безопасности оригинального ДН (Вольтарена) к его генерикам, многие из которых не подвергались серьезной клинической оценке [4].

Необходимые предпосылки для создания ДН появились благодаря изучению разработанных ранее НПВП — фенилбутазона, мефенаминовой кислоты, индометацина. Анализ физико-химических свойств этих препаратов позволил сформулировать требования для создания оптимального НПВП. Новое соединение должно было содержать в своем составе два ароматических кольца, скрученных по отношению друг к другу, иметь константу кислотности 4–5 и коэффициент распределения 10. При тестировании более 200 похожих молекул наиболее перспективным оказался ДН — натриевая соль 0-[(2,6 дихлорфенил)-амино]-фенил-уксусной кислоты. Коэффициент распределения ДН 13,4, константа кислотности 4,0. При рентгеновском структурном анализе его молекулы видно, что она содержит два ароматических кольца, развернутых по отношению друг к другу под углом 69°.

В экспериментах на животных изучалось влияние ДН на воспалительный процесс, индуцированный при помощи растворов каррагенина и каолина, а также на воспалительные изменения при адьювантном артрите. На всех моделях ДН показал мощное противовоспалительное действие и существенно превосходил по эффективности ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен, индометацин, напроксен и фенилбутазон [5]. Принятый внутрь или введенный через прямую кишку ДН полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После приема внутрь его концентрация примерно через два часа достигает максимума и затем быстро снижается. При этом в синовиальной жидкости концентрация препарата остается стабильной около 11 часов. Максимальная концентрация ДН после приема таблеток по 25 и 50 мг составляла 0,5 и 1 мкг/мл соответственно. Если пациент принимает ДН после еды, он также абсорбируется полностью, но в течение более длительного срока. В этом случае максимальная кон-

центрация будет несколько ниже и отмечается позже. При назначении пролонгированной формы ДН (Вольтарен ретард таблетки по 100 мг) максимальная концентрация в крови регистрируется через 5–6 часов, поскольку всасывание происходит медленнее.

Находящийся в циркуляции ДН при взаимодействии с ферментной системой цитохрома P450 образует три первичных метаболита (3-гидроксидиклофенак, 4-гидроксидиклофенак и 5-гидроксидиклофенак). Они конъюгируются с образованием двух вторичных метаболитов — 4,5-дигидроксидиклофенака и 3-гидрокси-4 метоксидиклофенака (3,4 ГМД). Все метаболиты обладают противовоспалительным действием, но по терапевтической эффективности они существенно уступают исходному препарату. Период полувыведения ДН и 4 из 5 его основных метаболитов варьирует от 1 до 3 часов, но для 3,4 ГМД этот показатель достигает 80 часов. При серьезных нарушениях функции печени метаболизм ДН может существенно замедляться. Такие изменения отмечались у больных с алкогольным циррозом печени, которым назначался ДН в дозе 150 мг. Однако при хроническом гепатите значительных нарушений метаболизма не наблюдалось.

ДН оказывает комплексное воздействие на патогенез воспаления, и в первую очередь его лечебный эффект связан с подавлением синтеза простагландинов. Они принимают участие в различных физиологических и патологических процессах и образуются в результате скоординированного действия ферментной системы, одним из компонентов которой является циклооксигеназа (ЦОГ), основная мишень для НПВП. Существуют две изоформы этого фермента (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые были обнаружены в начале 90-х годов прошлого века. ЦОГ-1 это конституциональный фермент, содержащийся практически во всех нормальных тканях, а выработка ЦОГ-2 связана с действием провоспалительных факторов.

Имеются определенные исключения из данного правила. Так, зафиксирована конституциональная экспрессия ЦОГ-2 в поджелудочной железе, в почках и в мозге. В то же время ЦОГ-1 может участвовать в развитии воспалительных изменений. Синовиальная оболочка больных ревматоидным артритом (РА) вырабатывает не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1 [6]. Выработка обоих изоферментов индуцируется в культуре клеток синовиоцитов больных РА при добавлении интерлейкина-1 α , причем дексаметазон подавляет этот эффект. Дефицит ЦОГ-1 у мышей приводит к уменьшению воспалительных изменений, индуцированных аппликацией арахидоновой кислоты даже при сохранении нормальной выработки ЦОГ-2.

НПВП подавляют активность обоих изоферментов ЦОГ. Это приводит к нарушению их взаимодействия с арахидоновой кислотой, уменьшению выработки простагландинов и снижению активности воспаления. Терапевтические дозы ДН более эффективно подавляют активность ЦОГ-2, чем целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам, ибупрофен и напроксен [7]. ДН также связывает и ЦОГ-1, но значительно меньше, чем ЦОГ-2. Такое сбалансированное воздействие обеспечивает высокую эффективность и хорошую переносимость проводимой терапии. В эксперименте было зафиксировано значительное снижение выработки простагландина E_2 (ПГЕ₂) культурами клеток синовиальной оболочки сустава под влиянием ДН. После приема ДН внутрь отмечается значительное уменьшение концентрации ПГЕ₂ в плазме крови, степень которого зависит от дозы препарата. Уменьшение выработки ПГЕ₂ мононуклеарными и полиморфноядерными клетка-

ми крови было зафиксировано при длительном лечении ДН больных остеоартрозом. При назначении ДН по поводу артрита концентрация ПГЕ₂ и тромбоксана B_2 в плазме крови резко снижалась через 4 часа после приема препарата. Выработка ПГЕ₂ существенно уменьшалась также при добавлении ДН в культуры клеток воспаленных синовиальных сумок больных субакромиальным импичмент-синдромом [8]. В то же время применение селективных ЦОГ-2 ингибиторов на данной модели оказалось неэффективным. Авторы этой публикации предположили, что в развитии субакромиального бурсита активное участие может принимать не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1.

ДН способен также эффективно подавлять миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Препарат оказывает комплексное воздействие на этот процесс, блокируя сразу несколько его компонентов. Так, полиморфноядерные лейкоциты, которые инкубировались в присутствии ДН после стимуляции хемотаксисом, начинали более активно поглощать препарат, что сопровождалось снижением их хемотаксической активности. Этот результат позволил авторам предположить, что ДН способен воздействовать непосредственно на локомоторную функцию лейкоцитов.

Снижение экспрессии молекул адгезии также может способствовать ограничению миграции клеток. Этот эффект ДН был зафиксирован в культуре эндотелиальных клеток, стимулированных липополисахаридом. При добавлении ДН отмечалось значительное снижение экспрессии Е-селектина, молекулы адгезии сосудистого эндотелия ICAM-1 и VCAM-1. ДН также может ограничивать поступление нейтрофилов в очаг поражения за счет изменения секреции хемокинов, цитокинов и свободных кислородных радикалов. Такое действие ДН отмечалось у кроликов с артритом, который был индуцирован овалальбумином. После внутримышечного введения ДН в синовиальной жидкости воспаленных суставов отмечалось значительное снижение содержания интерлейкина-8, которое сопровождалось уменьшением числа полиморфноядерных лейкоцитов. Под влиянием ДН снижается уровень интерлейкина-6, повышающего активность воспалительного процесса, и увеличивается содержание интерлейкина-10, обладающего противовоспалительными свойствами. Такое смещение баланса этих продуктов может способствовать уменьшению выработки медиаторов воспаления [9].

Подавляя продукцию свободных кислородных радикалов, ДН не только снижает активность воспаления, но и уменьшает его повреждающее действие на ткани [10]. Препарат может эффективно предотвращать тканевое повреждение, связанное с действием воспалительных механизмов. Назначение ДН подавляет формирование дефектов ткани, обусловленных ее преходящей ишемией при проведении оперативного лечения. Он препятствует образованию дефектов мышечной ткани, связанных с интенсивной физической нагрузкой. При грыжах диска ДН блокировал развитие патологических изменений, обусловленных компрессией нервного корешка. При этом скорость проведения возбуждения по нерву существенно возрастала по сравнению с контролем. ДН эффективно тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, связанную с развитием атеросклеротических изменений сосудов. Этот эффект отчасти может быть связан со способностью ДН снижать активность натриевых каналов миоцитов. В эксперименте использование ДН подавляло накопление воспалительных клеток (нейтрофилов и макрофагов), связанное с повреждением сухожилия, индуцированного за счет введения коллагеназы.

Помимо подавления воспалительных изменений ДН дает мощный анальгетический эффект, не связанный с его противовоспалительной активностью [11]. Препарат воздействует на различные механизмы формирования болевых ощущений, обеспечивая тем самым значительное уменьшение боли, обусловленной достаточно широким спектром патологических изменений. Антиноцицептивный эффект ДН обусловлен его влиянием как на центральные, так и на периферические механизмы. Центральное анальгетическое действие ДН реализуется при участии опиоидных рецепторов и блокируется налоксоном. Этот эффект может быть связан с изменением обмена триптофана. ДН вызывает значительное увеличение концентрации метаболитов триптофана в головном мозге, что способствует существенному уменьшению интенсивности болевых ощущений. Кроме того, ДН может уменьшать боль за счет влияния на проведение возбуждения на спинальном и супраспинальном уровне.

После приема ДН внутрь анальгетический эффект отмечается через 1–3 часа. Наружное применение ДН позволяет в течение часа создавать гораздо более высокую концентрацию препарата в зоне поражения. Поэтому местные аппликации ДН обеспечивают существенное уменьшение интенсивности боли и через час после нанесения препарата на кожу дают более выраженный эффект, чем таблетированные формы ДН [12]. Однако через 2–2,5 часа прием препарата внутрь обеспечивает более выраженный анальгетический эффект, чем локальная терапия. Через 3 часа после приема анальгетический эффект таблетированной формы ДН был в 1,7 раза сильнее, чем при его локальном применении. Вероятно, это различие может быть обусловлено центральным антиноцицептивным действием препарата. Обезболивающий эффект локальной терапии ДН может быть связан не только со снижением синтеза простагландинов, поскольку аппликации таких ингибиторов их выработки, как индометацин и целекоксиб, на нескольких экспериментальных моделях не обеспечивали существенного уменьшения боли.

Обезболивающее действие местных аппликаций ДН не связано с его влиянием на опиоидные рецепторы, поскольку не устраняется налоксоном. В то же время соединения, подавляющие выработку NO и активацию гуанилатциклазы, устраняли анальгетический эффект ДН. Аналогичный результат был получен при использовании ингибиторов различных типов калиевых каналов. При добавлении ДН в культуру клеток мозжечка крысы наблюдалось повышение активности калиевых каналов и увеличение выхода калия из клетки. Вероятно, обезболивающее действие локальных аппликаций ДН может быть обусловлено активацией нескольких типов калиевых каналов при участии NO и цикло-ГМФ, что может приводить к гиперполяризации периферических терминалов афферентных нервных волокон.

ДН применяется в повседневной клинической практике с 1974 г. Его выраженная противовоспалительная и анальгетическая активность сразу привлекла внимание клиницистов, и он занял заметное место в лечении ревматических заболеваний. К настоящему времени уже накоплен огромный опыт его использования в практическом здравоохранении, и он очень широко применяется при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. ДН зарекомендовал себя как высокоэффективное средство при хронических артритах, остеоартрозе, заболеваниях околосуставных мягких тканей.

При изучении эффективности ДН в условиях контролируемых испытаний было показано, что у больных ревмато-

идным артритом он обеспечивает значительное уменьшение артралгий, утренней скованности, болезненности и припухлости суставов [13]. На фоне лечения ДН отмечалось также существенное улучшение функционального статуса больных. ДН и другие неселективные НПВП в сравнительных исследованиях показали сопоставимую в целом эффективность, но по некоторым показателям ДН давал более благоприятные результаты, чем препараты сравнения [14]. При ювенильном ревматоидном артрите ДН обеспечивал значительную положительную динамику даже при отсутствии эффекта от других НПВП. Он показал хорошие результаты и в лечении подагрического артрита. Достоверное уменьшение боли и значительное улучшение функции позвоночника отмечалось при назначении ДН больным анкилозирующим спондилитом [15]. У таких пациентов ДН не отличался по эффективности от индометацина, но вызывал значительно меньше неблагоприятных реакций.

ДН эффективно подавлял боль у большинства пациентов с остеоартрозом [16]. На фоне терапии ДН отчетливо уменьшались спастические явления. Он также позволял скорректировать характерные для остеоартроза функциональные нарушения. Значительное улучшение отмечалось и при оценке лечения по мнению врача и больного. У пациентов с остеоартрозом, которые регулярно принимали ДН в течение трех месяцев, было зафиксировано достоверное повышение качества жизни. Эта динамика значительно усиливалась после 6 месяцев лечения. Назначение ДН больным остеоартрозом позволяло добиться хороших результатов как при поражении периферических суставов, так и при дегенеративных изменениях позвоночника.

У больных остеоартрозом при использовании ДН и других неселективных препаратов были получены в целом сопоставимые результаты [17]. Однако при назначении ДН необходимость его отмены из-за недостаточной эффективности возникла значительно реже [16]. Высокая эффективность ДН у больных остеоартрозом объясняется как подавлением воспалительных изменений, так и собственно обезболивающим действием препарата. Воспалительный процесс является одним из ключевых факторов, определяющих возникновение боли при остеоартрозе. Тем не менее в качестве препарата выбора при данном заболевании рекомендуется использовать парацетамол, обладающий анальгетической, но не противовоспалительной активностью. В то же время ДН значительно превосходил по эффективности чисто анальгетическую терапию.

ДН широко используется и в лечении пациентов с поражением околосуставных мягких тканей (субакромиальным бурситом, тендинитом вращательной манжетки, эпикондилитом и др.). При этих заболеваниях он обеспечивает значительное уменьшение боли и улучшение функции пораженного сегмента. Его эффективность при этой патологии была сопоставима с ибупрофеном, напроксеном, нимесулидом [18]. ДН обеспечивает эффективное подавление клинической симптоматики у пациентов с болями в нижней части спины. Авторы, которые анализировали результаты применения ДН у 7438 пациентов с болями различного происхождения в условиях повседневной клинической практики, сообщают, что в подавляющем большинстве случаев были получены вполне благоприятные результаты [19]. Примерно в половине случаев препарат отменялся в связи с нормализацией самочувствия больных. При проведении метаанализа клинических исследований ДН установлено, что он был эффективен у 77,1% больных ревматоидным артритом и остеоартрозом [20]. Благодаря высокой

эффективности ДН завоевал широкое признание как врачей, так и пациентов. На сегодняшний день он является одним из наиболее популярных препаратов своего класса.

При изучении безопасности ДН также были получены благоприятные результаты. Учитывая хорошую переносимость, которая была зафиксирована при регулярном приеме ДН, он может быть рекомендован для длительного лечения хронических заболеваний. При назначении ДН неблагоприятные реакции возникают реже, чем при использовании индометацина, напроксена, ацетилсалициловой кислоты [21]. Необходимость отмены ДН обычно была связана с неблагоприятными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Риск возникновения таких нарушений может быть значительно уменьшен при назначении ДН в сочетании с ингибиторами протонной помпы (омепразолом). Риск поражения ЖКТ существенно уменьшается при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2. Они достоверно реже индуцируют неблагоприятные реакции со стороны ЖКТ, чем неселективные препараты. Однако в ходе сравнительного изучения эффективности и безопасности ДН и селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба было показано, что частота серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне приема этих препаратов существенно не различалась, хотя суммарная частота всех нарушений со стороны ЖКТ при использовании ДН была выше [4].

Кроме того, улучшение переносимости лечения за счет использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 может сопровождаться снижением его эффективности. Вероятно, у части больных резистентность клинической симптоматики может быть связана с сохранением активности ЦОГ-1. Обычно при сравнительном изучении эффективности ДН и ингибиторов ЦОГ-2 отмечались сопоставимые результаты. Однако имеющиеся между ними различия могут быть зафиксированы при обследовании больших групп больных. Так, при сопоставлении результатов использования ДН и мелоксикама у 9323 пациентов эффективность ДН оказалась достоверно выше и его значительно реже приходилось отменять из-за недостаточной эффективности [22].

Согласно отечественным рекомендациям по применению НПВП, при выборе препарата следует учитывать характер сопутствующей патологии. Больным, не имеющим основных факторов риска НПВП-гастропатии (возраст старше 65 лет, сопутствующая патология ЖКТ, прием Аспирина в низких дозах, антикоагулянтов и глюкокортикоидов) и клинически выраженной патологии сердечно-сосудистой системы (в том числе неконтролируемой артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, тяжелого поражения коронарных артерий), целесообразно назначать неселективные НПВП. При наличии факторов риска НПВП-гастропатии использование неселективных НПВП допустимо только в сочетании с ингибитором протонной помпы (омепразол) [4].

Побочное действие НПВП резко уменьшается при их локальном использовании. Этот метод предусматривает введение препарата непосредственно в очаг поражения, что позволяет применять его в гораздо меньших дозах и минимизировать нежелательное влияние на органы и ткани. Для местных аппликаций НПВП смешиваются с основой, которая обеспечивает их всасывание под кожу. Наиболее широко используются мазевые формы НПВП. Их легко дозировать и удобно применять. После нанесения мази на поверхность кожи активное соединение постепенно всасывается и поступает непосредственно в очаг поражения, обеспечивая поддержание терапевтической концентрации.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

СЕНТЯБРЬ

КОНГРЕСС «СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ И КАЧЕСТВО»

22–23 сентября, гостиница «Рэдиссон Славянская»
(Москва, Площадь Европы, 2)
Медицинское маркетинговое агентство
E-mail: perinatal@mm-agency.ru
(Карпинская Елена Александровна)
Тел./факс: (495) 660-60-04
www.congress-raspm.ru

ОКТАБРЬ

ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

6–8 октября, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ
(Москва, пр. Вернадского, д. 84)
Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)
Тел.: +7 (926) 213-25-52.
E-mail: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.
www.gastro.ru, www.liver.ru.

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

IV Московский Форум
15–17 октября, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

XIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

21–23 октября, Москва, ГК «КОСМОС»,
проспект Мира, 150
НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России
Тел.: +7 (926) 525-16-82, (499) 487-05-69
E-mail: congress@pedklin.ru
www.congress2014.pedklin.ru

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

НОЯБРЬ

IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

12–14 ноября, Москва
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: congress@nc-i.ru
www.congress.rnmot.ru

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

реклама

Одним из препаратов ДН для наружного применения является Вольтарен эмульгель (ВЭ). Она содержит ДН в виде этиламина. После нанесения мази на кожу ДН накапливается в мягких тканях и попадает в кровоток. После 12-часовой аппликации через кожу абсорбируется около 6% ДН. В зоне аппликации содержание ДН в мышцах примерно в три раза выше, чем в отдаленной мышечной ткани. После нанесения ВЭ на кожу в области коленных суставов больных остеоартрозом содержание ДН в синовиальной жидкости была значительно выше, чем в контралатеральном суставе, где применялось плацебо. При регулярном выполнении аппликаций ВЭ концентрация ДН в плазме стабилизировалась через 2 дня. В большинстве случаев в течение суток она удерживалась в пределах 10–50 нмоль/л за счет пролонгированной абсорбции препарата из зоны аппликации. ВЭ с успехом применяется для локальной терапии различных заболеваний опорно-двигательного аппарата [23, 24].

ДН используется не только при ревматических болезнях. Благодаря высокой противовоспалительной и анальгетической активности он широко применяется и в других отраслях медицины. ДН позволяет эффективно купировать боли в послеоперационном периоде. Хороший обезболивающий эффект отмечается при назначении ДН женщинам с дисменореей. Он значительно уменьшает боли и у пациентов с онкологическими заболеваниями. Хороший эффект отмечается при внутримышечном введении ДН больным с почечной и печеночной коликой.

За время клинического использования ДН себя зарекомендовал как препарат, который обеспечивает выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект уже после приема первой дозы. В настоящее время он широко применяется при болях в спине, артралгиях и воспалительных изменениях суставов, травмах и послеоперационных болях, воспалительных заболеваниях органов малого таза. Он также позволяет добиться хороших результатов в лечении внесуставных заболеваний мягких тканей, тяжелых приступов мигрени, почечной и печеночной колики.

С момента внедрения Вольтарена в клиническую практику прошло уже около 40 лет. За этот период было разработано много новых НПВП. Их появление существенно расширило возможности лечения больных, поскольку индивидуальная реакция на терапию очень вариабельна. Однако ДН прочно занимает особое место среди НПВП. Высокая клиническая эффективность в сочетании с хорошей переносимостью позволяет ему оставаться одним из наиболее популярных средств для лечения многих заболеваний [25]. ■

Литература

- Балабанова Р. М., Эрдеc III. Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России // Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (1): 5–7.
- Кашеварова Н. Г., Зайцева Е. М., Смирнов А. В., Алексеева Л. И. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2013, 4 (51), 387–390.
- Балабанова Р. М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания // Современная ревматология. 2013, 2, 95–98.
- Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б., Кукушкин М. Л., Дроздов В. Н., Исаков В. А., Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009, 167 с.
- Menasse R., Hedwall P. R., Kraetz J., Pericin C., Riesterer L., Sallmann A., Ziel R., Jaques R. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites // Scand J Rheumatol Suppl. 1978; 22: 5–16.
- Crofford L. J., Wilder R. L., Ristimaki A. P., Sano H., Remmers E. F., Epps H. R., Hla T. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids // J Clin Invest. 1994, Mar; 93 (3): 1095–101.
- Van Hecken A., Schwartz J. I., Depre M., De Lepeleire I., Dallob A., Tanaka W., Wynants K., Buntinx A., Arnout J., Wong P. H., Ebel D. L., Gertz B. J., De Schepper P. J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers // J Clin Pharmacol. 2000, Oct; 40 (10): 1109–1120.
- Knorth H., Wittenberg R. H., Dorfmueller P., Lebert R., Schmidt W. E., Peskar B. M., Wiese M., Heukamp M., Willburger R. E. In vitro effects of diclofenac and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on prostaglandin release from inflamed bursa subacromialis tissue in patients with subacromial syndrome // Orthopade. 2005, Mar; 34 (3): 241–245, 247–249.
- Perianin A., Gougerot-Pocidallo M. A., Giroud J. P., Hakim J. Diclofenac binding to human polymorphonuclear neutrophils: effect on respiratory burst and N-formylated peptide binding // Biochem Pharmacol. 1987, Aug 15; 36 (16): 2609–2615.
- Bell A. L., Adamson H., Kirk F., McCaigue M. D., Rotman H. Diclofenac inhibits monocyte superoxide production ex vivo in rheumatoid arthritis // Rheumatol Int. 1991; 11 (1): 27–30.
- Jurna I., Brune K. Central effect of the non-steroid anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen, and diclofenac, determined in C fibre-evoked activity in single neurones of the rat thalamus // Pain. 1990, Apr; 41 (1): 71–80.
- Burian M., Tegeder I., Seegel M., Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in a model of human inflammatory pain // Clin Pharmacol Ther. 2003, Aug; 74 (2): 113–120.
- Цветкова Е. С. Сравнительная эффективность диклофенака и индометацина у больных ревматоидным артритом // Тер. архив. 1978; 9: 26–30.
- Цветкова Е. С., Сугидин Я. А. Сравнительная эффективность новых анти-ревматических средств // Тер. архив. 1980, 11, 141–144.
- Khan M. A. A double blind comparison of diclofenac and indomethacin in the treatment of ankylosing spondylitis // J Rheumatol. 1987, Feb; 14 (1): 118–123.
- Ward J. R. Efficacy of diclofenac in osteoarthritis. Experience in the United States // Am J Med. 1986, Apr 28; 80 (4 B): 53–57.
- Altman R. International experiences with diclofenac in osteoarthritis // Am J Med. 1986, Apr 28; 80 (4 B): 48–52.
- Wober W., Rahlfs V. W., Buchl N., Grassle A., Macciocchi A. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis // Int J Clin Pract. 1998, Apr-May; 52 (3): 169–175.
- Jones C. W. A post-marketing surveillance study of Voltarol 75 mg SR in the primary care setting // Br J Clin Pract. 1996, Oct-Nov; 50 (7): 390–395.
- Shi W., Wang Y. M., Cheng N. N., Chen B. Y., Li D. Meta-analysis on the effect and adverse reaction on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2003, Nov; 24 (11): 1044–1048.
- Kolodny A. L. Two double blind trials of diclofenac sodium with aspirin and with naproxen in the treatment of patients with rheumatoid arthritis // J Rheumatol. 1988, Aug; 15 (8): 1205–1211.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K., Alegre C., Baumelou E., Begaud B., Dequeker J., Isomaki H., Littlejohn G., Mau J., Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment // Br J Rheumatol. 1998, Sep; 37 (9): 937–945.
- Niethard F. U., Gold M. S., Solomon G. S., Liu J. M., Unkauf M., Albrecht H. H., Elkik F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee // J Rheumatol. 2005, Dec; 32 (12): 2384–2392.
- Spacca G., Cacchio A., Forgacs A., Monteforte P., Rovetta G. Analgesic efficacy of a lecithin-vehiculated diclofenac epolamine gel in shoulder periarthritis and lateral epicondylitis: a placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind clinical trial // Drugs Exp Clin Res. 2005; 31 (4): 147–154.
- Галушко Е. А., Эрдеc III. Ф. Изучение применения вольтарена в современной ревматологической практике // ПМЖ. 2006, т. 14, № 4, 282–285.

Страдаете от регулярной ноющей боли в суставах?

Вольтарен Эмульгель



- ✓ Против хронической боли в суставах: при остеоартрите, артрозе
- ✓ Действует до 12 часов!

Реклама.



Вольтарен 2% специально предназначен для пациентов с хронической болью в суставах. Благодаря повышенной концентрации активное вещество проникает в сустав непосредственно к источнику боли и действует до 12 часов*.

* Ли: Журнал Фармацевтических Наук. Том 95, номер 7, Июль 2006

Вольтарен®
СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

Торговое название препарата: ВОЛЬТАРЕН® ЭМУЛЬГЕЛЬ®. МНН или группировочное название: Диклофенак. **Состав:** 100 г препарата содержат: Активное вещество: 2,32 г диклофенака диглициламина, что соответствует 2 г диклофенака натрия. Вспомогательные вещества: карбомеры 1,1 – 1,7 г, цетостеариловый спирт 2,0 г, коксил каприлокаприлат 2,50 г, диглициламин 0,89 – 1,37 г, изопропанол 17,50 г, жидкий парафин 2,50 г, олеилловый спирт 0,75 г, эвкалиптовый ароматизатор 0,10 г, пропиленгликоль 5,0 г, бутилгидрокситолуол 0,02 г, вода очищенная 64,22-65,32 г. **Показания к применению:** • боли в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника (радикулит, остеоартроз, люмбаго, ишиас) • боли в суставах (суставы пальцев рук, коленные и др.) 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 (тендовагинит, бурсит, поражения периартикулярных тканей, лучезапястный синдром) **Способ применения и дозы:** Наружно. Взрослым и детям старше 12 лет препарат наносят на кожу 2 раза в сутки (каждые 12 часов: желательно утром и вечером), слегка втирая в кожу. Необходимое количество препарата зависит от размера болезненной зоны. Разовая доза препарата – 2 – 4 г (что по объему сопоставимо соответственно с размером вишни или грецкого ореха) достаточно для обработки зоны площадью 400-800 см². Если руки не являются зоной локализации боли, то после нанесения препарата их необходимо вымыть. Длительность лечения зависит от показаний и отмечаемого эффекта. Гель не следует применять более 14 дней при посттравматических воспалениях и ревматических заболеваниях мягких тканей без рекомендации врача. Если через 7 дней применения терапевтический эффект не наблюдается или состояние ухудшается, следует обратиться к врачу. **Побочное действие:** Нежелательные реакции в основном характеризуются умеренно выраженными и проходящими кожными проявлениями в месте нанесения геля. В очень редких случаях возможно развитие аллергических реакций. Часто: эритема, дерматиты, в т.ч. контактный дерматит (симптомы: экзема, зуд, отечность обрабатываемого участка кожи, сыпь, папулы, везикулы, шелушение). Приведены только наиболее частые нежелательные реакции, полный список нежелательных реакций см. в инструкции по применению! **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; склонность к возникновению приступов бронхиальной астмы; кожных высыпаний или острых ринитов при применении ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; 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 (в том числе гемофилия); удлинение времени кровотечения; склонность к кровотечениям; хроническая сердечная недостаточность; бронхиальная астма; пожилой возраст; беременность (I и II триместры). **Производитель:** Новартис Консьюмер Хелс СА, Ро де Лепраз, 1260 Никон, Швейцария. Представительство в Москве/Адрес для предъявления претензий 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, тел. (495) 969-21-65, факс (495) 969-21-66, e-mail: consumerhealth@novartis.ru. Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Современный подход к терапии боли при остеоартрозе

Р. М. Балабанова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой РАМН, Москва

Резюме. Представлены современные подходы к терапии пациентов с остеоартрозом, предусматривающие применение нестероидных противовоспалительных препаратов, имеющих различные формы — инъекционные и пероральные, а также медленнодействующих симптоматических препаратов.

Ключевые слова: остеоартроз, патогенез, боль, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты, лорноксикам.

Abstract. Up-to-date approaches to therapy of patients with osteoarthritis are presented that presuppose application of different type non-steroidal anti-inflammatory drugs by injection or per os as well as slow-acting symptomatic preparations.

Keywords: pathogenesis, pain, treatment, non-steroidal anti-inflammatory drug, lornoxicam.

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием опорно-двигательного аппарата в популяции. В России только по обращению в лечебные учреждения зарегистрировано более 4 млн больных ОА [1]. От начала болезни до обращения к врачу проходит значительный период времени, что, в первую очередь, обусловлено медленным развитием болезни, стадийности болезни [2, 3].

ОА преимущественно поражает нагрузочные диартрозные суставы — коленные, тазобедренные, однако и суставы кистей, преимущественно дистальные, вовлечены в патологический процесс. При ОА поражаются все ткани сустава, но в большей степени хрящевая пластина и субхондральная кость.

Среди факторов, влияющих на прогрессирование ОА, выделяют: возраст старше 45 лет, женский пол, наследственность, постменопаузу, предшествующую травматизацию сустава. Ряд факторов, имеющих отрицательное воздействие на хрящ, могут быть устранены самим пациентом: снижение массы тела, повышение физической нагрузки, уменьшение нагрузки на проблемные суставы, дозированное ношение груза. Обучению пациентов уделяется большое внимание в школах для больных ОА.

По мере изучения патогенеза болезни, внедрения новых методов диагностики стало ясно, что это заболевание характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость.

Хрящевая ткань не васкуляризирована, и ее питание и оксигенация происходит за счет хондроцитов — клеток, ответственных за сохранение экстрацеллюлярного матрикса. На ранней стадии кластеры хондроцитов образуются в поврежденной области и там повышается уровень ростовых факторов, что способствует регенерации ткани. Со временем повышается синтез тканеповреждающих протеиназ (металлопротеиназ 1, 3, 9, 13 и аггреканаз), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов, что приводит к образованию матрикса, не способного противостоять нормальному механическому стрессу. Эти изменения протекают асимптомно, т.к. хрящ не имеет нервных окончаний. Клинические симптомы ОА начинают прояв-

ляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики ОА [4].

Ключевым фактором в патофизиологии ОА является синовит, для диагностики которого используют инструментальные методы — ультразвуковое исследование (УЗИ) сустава, магнитно-резонансная томография (МРТ), а также гистологическое исследование биопсийного материала синовия. Синовит является предиктором повреждения хряща. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, результатом чего является нарушение баланса репарации и деградации хряща с преобладанием последней. Все больше данных в литературе, свидетельствующих о том, что изначально процесс начинается в результате хронического воспаления в синовиальной оболочке, субхондральной кости и связочном аппарате [5]. Воспаление в этих структурах приводит к развитию синовита, остита, энтезитов, что подтверждается результатами МРТ. Исход воспаления завершается формированием остеофитов и деструкцией суставной поверхности. Первым симптомом, заставляющим пациента обратиться к врачу, является боль, усиливающаяся при ходьбе, спуске по лестнице и так называемая «стартовая» боль, возникающая после длительного сидения или отдыха.

Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism, EULAR) и Международным обществом по изучению ОА (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) разработаны рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения [6].

Учитывая тот факт, что больные с ОА имеют достаточно большое число сопутствующих заболеваний, требующих приема гипотензивных, сахароснижающих препаратов и других, при выборе схемы лечения этого заболевания необходимо учитывать совместимость лекарственных средств, безопасность проводимой терапии.

Лечение ОА до настоящего времени остается сложной проблемой, основанной на комплексном индивидуальном выборе тактики лечения, в зависимости от локализации и распространенности ОА, выраженности клинических проявлений, деструкции сустава, функциональной активности пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний.

Основной целью лечения ОА является уменьшение или купирование боли, улучшение функции сустава, улучшение

качества жизни пациентов. Это достигается, в первую очередь, назначением быстродействующих симптоматических препаратов, к каковым относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако при длительном приеме парацетамола и в высоких суточных дозах он проявляет гепато- и нефротоксичность. НПВП широко применяются в ревматологии благодаря их анальгетическому и особенно противовоспалительному действию. При выборе НПВП у пожилых больных, а это большинство больных с ОА, необходимо учитывать особенности фармакодинамики препарата, его совместимость с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний, безопасность в плане возникновения нежелательных явлений, а также влияние на хрящ.

Боль при ОА чаще всего носит хронический характер, но при нарушении конгруэнтности суставных поверхностей могут возникать и острые боли. Поэтому для больных ОА желательно использовать НПВП, имеющие различные формы — инъекционные для купирования острой боли и пероральные — для хронической боли. Одним из таких препаратов является лорноксикам [7].

Фармакокинетические исследования свидетельствуют о том, что при пероральном и парентеральном введении препарата его абсорбция быстрая, дозозависимая. Связывание с белками плазмы (в основном с альбумином) составляет 97–99%. Исследование концентрации препарата в плазме и синовиальной жидкости показало, что его максимум в синовиальной жидкости наступает через 4 часа, составляя 50% от концентрации в плазме, в которой отмечено 2 пика — через 30 мин и через 4 часа. Препарат короткоживущий, период его полувыведения около 4 часов, следовательно, нет опасности накопления его в организме. Важен тот факт, что не отмечено изменений фармакокинетики у лиц пожилого возраста. Следует учитывать, что лорноксикам, как и другие НПВП, взаимодействует с другими препаратами: снижает концентрацию Аспирина в плазме, эффект эналаприла, фуросемида, повышает антидиабетический эффект сахароснижающих препаратов. Не выявлено повышения печеночных ферментов при лечении лорноксикамом [8]. Безопасность препарата подтверждена и на основании метаанализа клинических исследований [9].

Анальгетический эффект лорноксикама сравнивали с трамadolом, кеторолаком при проведении малых хирургических операций. Доза лорноксикама 8 мг была сравнима с дозой 40 мг кеторолака и 100 мг трамадола. При острых послеоперационных болях эффект 8 мг лорноксикама был равен действию 20 мг морфина в течение 8 часов при лучшей переносимости первого [10].

Еще одно преимущество лорноксикама выявлено при внутривенном введении у больных с болями в нижней части спины, показавшее повышение уровня эндогенных морфинов (динорфина и В-эндорфина), что свидетельствует о его анальгетическом эффекте через ЦНС [11].

Эффективность лорноксикама при ОА показана в ряде исследований. Так, мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое лечение различными дозами (6, 8, 12 мг) больных с артрозом коленных и тазобедренных суставов показало преимущество дозы 12 мг по индексу Лекена. Лабораторные показатели не выявили токсичности препарата, были отмечены незначительные нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [12]. В другом исследовании 135 больных ОА получали более высокую дозу препарата — 12 мг или 16 мг в день в течение 12 недель в сравнении с 150 мг диклофенака, причем 85 из них лечение лорноксикамом продолжили в течение 40 недель, что позволило оценить не только положительный клинический эффект, но и безопасность препарата.

Хороший и отличный анальгетический эффект получен у 80% и 89% больных при хорошей переносимости препарата [13].

Наши данные, основанные на лечении 25 больных с гонартрозом и коксартрозом в течение 4 недель лорноксикамом в дозе 16 мг/день, показали достоверное улучшение по выраженности боли, утренней скованности, индексу Ричи, снижению С-реактивного белка. Эффект как улучшение и значительное улучшение отметили 24 пациента. Не выявлено повышения печеночных ферментов, отрицательного влияния на функцию почек. Частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ слабой выраженности была у 20% больных [14]. Выраженный анальгетический эффект 8 мг лорноксикама получен у 75% из 30 пациентов ОА с вторичным синовитом и выраженностью боли более 60 мм по ВАШ. Уже на 7-й день 60% больных отметили улучшение по выраженности боли в покое и при движении (до 30–40 мм по ВАШ) с купированием признаков воспаления. Отмены препарата не было [15].

Интересны данные по лечению артроза дугоотростчатых суставов позвоночника у 24 пациентов. Препарат вводили в дозе 8 мг на 20 мл 0,5% раствора Новокаина паравerteбрально, создавая вокруг дугоотростчатого сустава большую концентрацию. Контролем служили пациенты, получавшие ту же дозу внутривенно или внутримышечно. Уже через 15–20 мин в основной группе боль резко уменьшилась, больные смогли ходить. Острый период длился до 6 дней, в группе сравнения до 15 дней [16].

В работе W. A. Hettmann [17], в которой эффект лорноксикама сравнивали с диклофенаком или плацебо при острой боли в позвоночнике, было установлено, что после приема первой дозы лорноксикама боль достоверно уменьшалась. За 5 дней у 93% больных получен хороший/очень хороший результат.

В ревматологии и особенно в ревматоидологии возможно внутрисуставное введение лорноксикама [18], что особенно важно для пациентов пожилого возраста, которым противопоказано внутрисуставное введение глюкокортикоидов.

В работе [19] представлены данные о положительном эффекте внутрисуставного введения лорноксикама пациентам ОА с синовитом коленного сустава. 8 мг препарата разводили 10 мл воды для инъекций, препарат вводили 1 раз в неделю, на курс 4 инъекции. К четвертой неделе лишь у 6,9% сохранялась боль, оцениваемая как «слабая», у остальных купирована боль и синовит. Аналогичные результаты получены в работе Н. А. Никитина и соавт. [20], в ходе которой трехкратно с интервалом в 72 часа внутрисуставно вводили 8 мг лорноксикама с предварительной эвакуацией синовиальной жидкости и оценкой эффекта клинически и по УЗИ сустава. После третьей инъекции только у 5 из 57 больных оставались по УЗИ признаки синовита. Очень хороший эффект получен у 70% больных, хороший — у 20% и у 10% — удовлетворительный. Нежелательных явлений не было.

Эти работы были выполнены на ограниченном числе пациентов и не могут быть рекомендательными. Требуется проведение многоцентровых исследований по единому протоколу с объективизацией результатов.

Важным вопросом для пациентов старшей возрастной группы является возникновение переломов, которые (особенно переломы в области шейки бедренной кости) приводят к обездвиженности, а нередко и летальным исходам. Этому способствует повышение риска падений из-за слабости мышц нижних конечностей, боли при движении, церебральной патологии и изменения структуры костной ткани [21].

Ранее ОА и остеопороз (ОП) считались взаимоисключающими заболеваниями. Основанием для этого служили данные, полученные при исследовании минеральной плотности костной ткани (МПКТ), которая, как правило, была повы-

шена у женщин с рентгенологически подтвержденным кокс- и гонартрозом, артрозом суставов кисти. А вот снижения риска переломов у пациентов с ОА и увеличенной МПКТ выявлено не было. Результаты проспективных исследований показали, что у больных ОА не снижается риск внепозвоночных переломов по сравнению с больными без ОА, а у больных с коксартрозом наблюдается двукратное увеличение риска переломов бедренной кости. Эти результаты важны для понимания необходимости профилактики остеопоротических переломов не только у пациентов со сниженной, но и нормальной или «повышенной» МПКТ. Среди факторов, играющих роль в предрасположенности к ОА и ОП, есть общие: женский пол, пожилой возраст, семейная агрегация, дефицит эстрогенов, дефицит витамина D и др. По данным исследований гормональная заместительная терапия эстрогенами приводит не только к замедлению развития ОП, но и снижению частоты развития кокс- и гонартроза [22].

По современным представлениям, одним из важных факторов развития ОП является дефицит витамина D, который является не только регулятором кальциевого обмена в организме, но и обладает внескелетными эффектами: повышает мышечную силу, снижает риск падений, аутоиммунных и других заболеваний. С возрастом происходит снижение его абсорбции в кишечнике и образования в коже. Дефицит витамина D приводит к вторичному гиперпаратиреозу и остеомалиции с субклиническим течением. Дефицит витамина D широко распространен в популяции и особенно выражен у людей пожилого возраста.

Имеются данные о том, что витамин D участвует не только в метаболизме костной, но и хрящевой ткани, снижая активность металлопротеиназ, стимулируя синтез протеогликана хондроцитами. У женщин пожилого возраста с низким потреблением витамина D с пищей и низким уровнем 25(ОН) в сыворотке крови отмечается трехкратное увеличение риска прогрессирования коксартроза, образования остеофитов, трехкратное увеличение частоты развития коксартроза [23]. Нормальный уровень 25(ОН) в сыворотке крови считается 50–75 нмоль/л. Выравнивание дефицита витамина D играет важную роль не только в предупреждении развития ОП и остеопоротических переломов, но и прогрессировании ОА.

Для лиц старше 50 лет суточной нормой витамина D считается 800 МЕ, кальция — 1000–1500 мг. Суточная потребность в витамине D и кальция в более 60% случаев не покрывается пищевым рационом. Наиболее эффективным комбинированным препаратом для восполнения дефицита кальция и витамина D является Кальций-Д₃ Никомед Форте, в 2 таблетках которого содержится 800 МЕ витамина D₃ и 1000 мг кальция. Имеются данные, что прием необходимой суточной дозы кальция и витамина D в виде комбинированного препарата снижает риск переломов на 17%, а риск переломов дистального отдела предплечий — на 30%. При этом снижается и риск падений [24].

Основной группой препаратов для лечения ОА являются медленнодействующие симптоматические препараты, анальгетический эффект которых отсрочен, но основан на патогенетическом структурно-модифицирующем действии: замедлении формирования эрозий, сохранении структуры хрящевой пластинки, нормализации костной структуры, что приводит к снижению необходимости эндопротезирования суставов [25, 26].

Снижение болевых ощущений у пациентов, страдающих ОА, повышает у них подвижность, возможность общения, нормализует сон, снимает депрессивные расстройства, приводит к улучшению качества жизни. ■

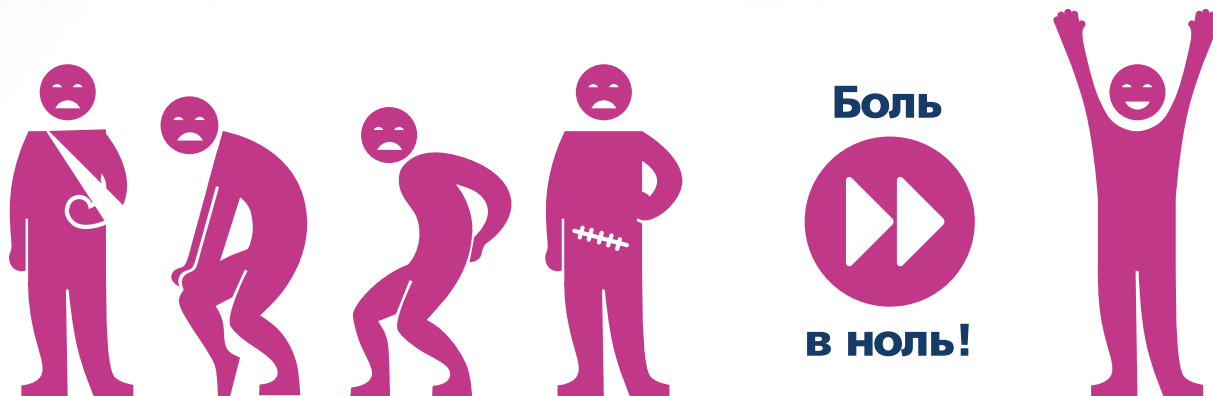
Литература

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2013 г. Сайт МЗ РФ.

2. Эрдес Ш. Ф., Галушко Е. А., Бахтина Л. А. и соавт. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ // Научно-практ. ревмат. 2004, 42–46.
3. Kirwan J. R., Elson C. J. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications // J. Rheumat. 2000, 27, 834–836.
4. Bijlsma J. W. J., Boenbaum F., Glofieber H. P. J. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. 2011, 377, 2115–2126.
5. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat. rev. Rheumatol. 2010, 6, 625–635.
6. Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T. et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthritis Care Res (Hoboken). 2012, 64, 465–474.
7. Верткин А. Л., Тополянский А. В. Алгоритм выбора анальгетика при лечении некоторых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Consilium medicum. 2005, 7 (2), 122–124.
8. Pruss T. P., Strossing H. et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam // Postgrad. Med. J. 1990, 66, Suppl. 4: 18–21.
9. Pleiner J., Nell G., Branebjerg P. et al. Safety of lornoxicam: an interim meta-analysis of comparative clinical trials // Eur. J. Pain. 2009, 13 (Suppl. 1): 191.
10. Kuzucuoglu T., Yener T., Temize F. et al. Lornoxicam and Tramadol applications for postoperative pain management in lumbar disc surgery // Regional Anesth. and Pain Med. 2005, 30, Suppl 1, p. 81.
11. Kremastinou F., Papadima A., Fotiou G. et al. Combination of morphine and lornoxicam via PCA pump for postoperative IV analgesia after spinal anesthesia // Regional Anesth. and Pain Med. 2005, 30, Suppl 1, p. 81.
12. Berry H., Bird H. A., Black C. et al. A double blind, multicenter, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee // Ann. Rheum. Dis. 1992, 51 (2): 238–242.
13. Kidd B., Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis // J. Rheum. 1996, 23 (9): 1605–1611.
14. Балабанова Р. М. Лечение болевого синдрома в ревматологии новым НПВП-ксефокамом // Боль. 1999, 10, 15–18.
15. Хрипунова И. Г., Хрипунова А. А., Мнацаканян С. Г. Ксефокам при купировании болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом // Научно-практ. ревматол. 2006, 2.
16. Бекташев Р., Хамраев Х., Бекташев О. и соавт. Околосуставное введение ксефокама при лечении поясничного остеохондроза // PMЖ. 2010, 18 (18), 1128–1129.
17. Herrmann W. A., Geertsen M. S. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbosciatica: an analysis from a randomized, double blind, multicenter, parallel group study // Int. J. Clin. Pract. 2009, 11, 1613–1621.
18. Koltka K., Talu G. K., Cengiz M. et al. Comparison of the efficacy of intraarticular administration of lornoxicam, bupivacaine and placebo on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery // Regional Anesth. And Pain Med. 2004, 29, Suppl. 2, 89.
19. Хитров Н. А., Цурко В. В., Семенов П. А. и соавт. Механизм боли при остеоартрозе у пожилых. Внутрисуставные инъекции ксефокама в лечении синовиальных суставов // Клиническая геронтология. 2009, 2.
20. Никитин Н. А., Калмыкова Е. В. Внутрисуставная терапия синовиального сустава // Современная ревматология. 2007, 1.
21. Arden N. K., Nevitt M. C., Lane N. E. et al. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures // Arthr. Rheumat. 1999, 42: 1378–1385.
22. Zhang Y., McAlindon T. E., Hannan M. T. et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis // Arthr. Rheum. 1998, 41: 1867–1871.
23. Насонов Е. Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы // Остеопороз и остеопатии. 1998, 3, 42–47.
24. Bergink A. P., Uitterlinden A. G., Van Leeuwen J. et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee // J. Clin. Rheumat. 2009, 15 (5), 230–237.
25. Алексеева Л. И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза // Consilium med. 2009, 11, 100–104.
26. Dougados M., Nguyen M., Berdahl L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial // Arthr. Rheum. 2001, 44, 2539–2547.

Ксефокам
лорноксикам

15 лет
в РОССИИ



Боль
в ноль!

Мощный¹ и быстрый⁶ НПВП для лечения болевого синдрома

- Сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2
- Мощный анальгетический и противовоспалительный эффект^{1,5,7}
- Удобство применения (перорально, в/в, в/м)
- Наличие формы с быстрым высвобождением **Ксефокам Репид**
- Короткий период полувыведения – 4 часа²
- Высокий уровень безопасности, хорошая переносимость у различных групп пациентов^{3,4,5}



1. Norholt S.E., et al. Pain 67 (2-3), 335-343, 1996. 2. Skjodt NM, Davies NM. Clin Pharmacokinet. 1998 Jun; 34 (6): 421-8. 3. Петрова В.В., Осипова Н.А. и соавт. Анестезиология реаниматология №5, 2005. 4. Homdrum E.M., et al. Eur Surg, 38 (5), 342-352, 2006. 5. Moller PL, Norholt SE. Clin Drug Investig. 2008; 28 (12): 757-66. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 7. Pruss TP et al. Postgrad Med J 1990; 66 (Suppl 4): 18-21. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. номера МЗ РФ: П № 014845, ЛС-000323, П № 011189. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

Сокращенная информация по применению. Торговое название препарата: Ксефокам/Ксефокам Репид. **МНН:** Лорноксикам. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для в/в и в/м введения; таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения от слабой до умеренной степени интенсивности. **Дополнительно (таб.):** симптоматическая терапия ревматических заболеваний. **Противопоказания:** гиперчувствительность к лорноксикаму или одному из компонентов препарата; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости АСК и других НПВС; нарушения свертываемости крови, а также постоперационный период, сопряженный с риском кровотечения; эрозивно-язвенные и воспалительные изменения ЖКТ в стадии обострения, активное ЖКТ кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение; декомпенсированная сердечная недостаточность; печеночная недостаточность или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, гиповолемия или обезвоживание; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** 8-16 мг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии определяет врач. **Ксефокам репид:** в первый день лечения может быть назначено 16 мг в начальной дозе и 8 мг через 12 час. **Побочное действие:** часто – тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея, рвота; нечасто – запор, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, гастрит, язва желудка, боли в эпигастриальной области, язва двенадцатиперстной кишки, изъязвление в полости рта; анорексия, изменение веса, нарушение сна, депрессия, конъюнктивит, головокружение, сердцебиение, тахикардия, отеки, повышение показателей тестов функции печени, сыпь, зуд, потливость, артралгия, недомогание. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания:** эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ в анамнезе, умеренно выраженная почечная недостаточность, состояния после хирургических вмешательств, возраст старше 65 лет, гипертония, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет. Полная информация по применению содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.xefocam.ru, www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: июль 2014



Легочные проявления системных аутоиммунных заболеваний

Д. В. Бестаев¹, кандидат медицинских наук

Е. Л. Насонов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой РАМН, Москва

Резюме. Рассмотрены вопросы поражения легких при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, системной склеродермии, полимиозите/дерматомиозите, синдроме Шегрена, смешанном заболевании соединительной ткани, гранулематозе Вегенера, синдроме Черджа—Стросса, синдроме Гудпасчера и болезни Бехтерева.

Ключевые слова: системные аутоиммунные заболевания, поражение легких.

Abstract. Aspects of lungs lesion with exanthematous lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Addison's keloid, polymyositis/dermatomyositis, Sjögren's sicca syndrome, mixed connective tissue disease, necrotizing respiratory granulomatosis, Churg—Strauss syndrome, Goodpasture's syndrome and Bechterew's disease have been analysed.

Keywords: system autoimmune diseases, lungs lesion.

В основе поражения легких (ПЛ) при системных аутоиммунных заболеваниях (САЗ) лежат расстройства механизмов иммунорегуляции и гиперреактивность организма. Макрофаги и лимфоциты являются ключевыми клетками, участвующими в инициации и сохранении иммунного ответа в легких. Альвеолярные макрофаги — резиденты легочной ткани — поглощают чужеродные агенты, проникающие через слизистые поверхности легких и бронхов. Кроме того, эти клетки служат в качестве антигенпредставляющих клеток для Т-лимфоцитов. Относительно небольшое число лимфоцитов присутствуют в нормальной паренхиме легких. Однако после стимуляции соответствующим антигеном окружающей лимфоидной ткани лимфоциты мигрируют в легкие и принимают участие в воспалительной реакции.

По существу, все САЗ оказываются зависимыми от неадекватной активации аутореактивных CD4⁺ Т-клеток и В-клеток. От аутоиммунных процессов могут «пострадать» дыхательные пути, плевра, легочная паренхима. Хотя патология легких обычно диагностируется у пациентов с установившимся заболеванием, иногда ПЛ является первым проявлением САЗ [1–3].

Проведение специальных исследований, включавших компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР) и биопсию легкого, выявило, что при САЗ встречаются различные гистологические формы поражения интерстиция легких (табл.).

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

С точки зрения гистологии СКВ характеризуется определенной комбинацией воспаления и фиброза, а клинический фенотип диктуется относительным «вкладом» каждого пораженного органа. Поражение тканей, по-видимому, опосредовано характерной выработкой аутоантител, формированием иммунных комплексов и их органоспецифическим отложением. Поражение дыхательной системы при СКВ включает патологию плевры, сосудистой системы легких и паренхимы. Наиболее распространенным проявлением является односторонний или двусторонний плеврит, который часто связан с перикардальным выпотом. Ведущую роль в патогенезе бактериальной пневмонии больных СКВ играет оппортунистическая инфек-

ция. Легочное кровотечение у пациентов СКВ является еще одним проявлением ПЛ, хотя и наблюдается реже. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) при СКВ встречается реже, чем при ревматоидном артрите (РА) или системной склеродермии (ССД). Легочный фиброз (ЛФ) затрагивает в основном базальные отделы нижних сегментов легкого. Острый волчаночный пневмонит (люпус-пневмонит) является редким проявлением СКВ. Легочная гипертензия (ЛГ) при СКВ встречается реже, чем при других САЗ. Необычный синдром, который называют синдромом «сморщенного легкого», был описан у больных СКВ, при этом отмечается подъем половины купола диафрагмы, обусловленный первичным поражением ее мышц и сохранной иннервацией. В результате развивается ателектаз и фиброз легкого на пораженной стороне. Все это сопровождается значительным дыхательным нарушением по рестриктивному типу [1–5].

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу хронического прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита и внесуставными проявлениями.

ПЛ при РА было впервые описано в 1948 г., когда Эллман и Болл установили диффузный фиброз легких у трех

¹ Контактная информация:
davidbestaev@rambler.ru

Таблица

Гистопатологический паттерн и компьютерно-томографические признаки поражения интерстиция легких при идиопатическом легочном фиброзе и некоторых системных аутоиммунных заболеваниях

Заболевание	Гистопатологическая картина	Характерные КТ-признаки
Идиопатический легочный фиброз	Обычная интерстициальная пневмония	Периферическое ретикулярно-узелковое снижение прозрачности легочной ткани базальных отделов с развитием «сотового легкого»
Системная склеродермия	Неспецифическая интерстициальная пневмония	Ретикулярная исчерченность, симптом «матового стекла»
	Обычная интерстициальная пневмония	Периферическое ретикулярно-узелковое снижение прозрачности легочной ткани базальных отделов с развитием «сотового легкого»
Ревматоидный артрит	Обычная интерстициальная пневмония	Ретикулярные изменения легочной ткани, развитие «сотового легкого»
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	Симптом «матового стекла»
Полимйозит/дерматомиозит	Неспецифическая интерстициальная пневмония	Ретикулярная исчерченность, симптом «матового стекла»
	Обычная интерстициальная пневмония	Периферическое ретикулярно-узелковое снижение прозрачности легочной ткани базальных отделов с развитием «сотового легкого»
	Криптогенная организирующая пневмония	Симптом консолидации легочной ткани, симптом «матового стекла»
	Диффузное альвеолярное повреждение	Диффузно выраженный симптом «матового стекла»
Синдром Шегрена	Неспецифическая интерстициальная пневмония	Ретикулярная исчерченность, симптом «матового стекла»
	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Тонкостенные кисты, симптом «матового стекла», центродолевые узелки
Системная красная волчанка	Острая интерстициальная пневмония	Симптом «матового стекла»
Смешанное заболевание соединительной ткани	Неспецифическая интерстициальная пневмония	Утолщение септальных перегородок, симптом «матового стекла»

пациентов. Легочные проявления при РА включают поражение плевры, образование ревматоидных узелков в легких, ИПЛ, легочный васкулит, альвеолярные кровоизлияния, бронхообструктивные изменения. Почти у половины больных РА при вскрытии выявляется плеврит. Экссудативный плеврит может быть односторонним или двусторонним и сохраняться в течение многих месяцев. Наличие плеврального выпота вызывает нарушение легочной функции. Как правило, плевральная жидкость бывает экссудативной с низким содержанием глюкозы и низким уровнем комплемента. Чаще у пациентов с РА встречается сухой плеврит и является находкой при рентгенологическом исследовании.

Ревматоидные узелки (РУ), как единичные, так и множественные, могут быть обнаружены в легочной паренхиме больных РА. РУ легких у пациентов с РА были впервые описаны Каплан в 1953 г. РУ могут появиться до, во время или после начала РА. ИПЛ характеризуется хроническим воспалением стенок альвеол и скоплением больших мононуклеарных клеток в альвеолах. Довольно часто у больных РА встречается сочетание ИПЛ и подкожных ревматоидных узелков. Прогноз для пациентов с РА с ИПЛ неблагоприятен.

Легочный васкулит является одним из редких легочных проявлений РА. Альвеолярные кровоизлияния, не часто встречающиеся у больных РА, приводят к кровохарканью и анемии. У пациентов с РА отмечается высокая частота поражения бронхов. ПЛ может быть результатом токсического воздействия препаратов, используемых в терапии РА. Для того чтобы обеспечить оптимальный эффект от лечения, врач всегда должен учитывать возможную легочную патологию при оценке состояния пациентов с РА [1–3].

Системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД) — диффузное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим фиброзом, распространенными васопатическими нарушениями и характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Среди висцеральных проявлений ССД ПЛ занимает важное место.

Плеврит при ССД наблюдается реже, чем при РА и СКВ. В то же время у больных ССД значительно выше частота ИПЛ, при этом морфологическое исследование показывает выраженный фиброз интерстициальной ткани и утолщение межальвеолярных перегородок. Исследование функции

внешнего дыхания (ФВД) демонстрирует снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) даже при отсутствии каких-либо клинических симптомов и рентгенологических изменений.

У пациентов с ССД выявляется рестриктивный тип нарушения вентиляции легких. У большинства больных ССД с ЛФ наблюдается гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), однако во многих случаях встречается гистопатологический тип неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП).

Развитие ЛФ инициируется микрососудистыми изменениями, которые приводят к повреждению эндотелиальных клеток и поражению альвеолярного эпителия. Это приводит к активации каскада свертывания (рис.).

Экспрессия аутоантител является предиктором поражения внутренних органов, в частности ПЛ. Наличие антител к Scl-70 (антисклеродермальные антитела с молекулярной массой 70 кДа, антитела к топоизомеразе I) в значительной степени является фактором риска развития ИПЛ, в то время как антицентромерные антитела (АЦА) говорят о низкой вероятности развития рентгенологических признаков ЛФ.

У пациентов с ССД встречается легочная гипертензия (ЛГ). ЛГ может быть

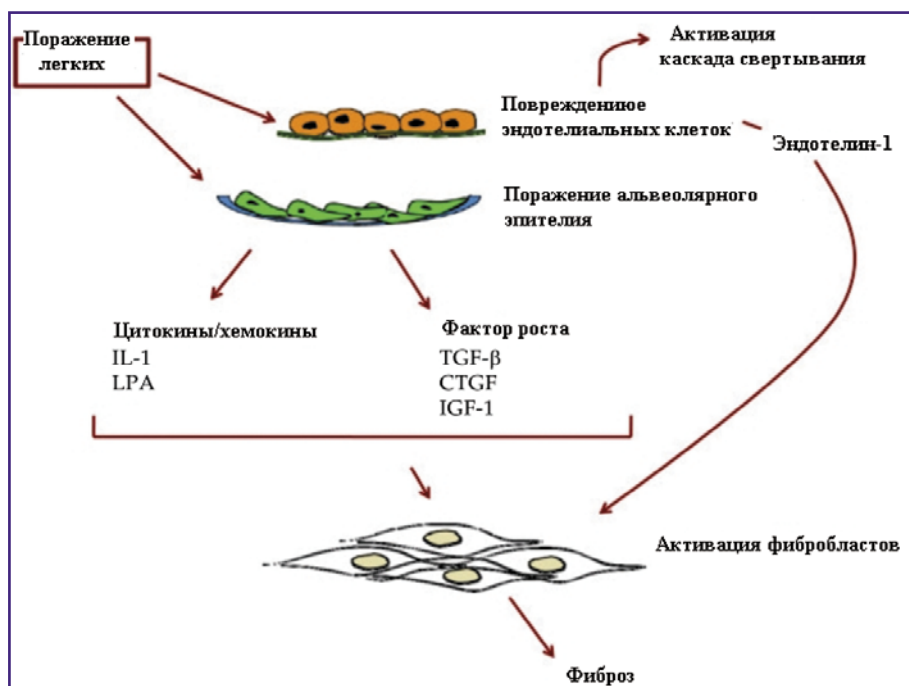


Рис. Механизм легочного фиброза по Кастелино и Варга (2010 г.)

изолированной, возникшей вследствие поражения сосудов, или вторичной — при поражении паренхимы легких или левых отделов сердца. ЛГ развивается у 5–7% больных, чаще на поздних стадиях лимитированной формы ССД. Предиктор ЛГ — изолированное уменьшение ДСЛ. Более редко встречаются аспирационная пневмония, причиной которой является дисфункция пищевода, а также спонтанный пневмоторакс, лекарственный пневмонит [1–3, 6–8].

Полимиозит/дерматомиозит

Полимиозит/дерматомиозит (ПМ/ДМ) — группа хронических диффузных заболеваний поперечнополосатой мускулатуры, основным проявлением которых выступает мышечная слабость.

Около 40% пациентов с ПМ/ДМ имеют патологию легочной системы. Одной из причин этого является поражение мышц. Поражение межреберных мышц и высокое стояние диафрагмы приводят к уменьшению экскурсии грудной клетки и появлению вентиляционных нарушений по рестриктивному типу. В отличие от других САЗ, ПЛ при ПМ/ДМ не затрагивает в первую очередь дыхательные пути или плевру. Наиболее распространенной патологией является аспирационная пневмония, которая возникает по причине слабости мышц глотки и верхней трети пищевода.

Поражение интерстиция легких затрагивает преимущественно нижние отделы. ИПЛ может иметь медленно-прогрессирующее или фульминантное течение. Важным прогностическим фактором является наличие антител к аминоксилсинтетазам транспортной РНК (тРНК), чаще всего (антител к гистидил-тРНК-синтетазе (анти-Jo-1)). Тестирование анти-Jo-1 помогает в диагностике ПМ/ДМ с антисинтетазным синдромом, который характеризуется острым началом миозита, ИПЛ, лихорадкой, артритом, феноменом Рейно и изменением кожи кистей по типу «рука механика». Реже у больных ПМ/ДМ встречаются облитерирующий бронхиолит с организующей пневмонией и диффузное поражение альвеол [1–3, 9–11].

Болезнь Шегрена

Болезнь Шегрена (БШ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризуется поражением секретирующих эпителиальных желез, с вовлечением преимущественно слюнных и слезных желез (ксеростомия, ксерофтальмия).

Поражение экзокринных желез верхних дыхательных путей часто приводит к сухости носовых ходов и бронхов. Наиболее распространенным проявлением ПЛ, связанным с БШ, является лимфоцитарный пневмонит, поражающий нижние доли. У пациентов с БШ может развиваться плеврит (с или без

выпота), ИПЛ с очагами лимфоидной инфильтрации. При развитии неходжкинских лимфом метастатические поражения легких встречаются часто, реже наблюдают формирование MALT-ткани (mucosal-associated lymphoid tissue) с развитием первичной MALT-лимфомы [1–3, 12, 13].

Смешанное заболевание соединительной ткани

Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) (СЗСТ) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием отдельных признаков СКВ, ССД, РА, ПМ/ДМ в сочетании с высоким титром антител к экстрагируемому ядерному антигену — U1-RNP.

ИПЛ и ЛГ довольно часто встречаются у больных с СЗСТ, при этом нередко имеют субклиническое течение. Обследование пациентов с СЗСТ показало повышение уровня иммунных комплексов (ИК) и увеличение потребления комплемента. ИК-опосредованное повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны и легочной ткани может играть важную роль в патогенезе ИПЛ при СЗСТ. При исследовании показателей функции внешнего дыхания больные с СЗСТ демонстрируют снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) и рестриктивный тип нарушения вентиляции. Прогноз ИПЛ у пациентов с СЗСТ более благоприятный, чем при РА и ССД. ЛГ является основной причиной смерти больных с СЗСТ [1–3, 14, 15].

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — системный некротический васкулит мелких вен и артерий с образованием гранул в сосудистых стенках и окружающих тканях дыхательных путей, почек и других органов.

ПЛ развивается у большинства пациентов с ГВ. Клинические проявления ПЛ при ГВ разнообразны, начиная от бессимптомных узелков в легких и кончая фульминантным альвеолярным кровотечением. ГВ может сопровождаться образованием опухолевидных инфильтратов с неровными краями, которые могут распадаться и образовывать полости. Плеврит, легочное кровотечение и увеличение лимфатических узлов средостения встречаются редко. Поражение трахеальных или бронхиальных стенок обычно проявляется гранулематозным утолщением

слизистой оболочки или подслизистого слоя, при этом возникает обструктивный тип нарушения вентиляции легких. Частое осложнение — коллапс бронхов и постобструктивная пневмония. Инфильтраты, которые могут увеличиваться и уменьшаться, первоначально часто неправильно диагностируются как пневмония. Примерно в 20% случаев развивается прогрессирующая легочная недостаточность, связанная с ЛФ, пневмонией или пневмонитом, индуцированным циклофосфамидом. ДСЛ, как правило, уменьшена, но при развитии диффузных альвеолярных геморрагий наблюдают ее рост. Описаны случаи развития бронхоплевральных свищей [1–3].

Синдром Чарджа–Стросса

Синдром Чарджа–Стросса (СЧС) — эозинофильное, гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды, часто сочетающийся с астмой и эозинофилией.

Легкие — это наиболее поражаемый орган при данном синдроме; более 90%

пациентов с синдромом СЧС в анамнезе имеют астму. При рентгенологическом исследовании легких выявляются очаги консолидации, распределяющиеся по периферии, которые часто бывают преходящими. Могут появляться узелки, при распаде не образующие полости. Другие менее распространенные проявления ПЛ включают утолщение междольковой перегородки и утолщение бронхиальной стенки. Плевральные выпоты образуются редко.

Существуют три фазы развития СЧС: продромальная фаза, которая характеризуется наличием аллергических заболеваний (как правило, астма или аллергический ринит), может продолжаться от нескольких месяцев до многих лет; эозинофилия/фаза инфильтрации тканей, в которой может наблюдаться удивительно высокая периферическая эозинофилия, а также инфильтрация эозинофилами тканей легких, желудочно-кишечного тракта и других органов; васкулитная фаза, в которой некротический васкулит поражает широкий спектр органов — сердце, легкие, периферические нервы и кожу.

Диагноз приходится верифицировать с другими васкулитами, в первую очередь ГВ [1–3].

Синдром Гудпасчера

Синдром Гудпасчера (СГ) (геморрагический легочно-почечный синдром) — прогрессирующее аутоиммунное заболевание легких и почек, характеризующееся образованием антител к базальным мембранам капилляров клубочков почек и альвеол и проявляющееся сочетанием легочных и почечных геморрагий.

Патоморфологически в легких наблюдается картина венулита, артериолита, капиллярита с выраженными явлениями деструкции и пролиферации; поражение капилляров наблюдается преимущественно в междольковых перегородках, развивается альвеолит с геморрагическим экссудатом в альвеолах.

В большинстве случаев ПЛ и почек происходит одновременно. Клинические проявления ПЛ включают в себя кашель, одышку и кровохарканье, которое может появляться на несколько месяцев раньше признаков поражения почек. В развитии



ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны — Юбилейной Объединенной Двадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 6 по 8 октября 2014 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

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

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели пройдут как традиционные мероприятия, так и специальные, приуроченные к Юбилею. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение клинических рекомендаций; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в двух корпусах академии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделью **с 3 по 5 октября 2014 года** будет проведена 82 Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

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

Телефоны +7 926 213-25-52

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

www.gastro.ru
www.liver.ru

альвеолита при СГ огромное значение имеет активация альвеолярных макрофагов. В активированном состоянии они выделяют около 40 цитокинов. Цитокины I группы (хемотаксины, лейкотриены, интерлейкин-8) усиливают поступление полиморфноядерных лейкоцитов в легкие. Цитокины II группы (факторы роста — тромбоцитарный, макрофагальный) способствуют перемещению в легкие фибробластов. Альвеолярные макрофаги продуцируют также активные формы кислорода, протеазы, повреждающие легочную ткань.

Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) не является диагностическим при СГ, но может использоваться для подтверждения наличия диффузной альвеолярной геморрагии у пациентов с гломерулонефритом и легочными инфильтратами, но без кровохарканья. ЖБАЛ, которая остается геморрагической после многократных промываний, позволяет подтвердить диффузный геморрагический синдром, особенно при сопутствующем снижении гематокрита.

Гистологическое и иммунологическое исследование биоптатов легочной ткани при СГ характеризуется признаками геморрагического альвеолита, гемосидероза и интерстициального фиброза, а также линейных отложений иммуноглобулина G (IgG) и C3-компонента комплемента на базальных мембранах легочных альвеол.

Рентгено-компьютерное исследование легких при СГ демонстрирует наличие легочных инфильтратов в прикорневой области с распространением на нижние и средние отделы легких. Исследование легочных тестов выявляет рестриктивный тип нарушения вентиляции легких (снижение жизненной емкости легких — ЖЕЛ), но по мере прогрессирования заболевания присоединяются obstructивные изменения (снижение объема форсированного выдоха за 1 сек — ОФВ₁, индекса Тиффно) [1–3].

Болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит)

Болезнь Бехтерева (ББ, анкилозирующий спондилит, АС) — хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением суставов позвоночника, околопозвоночных тканей и крестцово-подвздошных сочленений

с анкилозированием межпозвоночных суставов и развитием кальцификации спинальных связок.

ПЛ у больных АС встречается в 50–85% случаев и обусловлено анкилозирующим процессом в грудном отделе позвоночника, снижением дыхательной экскурсий грудной клетки, утомлением и слабостью дыхательных мышц. У больных АС чаще всего развивается эмфизема легких, затем ИПЛ, хроническая obstructивная болезнь легких (ХОБЛ), апикальный фиброз, бронхоэктазия и поражение плевры. Апикальный пневмофиброз, который встречается нечасто (3–4%), требует проведения дифференциальной диагностики с туберкулезными изменениями. Фиброз верхней доли легкого обычно протекает бессимптомно, но может вызывать кашель, отделение мокроты и одышку.

При АС чаще встречается рестриктивный тип нарушения вентиляции легких. У больных АС с хронической obstructивной болезнью легких (ХОБЛ) исследование ФВД демонстрирует obstructивные вентиляционные изменения [1, 16, 17].

Заключение

Таким образом, при САЗ могут наблюдаться различные типы легочной патологии. Развитие ПЛ обусловлено особенностями патофизиологических характеристик основного заболевания. Основные легочные проявления САЗ включают заболевания плевры, ИПЛ, поражение бронхиального дерева. При РА и СКВ чаще, чем при других САЗ, встречается поражение плевры. ИПЛ в настоящее время все больше признается как самое частое и серьезное проявление САЗ. ПЛ у больных с САЗ оказывает существенное негативное воздействие на качество жизни (КЖ): у больных снижаются показатели КЖ, характеризующие физический, психоэмоциональный статус и социальную активность.

ПЛ при САЗ имеет большое значение в формировании облика заболевания, при этом во многом определяет его тяжесть и прогноз. Наряду с базисной терапией САЗ, ПЛ необходимо рассматривать как важную мишень для терапевтического воздействия. ■

Литература

1. Ревматология, национальное руководство. Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Castellino F. V., Varga J. Interstitial lung disease in

connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management // *Arthritis Research & Therapy*. 2010; 12: 213.

3. Bouros D., Pneumatikos I., Tzouveleakis A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders // *Respiration*. 2008; 75: 361–371.
4. Kriegel M. A., Van Beek C., Mostaghimi A. et al. Sterile empyematous pleural effusion in a patient with systemic lupus erythematosus: a diagnostic challenge // *Lupus*. 2009; 18: 581–585.
5. Pego-Reigosa J. M., Medeiros D. A., Osenberg D. A. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23: 460–480.
6. Varda J., Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder // *J Clin Invest*. 2007; 117: 557–567.
7. Yanaba K., Hasegawa M., Takehara K. et al. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis // *J Rheumatol*. 2004; 31: 1112–1120.
8. McNearney T. A., Revelle J. D., Fischbach M. et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors // *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 318–326.
9. Tillie-Leblond I., Wislez M., Valeyre D. et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset // *Thorax*. 2008; 63: 53–59.
10. Chen I. J., Jan Wu Y. J., Lin C. W. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis // *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 639–646.
11. Fujisawa T., Suda T., Nakamura Y. et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis // *J Rheumatol*. 2005; 32: 58–64.
12. Ito I., Nagai S., Kitaichi M. et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 632–638.
13. Parambil J. G., Myers J. L., Lindell R. M. et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome // *Chest*. 2006; 130: 1489–1495.
14. Bodolay E., Szekanecz Z., Devenyi K. et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD) // *Rheumatol*. 2005; 44: 656–661.
15. Kinder B. W., Shariat C., Collard H. R. et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function // *Lung*. 2010; 188: 143–149.
16. Quismorio F. P. Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis // *Curr Opin Pulm Med*. 2006; 12: 342–345.
17. Lee C. C., Lee S. H., Chang I. J. et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosis spondylitis // *Rheumatol*. 2005; 44: 1538–1541.

Действие с отложенным эффектом

М. М. Белкин

Были времена, когда человек в тридцать лет считался пожилым, а доживший до сорока и вовсе дряхлым стариком, сегодня в любом возрасте можно сказать — жизнь только начинается. Технологии и развитые социальные институты позволяют человеку найти себе применение и чувствовать вполне комфортно и в 60, и в 80, а достижения медицины неуклонно увеличивают среднюю продолжительность жизни жителя планеты Земля. К сожалению, далеко не все пожилые люди могут похвастаться отменным здоровьем, с возрастом бремя болезней, как правило, лишь увеличивается. А многие старики помимо здоровья лишаются и привычного круга общения, попадая в дома престарелых. Вот почему проблемы жизни людей пожилого возраста активно обсуждаются сегодня общественностью и экспертами, и каждый, кто осознает меру своей ответственности перед старшим поколением, предлагает свои варианты их решения.

Размышляя о проблемах старения в своей статье, опубликованной на сайте BBC в начале года, профессор Кембриджского университета Мэри Берд (Mary Beard) пишет: «Большинство из нас не слишком беспокоится о процессе старения и симптомах его проявления (деформация ногтей, хруст в суставах или — как я недавно обнаружила — неприятный факт, что не могу прыгнуть вниз на четыре фута). То, что действительно беспокоит, — это возможность инвалидизации, деменции, недержания мочи, унижения на фоне полной зависимости от окружающих». 59-летняя ученый говорит с позиции обывателя и обращает внимание на очевидные, казалось бы, вещи: с одной стороны, сегодня пожилые люди по своему физическому состоянию часто соответствуют более молодому возрасту, с другой стороны, репортажи о людях, живущих в домах престарелых, иногда в ненадлежащих условиях, вызывают мысли о том, нужно ли доживать до таких лет, чтобы пребывать в столь жалком состоянии. И ведь людей, сталкивающихся со связанными со старением организма проблемами, становится все больше.

По данным международного рейтинга Global AgeWatch Index-2013, доля людей старше 60 лет в мире сегодня составляет 11%, хоть и значительно отличается от страны к стране — от 2% в ОАЭ до 30% в Японии. По прогнозам, к 2030 году в мире она увеличится до 16%, а к 2050-му может в ряде стран составить и 30%. В России, по данным Росстата, уже в 2012 году доля лиц старше 60 лет составляла 20%. И далеко не все из них находясь в кругу семьи, имеют возможность полноценного общения и реализации своего потенциала. По экспертным оценкам порядка 300 000 пожилых людей проживают в нашей стране в домах престарелых, только в Москве таких 16 000, и далеко не всем из них предоставлен надлежащий уровень комфорта и внимания со стороны персонала. Причем это проблема не только нашей страны. «Дома престарелых, даже лучшие из них, не лучшее место для жизни. С ситуацией в домах престарелых прекрасно знаком Джон, которому за 80 и который делает все возмож-

ное для того, чтобы жить дома. Раньше Джон сам работал в домах престарелых, а потом ему пришлось поместить в одно из таких заведений свою мать, — пишет в своей книге «Жизнь соло» американский социолог Эрик Кляйненберг и чуть дальше формулирует еще одну проблему. — Для Эдит самым страшным в переезде в дом престарелых является даже не уровень ухода и сервиса, а то, что она перестанет общаться с семьей и друзьями».

Именно радикальная смена обстановки и отсутствие возможности полноценной коммуникации с окружающими оказывают серьезное психологическое воздействие на пожилого человека при таком развитии ситуации. Помочь хоть в какой-то степени решить проблемы ухода за пожилыми людьми, создать им комфортные условия проживания в домах престарелых пытаются благотворительные организации. Одна из программ, реализуемых в этой сфере, — «Новая жизнь». Идея предельно проста. Фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер» направляет на счет Некоммерческого партнерства «Жизнь будущих поколений» по 3 рубля с каждой проданной упаковки двух наименований препаратов из своего портфеля. Врачам кардиологам и неврологам они прекрасно известны, один используется для снижения кровяного давления, другой способствует нормализации мозгового кровообращения. Каждый раз, назначая по показаниям одно из этих лекарств своему пациенту, врач не только помогает ему справиться с заболеванием, но и опосредованно пополняет фонд, деньги из которого идут в дома престарелых на реализацию развлекательных и обучающих программ для пожилых людей. Адресаты помощи в рамках программы находятся в 14 городах по всей России. В их числе Москва, Санкт-Петербург, Самара, Нижний Новгород, Казань, Волгоград и многие другие. Ознакомиться с полным списком адресной программы и узнать все подробности о механизме ее проведения можно на сайте: www.new-life.pro.

Программа реализуется компанией с апреля этого года. За это время собираются средства, направленные на то, чтобы большое число пожилых людей, лишенных возможности полноценного общения в кругу семьи, смогли пережить много положительных эмоций, почувствовать внимание и заботу, понять, что есть люди, которым не безразлична их судьба. До ноября 2014 года к программе может присоединиться любой желающий врач или аптечный работник. Надо лишь пройти регистрацию на сайте.

Назначая в качестве лечения один из препаратов, участвующих в программе, можно быть уверенным, что жизнь пожилых людей в российских домах престарелых становится немного лучше. «У старости есть 2 «лица», состояния. Первое — относительного здоровья и относительного благополучия. Другое — долгая и ужасная старость», — заключает свои рассуждения профессор Мэри Берд. Можно быть уверенным почти наверняка, что мало кто захочет увидеть второе лицо старости. И хорошо, что сегодня есть возможность менять ситуацию, делая старость более привлекательной, а жизнь пожилых людей комфортной и достойной. ■

Артериальная гипертензия у детей и подростков с эндокринной патологией

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

М. Д. Утев

А. И. Морозкина

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

Резюме. В статье рассмотрены принципы регуляции артериального давления. Представлены эндокринные заболевания и синдромы у детей и подростков, сопровождающиеся артериальной гипертензией. Приведены механизмы развития и особенности течения артериальной гипертензии при данных заболеваниях, диагностика и лечение.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндокринные заболевания, дети.

Abstract. This article describes the principles of regulation of blood pressure. Presented endocrine diseases and syndromes in children and adolescents, accompanied by hypertension. Given the mechanisms of development and characteristics of hypertension in these diseases, diagnosis and treatment.

Keywords: hypertension, endocrine diseases, children.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 6, 2014 г.

Феохромоцитома

Феохромоцитома — опухоль хромафинной ткани, синтезирующая в избытке катехоламины, надпочечниковой или норадреналиновой локализации. Частота встречаемости 2:1 000 000 населения. На долю детей и подростков приходится 10% заболевания. В детском возрасте феохромоцитома чаще встречается у мальчиков. В 70% случаев у детей феохромоцитома располагается в мозговом веществе надпочечников, и чаще, чем у взрослых, обнаруживаются множественные опухоли. Феохромобластомы (злокачественные) также чаще встречаются в детском возрасте.

Феохромоцитома относится к неопластическим заболеваниям. В ее этиологии играют роль мутагенные факторы. Около 90% феохромоцитом относятся к спорадическим опухолям. В остальных случаях они являются семейным аутосомным заболеванием, вызванным нарушением пролиферации и дифференцировки нервного гребня. Опухоли симпатического происхождения, параганглиомы, продуцирующие катехоламины, чаще локализуются выше диафрагмы.

Феохромоцитомы и параганглиомы могут быть одним из компонентов различных синдромов: синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) — синдром Сиппла или МЭН типа 2А (рак щитовидной железы, аденома паращитовидных желез); синдром МЭН типа 3 (рак щитовидной железы, нейромы слизистых, ганглионевромы желудочно-кишечного тракта, марфаноподобная внешность); синдром Хиппеля—Линдау, характеризующийся гемангиобластомой центральной нервной системы, ангионевромой сетчатки, карциномой почки, кистами или опухолями в поджелудочной железе и тестикулах; болезнь Реклингхаузена — сочетание нейрофиброматоза, феохромоцитомы и соматостатин-содержащей опухоли двенадцатиперстной кишки. Большинство феохромоцитом секретируют норадреналин. Опухоли, продуцирующие

адреналин, обычно имеют внутринадпочечниковую локализацию.

Симптомы заболевания вызваны избыточной продукцией феохромоцитомой надпочечников адреналина и норадреналина. Эти опухоли способны секретировать дофамин, серотонин, АКТГ, соматостатин и др. гормоны. Многообразие эффектов этих гормонов определяют пеструю картину заболевания. Основными признаками болезни являются АГ, нервно-психические кризы, нарушение углеводного обмена.

АГ при феохромоцитоме выявляется у подавляющего числа больных. В 50–60% случаев она протекает в виде гипертонических кризов. В период пароксизма резко нарастает АД, затем снижается до нормальных показателей. В половине случаев встречается стабильно высокая АГ, прерывающаяся кризом. Феохромоцитома может протекать без кризов со стабильно высоким давлением.

При гиперсекреции адреналина преобладают вегетообменные нарушения, а при гиперсекреции норадреналина преимущественно артериальная гипертензия. Последняя связана как с повышением ОПСС, так и с усилением деятельности сердца.

Частота катехоламиновых приступов может варьировать от нескольких приступов в месяц до нескольких десятков раз в сутки. Кризы провоцируются эмоциональным напряжением, переохлаждением, пальпацией опухоли, приемом лекарств. При локализации опухоли в стенке мочевого пузыря кризы могут возникать при мочеиспускании.

Помимо повышения АД криз при феохромоцитоме сопровождается головной болью, сердцебиением, потливостью, бледностью кожных покровов, повышением температуры, беспокойством, чувством страха. Иногда развиваются психические нарушения в виде тревожного состояния, слуховых и зрительных галлюцинаций, дезориентации. При тяжелых и длительных приступах могут быть тошнота, рвота, боли в животе и груди. Все признаки криза появляются внезапно и также внезапно самостоятельно проходят. Давление

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

падает, пульс урывается, выделяется большое количество мочи [11].

При стойкой гипертензии кризы выявляются в 10–20% случаев. Больные жалуются на головную боль, которая носит пульсирующий характер, локализуется в затылочной и лобной области. С такой же частотой встречается нормотензивная форма феохромоцитомы (дофамин-секретирующая опухоль). При преимущественной секреции адреналина гипертензия может сменяться периодами гипотонии (в результате гиперактивации β -адренорецепторов и вазодилатации). В этих случаях АД нестабильно и характерна ортостатическая гипотензия.

Избыток секреции адреналина может вызывать преходящую гипергликемию, увеличение липолиза, лейкоцитоз. Снижение толерантности к углеводам может сохраняться и в межприступный период.

Специфическая диагностика феохромоцитомы основана на определении уровня катехоламинов в плазме крови и моче — метанефринов и норметанефринов (промежуточные продукты метаболизма адреналина и норадреналина). Даже при невысоком или нормальном уровне катехоламинов уровень свободных метанефринов в плазме при феохромоцитоме всегда повышен, что является главным дифференциально-диагностическим симптомом. Широко используется определение ванилилминдальной кислоты в моче. Для визуализации опухоли применяется УЗИ, КТ или МРТ, сканирование с ^{131}I .

Феохромоцитома подлежит хирургическому лечению, при этом ведущим методом является эндоскопическая адреналэктомия. Консервативное лечение выступает в роли предоперационной подготовки с целью стабилизировать состояние больного и увеличить функциональные резервы органов-мишеней.

Наиболее эффективными средствами для предоперационной адренэргической блокады являются α_1 -адреноблокаторы, например препарат доксазозин. Помимо гипотензивного действия данных препаратов, связанного с расслаблением резистивных сосудов, наблюдается снижение липопротеинов низкой плотности и снижение агрегационной способности тромбоцитов.

При возникновении тахикардии или нарушении ритма сердца применяют β -адреноблокаторы, при этом предпочтительно использовать селективные β_1 -адреноблокаторы. Применение β -блокаторов целесообразно лишь после достижения α -адреноблокирующего эффекта, т. к. в противном случае возможно парадоксальное повышение давления вследствие устранения дилатирующего эффекта адреналина, реализующегося через β_2 -адренорецепторы. За день до плановой операции адреноблокаторы отменяют [13].

Гипертензии глюкокортикоидного генеза

Синдром гиперкортицизма

Синдром гиперкортицизма развивается при болезни и синдроме Иценко–Кушинга, эктопической гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ), при длительном лечении глюкокортикоидами.

АКТГ-зависимый гиперкортицизм — болезнь Иценко–Кушинга, или вторичный гиперкортицизм, возникает при избыточном синтезе АКТГ в аденогипофизе (макро- и микроаденомы гипофиза, гиперплазия кортикотропных клеток). Предположительно в небольшом количестве случаев гиперплазия и опухолевая трансформация могут быть связаны с гиперпродукцией кортиколиберина в гипоталамусе.

Синдром Иценко–Кушинга, или первичный гиперкортицизм, обусловлен нерегулируемой секрецией кортизола в коре надпочечников (при макро- и микронодулярной гиперплазии, при аденомах и аденокарциномах коры надпочечников), уровень АКТГ при этом понижен (АКТГ-независимый гиперкортицизм). Мелкоузловая гиперплазия коры надпочечников предположительно вызвана действием адренокортикостимулирующих антител, а крупноузловая гиперплазия связана с необычным АКТГ-подобным реагированием аномальной интерренальной ткани на желудочный ингибирующий полипептид (ЖИП).

Синдром эктопической гиперпродукции АКТГ (у детей встречается редко) развивается при синтезе АКТГ не гипофизарными злокачественными новообразованиями. Ятрогенный гиперкортицизм — результат длительной терапии глюкокортикоидами, является экзогенным, составляет 60–80% случаев гиперкортицизма. Среди эндогенных форм у детей преобладает первичный гиперкортицизм, хотя может встречаться и вторичный. У подростков преобладает гипофизарная форма, но не так резко, как у взрослых; также большая доля случаев первичного гиперкортицизма связана с микронодулярной гиперплазией коры надпочечников.

Один из постоянных признаков гиперкортицизма — артериальная гипертензия. Патогенетические механизмы АГ до конца не выяснены. При эндогенном гиперкортицизме АГ развивается в 2–6 раз чаще, чем при ятрогенном.

Важным патогенетическим звеном формирования АГ является значительное увеличение синтеза кортизола. Последний способствует усиленному образованию ангиотензиногена в печени. Глюкокортикоиды, хотя и в меньшей степени, чем минералкортикоиды, способствуют задержке натрия и воды.

Глюкокортикоиды в высоких концентрациях способствуют активации симпатической нервной системы, повышают чувствительность адренэргических рецепторов, заложенных в сосудистой стенке к катехоламинам и ангиотензину II, усиливая сосудистый тонус.

При гиперкортицизме увеличивается вязкость крови, вызываемая эритроцитозом, что усиливает периферическое сопротивление. Гиперкортицизм снижает продукцию депрессорных факторов — простагландинов E_2 , активность калликреин-кининовой системы, тормозит синтез NO, которые обладают антигипертензивным эффектом.

Артериальная гипертензия бывает значительной и может приводить к сердечной недостаточности, нарушению мозгового кровообращения, повышению внутриглазного давления. Высокое АД может сохраняться даже после излечения основного заболевания [6].

Первыми признаками заболевания являются артериальная гипертензия и непропорциональное ожирение — преимущественно туловища и лица. Другие симптомы развиваются в течение месяцев и лет. При раннем проявлении заболевания может отмечаться задержка роста, со временем развивается симптоматический стероидный сахарный диабет. Кожные покровы сухие, атрофичные, с наличием стрий на животе, груди, внутренней поверхности бедер. При избытке андрогенов, что чаще наблюдается при карциноме надпочечников, появляются акне, повышенная сальность кожи, преждевременное оволосение лобка. У девушек это сопровождается аменореей, гирсутизмом, гипотрофией молочных желез. Напротив, у юношей, вследствие неполноценности надпочечниковых андрогенов, пропадает нужда в бритье, появляется гинекомастия, гипогонадизм, исчезают поллюции, ослабляется эрекция. Характерна слабость, гипотрофия мышц

живота и конечностей, остеопороз. Возможны психические нарушения в виде депрессивных состояний, эмоциональной лабильности, обидчивости, эгоцентричности, реже возбудимости, в тяжелых случаях — глюкокортикоидные психозы. Наблюдается склонность к инфекциям — пиодермии, пневмонии, к гипокалиемическому алкалозу.

Для подтверждения гиперкортизолемии проводят короткую и длинную пробу с дексаметазоном, исследуют суточный ритм кортизола, уровень АКТГ в плазме, стимуляционные пробы с кортиколиберином. Для установления локализации патогенетического процесса проводят КТ, МРТ турецкого седла, а также обоих надпочечников [11].

Семейная резистентность к глюкокортикоидам

Эта группа редких наследственных аутосомно-доминантных заболеваний, характеризующихся сходной клинической картиной, гиперкортизолемией с нормальным ритмом секреции кортизола и отсутствием проявлений синдрома Кушинга. Ген рецепторов глюкокортикоидов локализуется на 5-й хромосоме. При данном заболевании возможны различные нарушения функции этих рецепторов в виде снижения их количества, аффинности, термоллабильности и/или нарушения взаимодействия с ДНК. Резистентность рецепторов к кортизолу приводит к нарушению контроля синтеза глюкокортикоидных гормонов по принципу обратной связи. Синтез АКТГ увеличивается, что приводит к избыточной продукции глюкокортикоидов, надпочечниковых андрогенов (дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), андростендион) и минералкортикоидов (дезоксикортикостерон — ДОК). Высокий уровень кортизола, оказывающий стимулирующее действие на минералкортикоидный рецептор и высокий уровень минералкортикоидов, приводит к развитию артериальной гипертензии, гипокалиемии и метаболическому алкалозу.

Несмотря на высокий уровень кортизола, синдром Кушинга не развивается. Артериальная гипертензия, гипокалиемия и метаболический алкалоз — признаки не постоянные. В ряде случаев эти симптомы отсутствуют, так как происходит компенсаторное подавление синтеза минералкортикоидов при увеличении объема плазмы. В связи с гиперпродукцией надпочечниковых андрогенов у девушек появляются акне, гирсутизм, нарушение менструальной функции и бесплодие, у юношей — нарушение сперматогенеза и бесплодие. При раннем развитии заболевания возможно преждевременное изosexуальное половое созревание. Однако у большей части пациентов нет клинических проявлений и выявляются лишь гормональные изменения. Характер клинических проявлений обусловлен, по-видимому, различной степенью дисфункции рецепторов и индивидуальной чувствительностью к гормонам.

Диагностика основывается на высоких показателях кортизола и дезоксикортикостерона (при нормальном уровне альдостерона) или андрогенов. Гиперкортизолемию выявляют у родственников [14].

Гипертензии минералокортикоидного генеза

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)

Гипертоническая форма ВГКН встречается при дефиците 11 β -гидроксилазы, которая является следствием мутации CYP11B1-гена. Встречается с частотой 1:100 000 новорожденных. Среди причин ВГКН она составляет 11% [12].

11 β -гидроксилаза это митохондриальный фермент, превращающий 11-дезоксикортизол в кортизол и 11-дезоксикортикостерон (11-ДОК) в кортикостерон. Его недостаточ-

ность ведет к снижению концентрации указанных гормонов в крови. Снижение уровня кортизола приводит к активизации синтеза АКТГ, под действием которого происходит чрезмерная стимуляция коры надпочечников, их внутриутробная гиперплазия. В результате происходит изменение синтеза стероидных гормонов в сторону гормонов, синтезирующихся без участия 11 β -гидроксилазы: 11-дезоксикортикостерон, дегидроэпиандростерон, андростендион. 11-дезоксикортикостерон и его метаболиты обладают минералкортикоидной активностью. Его повышение вызывает задержку натрия, воды в организме. Усиливает задержку натрия 18-гидроксилированный метаболит 11-дезоксикортикостерона. При этом активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы снижается по типу обратной связи. Гипернатриемия, гиперволемика приводят к повышению АД. Однако артериальная гипертензия редко выявляется до 3–4 лет в связи с редким измерением этого показателя. При наличии стойкого повышения АД у больных развиваются признаки, характерные для гипертонической болезни с поражением органов-мишеней: расширение границ сердца, изменение сосудов глазного дна, поражение почек. Повышение АД не всегда соответствует уровню увеличения 11-ДОК. В некоторых случаях АД у этих больных выявляется в старшем или подростковом возрасте (неклассическая форма). В этих случаях дефект гена CYP11B1 негрубый [11].

Недостаточность 11 β -гидроксилазы приводит к выраженной гиперандрогении, формирующейся еще внутриутробно. К моменту рождения наружные гениталии девочек имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, половые губы могут напоминать мошонку. У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может быть умеренно увеличен половой член. После рождения быстро прогрессирует преждевременное половое и физическое развитие.

Диагноз устанавливают с помощью измерения базального и стимулированного АКТГ уровня 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона и андрогенов. При 11 β -гидроксилазной недостаточности уровень 11-дезоксикортизола повышен в 10–40 раз, а базальный уровень 11-дезоксикортикостерона повышен в 10–15 раз. Для подтверждения диагноза определяют уровень тетрагидро-11-дезоксикортизола, тетрагидро-11-дезоксикортикостерона (основные метаболиты 11-ДОК). Уровень альдостерона и активность ренина плазмы часто снижены, может наблюдаться гипокалиемия. Обязательна визуализация надпочечников УЗИ, КТ, МРТ, с помощью которой выявляют их гиперплазию.

Основным методом терапии 11 β -гидроксилазного дефицита является назначение глюкокортикоидов, которые подавляют выработку АКТГ. Адекватно подобранная доза глюкокортикоидных препаратов нормализует АД и обеспечивает правильный темп роста и костного созревания [15].

Синдром первичного гиперальдостеронизма

Первичный гиперальдостеронизм — избыточный синтез альдостерона корой надпочечников — встречается в 8–12% случаев артериальной гипертензии у детей и подростков и может быть обусловлен альдостеромой (синдром Конна), двусторонней диффузной узелковой гиперплазией коры надпочечников (идиопатический гиперальдостеронизм), а также раком надпочечников. Синдром Конна у детей встречается редко, примерно у 1% детей с артериальной гипертензией. Альдостерома обычно одиночное образование (до 4 см в диаметре), в левом надпочечнике встречается в 2–3 раза чаще, чем в правом. Множественные опухоли обнаруживаются

лишь в 10% случаев синдрома Конна. Наиболее часто причиной первичного гиперальдостеронизма является гиперплазия коры надпочечников, рак надпочечников встречается редко.

Основным и постоянным симптомом первичного гиперальдостеронизма является стойкая артериальная гипертензия. В большей степени повышается ДАД. Гипертензия чаще умеренная, переносится удовлетворительно. Кризы наблюдаются не часто. Для альдостеромы характерно доброкачественное течение болезни, а для гиперплазии клубочковой зоны надпочечников — злокачественное. АГ резистентна к медикаментозной терапии.

Развитие АГ объясняется интенсивной реабсорбцией натрия в почечных канальцах при избытке альдостерона в крови. Это в свою очередь ведет к увеличению ОЦК, возрастанию чувствительности сосудистой стенки к прессорным факторам. Характерной особенностью гиперальдостеронизма при альдостероме и гиперплазии коры надпочечников является низкая активность ренина в плазме крови.

У подавляющего числа больных первичный гиперальдостеронизм сопровождается гипокалиемией, а при усиленной экскреции водорода и метаболическим алкалозом. Ионы калия в клетке замещаются ионами водорода из внеклеточной жидкости, что сопровождается стимуляцией выведения хлора с мочой и обуславливает развитие гипохлоремического алкалоза. Стойкая гипокалиемия приводит к нарушению функции канальцев почек, что проявляется полиурией, гипостенурией, полидипсией. Также вследствие гипокалиемии снижается чувствительность к АДГ, что усугубляет указанные симптомы. Однако при длительной гипертензии начинает действовать механизм прессорного натрийуреза. Этот механизм заключается в усилении секреции ПНУП, который снижает влияние альдостерона на собирательные трубочки почек. Увеличивается выделение натрия и воды, что объясняет отсутствие отеков (феномен ускользания). Однако ПНУП не влияет на действие альдостерона в дистальных канальцах почек, поэтому экскреция калия и водорода продолжается. Отеки могут присоединиться при осложнении заболевания сердечной или почечной недостаточностью, что у детей наблюдается крайне редко.

Наиболее частые жалобы больных с гиперальдостеронизмом — на мышечную слабость, парестезии, боли в мышцах, кистях рук, судороги, особенно в ночные часы. Эти симптомы, связанные с гипокалиемией, проявляются в виде кризов, длящихся от нескольких часов до нескольких дней, возникающих спонтанно или при физической нагрузке. Нет параллелизма между уровнем гипокалиемии и клиническими симптомами. Несмотря на гипокалиемическую нефропатию и сниженную чувствительность эпителия почечных канальцев к АДГ плотность мочи выше, чем при сахарном диабете.

У части больных заболевание сопровождается нарушением толерантности к глюкозе, что сочетается со снижением уровня инсулина в крови. Наличие алкалоза может вызывать снижение ионизированного кальция с клиникой приступа периферических судорог (особенно у девушек).

Биохимическими критериями диагноза являются гипокалиемия в сочетании с гиперкалиурией, повышение альдостерона и низкие показатели ренина в крови. ЭКГ-диагностика с признаками внутриклеточной гипокалиемии. Для дифференциальной диагностики заболевания применяют специальные пробы. Для выявления альдостеромы используют УЗИ, КТ, МРТ-диагностику. Лечение больных с синдромом Конна — хирургическое [6, 11].

Семейный гиперальдостеронизм I типа (дексаметазоновая форма альдостеронизма)

Данное заболевание является редкой наследственной формой первичного гиперальдостеронизма с аутосомно-доминантным типом наследования, причина которого — образование химерного гена CYP11B1/CYP11B2. Получившийся химерный белок имеет 18-гидроксилазную активность, но при этом синтезируется под контролем АКТГ. Этот ген образует большое количество 18-оксикортизола и 18-гидрокортизола во всех слоях коры надпочечников, таким образом, происходит эктопический синтез альдостерона. Часто при этом наблюдается гиперплазия коры надпочечников [16].

Уровень альдостерона может быть повышенным или нормальным, но всегда резко усилен синтез его предшественников: 18-оксикортизола и 18-гидрокортизола. Клинические проявления сходны с первичным гиперальдостеронизмом. Характерно раннее начало артериальной гипертензии, в среднем с 13 лет. Гипертензия умеренная или тяжелая, режелегкая или вовсе отсутствует, что связано с наследственными факторами регуляции давления, также с гетерогенностью химерного гена (разное положение точки перекреста). Гипокалиемия выражена не всегда и может проявиться лишь при начале лечения артериальной гипертензии диуретиками. Такая гипертензия резистентна к антигипертензивной терапии. Для этой формы гиперальдостеронизма характерна низкая активность ренина плазмы. Специфическими для данного заболевания являются: длинная проба с АКТГ и длинная проба с дексаметазоном. Окончательный диагноз устанавливается с помощью выявления химерного гена с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или Саузерн-блоттинга. Своевременное назначение глюкокортикоидов, снижающих содержание АКТГ, при ранней диагностике мутантного гена позволяет предотвратить развитие тяжелой формы АГ [11].

Синдром Лидлла

Синдром Лидлла (псевдоальдостеронизм I-го типа) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, развивается в результате нарушения нормального функционирования эпителиального натриевого канала. Развитие заболевания вызывается мутацией генов, которые контролируют резорбцию натрия совместно к Na^+/K^+ -АТФазой в почечных канальцах. При патологии генов, кодирующих субъединицы β , γ (SCNN1B и SCNN1D на 16 хромосоме) и возможно субъединицу α (ген SCNN1A), происходит нарушение деградации амилоидчувствительного эпителиального натриевого канала, следствием чего является увеличение реабсорбции натрия в воды. Это вызывает увеличение ОЦК, повышенную реабсорбцию натрия в почечных канальцах, алкалоз со сниженным содержанием калия, ренина и альдостерона в плазме.

Основные проявления синдрома Лидлла — раннее развитие артериальной гипертензии, гипокалиемия и алкалоз. Симптоматика сходна с гиперальдостеронизмом, однако уровни активности ренина плазмы и альдостерона понижены по механизму обратной связи.

Единственный эффективный способ лечения — применение препаратов, снижающих проницаемость клеточных мембран дистальных отделов почечных канальцев для ионов натрия (триамтерена или амилорида) [11, 17].

Синдром Гордона (псевдогипоальдостеронизм II типа)

Это редкое заболевание, наследуемое аутосомно-доминантно и проявляющееся избыточной активацией тиазид-чувствительного Na^+/Cl^- — котранспорте-

ра (NCCT), а также других ион-транспортующих каналов. Развитие заболевания связано с мутацией в одном из двух генов: PRKWNK1 (12p13) и PRKWNK4 (17p). Повышение активности канала приводит к задержке натрия, воды и как следствие к артериальной гипертензии, гиперкалиемии и ацидозу. При этом заболевании наблюдается снижение АРП и альдостерона в крови. Особенностью данного синдрома является повышенная чувствительность к тиазидным диуретикам (у пациента с гипертонической болезнью тиазиды снижают систолическое и диастолическое давление на 13 и 10 мм рт. ст. соответственно, а у больных псевдогиперальдостеронизмом II типа на 55 и 25 мм рт. ст. соответственно) [12, 17].

Синдром мнимого избытка

минералокортикоидов (недостаточность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы)

Существует врожденная и приобретенная форма данной патологии. Врожденная форма является аутосомно-рецессивным дефектом гена, локализованного в хромосоме 16q22, который кодирует фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы-2. Приобретенная форма связана с блокадой фермента глицирризиновой кислотой, содержащейся в карбеноксолоне (репарат, применяемый при асептических воспалениях слизистой рта) и лакрице (солодка). Альдостерон и кортизол имеют одинаковую активность по отношению к минералокортикоидному рецептору, находящемуся в дистальных канальцах почек. Однако в норме кортизол не оказывает действия на этот рецептор, так как рядом с ним находится фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа, который превращает кортизол в неактивный кортизон. При нарушении функции этого фермента кортизол начинает проявлять минералокортикоидную активность в организме, что приводит к возникновению симптомов, сходных с гиперальдостеронизмом. Вследствие замедления выведения кортизола из сыворотки крови, содержание АКТГ снижено, поэтому симптомов гиперкортицизма не наблюдается [12].

Заболевание обычно проявляется в детском возрасте в виде замедления роста и развития, тяжелой артериальной гипертензией, гипокалиемией, полиурией, полидипсией. Смертность при данной патологии высокая — до 19%, что является результатом злокачественного течения артериальной гипертензии, которая может привести к нарушению мозгового кровообращения или сердечной деятельности. Возможна острая гипокалиемия и в некоторых случаях — почечная недостаточность вследствие нефрокальциноза.

Диагностику проводят путем определения отношения кортизона к кортизолу в сыворотке крови или их метаболитов тетрагидрокортизона и тетрагидрокортизола в моче. Оба соотношения при данной патологии значительно снижены. Другой способ — инфузия 11-[^3H] кортизола с последующим определением $^3\text{H}_2\text{O}$ в моче. При синдроме мнимого избытка минералокортикоидов продукция $^3\text{H}_2\text{O}$ значительно ниже, чем в норме. Также выявляют наличие мутантного гена. Ограничение потребления поваренной соли и назначение блокаторов натриевых каналов дистальных отделов почек (триамтерена или амилорида) уменьшают гиперволемию и снижают артериальную гипертензию [11].

Синдром Геллера (мутация MR-рецепторов)

Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное мутацией в участке минералокортикоидного (MR) рецептора, связывающего стероиды. Рецептор становится постоянно активным с сохранением возможности дополнительной активации альдостероном. В резуль-

тате развивается артериальная гипертензия, начинающаяся до двадцатилетнего возраста. Минералокортикоидный рецептор приобретает способность активироваться под действием прогестерона (в норме прогестерон связывается с рецептором, но не активирует его). В результате это заболевание может проявиться резким повышением давления во время беременности, когда уровень прогестерона увеличивается в сотни раз. Также следует заметить, что при данной патологии блокатор минералокортикоидных рецепторов — спиронолактон, наоборот, стимулирует MR-рецепторы [17].

Итак, эндокринная система является важным звеном в системе регуляции артериальной гипертензии. Неконтролируемая избыточная продукция гормонов при эндокринной патологии может явиться причиной формирования вторичной гипертензии. Но даже умеренно высокие физиологические уровни гормонов сопряжены с повышенным риском развития артериальной гипертензии. Все больше информации накапливается о генетических нарушениях при некоторых вариантах тяжелых, трудно контролируемых эндокринных АГ, которые требуют генетических исследований, что может помочь с тактикой лечения таких больных. В целом эффективность контроля АД у больных с эндокринной патологией в значительной мере зависит от степени компенсации основного заболевания. ■

Литература

1. Кисляк О. А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. М.: Миклош, 2007. 288 с.
2. Орлов Р. С. Нормальная физиология: учебник. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. 832 с.: ил.
3. Делягин В. М., Румянцев А. Г., Поляев Ю. А. Артериальная гипертензия у детей и подростков: теория и практика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. 160 с.
4. Орлова Ю. А. Гипотиреоз и артериальная гипертензия // Медицинский вестник. 2007, № 413.
5. Селиванова Г. Б. Особенности патогенеза, течения и фармакотерапии артериальной гипертензии при гипотиреозе и тиреотоксикозе. Докт. дис. М., 2005.
6. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Эндокринология подростков. Под ред. Зайчика А. Ш. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004. 384 с.: ил.
7. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
8. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Шербачева Л. Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг, 2002. 391 с.
9. Бородин О. В. Ожирение в детском возрасте // Диабет. Образ жизни. 2007, № 3, с 18–20.
10. Шербачева М. Ю., Синицын П. А. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом // Педиатрия. 2010, т. 89, № 3, с. 123–127.
11. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 1128 с., ил.
12. Bhavani N. Pediatric endocrine hypertension // Indian J Endocrinol Metab. 2011, 15 (suppl. 14): S361–S366.
13. Бельцевич Д. Г., Трошина Е. А., Юкина М. Ю. Феохромоцитома // Проблемы эндокринологии. 2010, 1, с. 63–71.
14. Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.) / Под ред. Н. Т. Старковой. СПб: Питер, 2002. 576 с.
15. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студио, 2002. 231 с.
16. Zennaro M. C., Rickard A. J., Boulkroun S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians // European Journal of Endocrinology. 2013, 169, 15–25.
17. Маркель А. Л. Генетика артериальной гипертензии // Вестник российской академии наук. 2008, т. 78, № 3, с. 235–246.

Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные средства

В. Д. Пасечников, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СтГМУ МЗ РФ, Ставрополь

Резюме. В статье рассмотрены роли простагландинов и NO в механизмах защиты слизистой оболочки желудка, а также роль нестероидных противовоспалительных средств, высвобождающих NO.

Ключевые слова: простагландины, слизистая оболочка желудка, защита, нестероидные противовоспалительные средства.

Abstract. The role of prostaglandins and NO in mechanisms of mucous coat of stomach protection is covered in the article along with the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs that release NO.

Keywords: prostaglandins, mucous coat of stomach, protection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Слизистая оболочка желудка (СОЖ) регулярно подвергается воздействию множества вредоносных субстанций и факторов, имеющих различную температуру и осмолярность, включающих большие объемы продуцируемой соляной кислоты, пепсин, способный вызвать разрушение (переваривание) тканей, лекарства, токсины, содержащиеся в пище, алкоголь, *Helicobacter pylori*. Однако, несмотря на обилие потенциально вредных факторов, СОЖ сохраняет свою структурную целостность и функциональность [1].

В физиологических условиях целостность СОЖ осуществляется благодаря наличию механизмов защиты, включающих: преэпителиальные факторы (слизобикарбонато-фосфолипидный «барьер»), эпителиальные факторы (эпителиальный «барьер»: соединенные плотными межклеточными контактами клетки поверхностного эпителия, генерирующими бикарбонат, слизь, фосфолипиды, пептиды-трипсин, простагландины (ПГ), белки теплового шока), непрерывное клеточное обновление, обеспечиваемое пролиферацией прогениторных клеток (регулируемое факторами роста, ПГЕ₂ и факторами, сохраняющими жизнеспособность клеток), непрерывно осуществляющимся кровоснабжением посредством микрососудов слизистой оболочки, эндотелиальным «барьером», сенсорной иннервацией, генерацией ПГ и оксида азота (NO).

Таким образом, защита СОЖ состоит из: а) структурных элементов, предупреждающих проникновение повреждающих факторов внутрь, системы распознавания и эффекторных механизмов, обеспечивающих барьерные свойства; б) механизмов заживления, обеспечивающих быстрое восстановление поврежденных участков. Все эти механизмы

имеют многочисленные внутренние связи между собой и координируются посредством множества химических молекул — посредников (мессенжеров).

В данном обзоре мы ограничимся рассмотрением роли ПГ и NO в механизмах защиты СОЖ и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), высвобождающих NO.

Детальное обсуждение всех механизмов защиты СОЖ и двенадцатиперстной кишки сделано в обзорах, опубликованных в рецензируемых журналах [2–7].

Простагландины

Robert и соавт. [8, 9] предложили концепцию «цитопротекции», которая основывалась на открытиях способности ПГ в субсекреторных дозах уменьшать или предупреждать повреждения желудка, вызываемые некротизирующими агентами (кипящая вода или 100% алкоголь). Под цитопротекцией понимают способность фармакологических агентов, изначально ПГ, предупреждать повреждения СОЖ и тонкой кишки, вызываемые воздействием различных ulcerогенных (НПВС, Аспирин, желчные кислоты) и некротизирующих факторов (абсолютный спирт, кипящая вода, соляная кислота) [7–9]. Примечательно, что осуществление защитных механизмов происходит без воздействия (ингибирование) на желудочную секрецию. Рядом исследований установлено, что цитопротективные свойства ПГ распространяются на СОЖ и двенадцатиперстную кишку (ДПК) человека [10–15].

ПГ могут стимулировать и содействовать функционированию почти всех механизмов защиты СОЖ. Непрерывная генерация ПГ клетками СОЖ является необходимым условием для обеспечения структурной целостности и защиты против ulcerогенных и некротизирующих факторов. ПГ также способны ингибировать желудочную секрецию, увеличивать кровоток, усиливать слизобикарбонато-

фосфолипидный барьер, ускорять эпителиальную репарацию и заживление СОЖ [11, 16–19].

Оксид азота (NO)

NO представляет собой неорганический газ, образующийся в результате комбинации атомов азота и кислорода. Синтез этой молекулы является результатом конверсии аминокислоты L-аргинина в эквимольное количество цитруллин с высвобождением NO. Этот процесс катализируется NO-синтазой (NOS), существующей в трех изоформах [20]. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) экспрессируются две структурных изоформы энзима (эндотелиальная — eNOS и нейрональная — nNOS), содержащиеся в эндотелии сосудистой сети и энтеральной нервной системе соответственно [21]. Индуцибельная изоформа — iNOS экспрессируется макрофагами и нейтрофилами, но потенциальными индукторами могут быть также эпителиальные клетки и нейроны [22].

В случае, когда NO продуцируется посредством nNOS и eNOS в малых, «физиологических» концентрациях, действие этой молекулы является полезным для поддержания целостности СОЖ; избыточная продукция этого посредника, образующегося вследствие активности iNOS, является вредным событием, т. к. ее исходом является продукция свободных радикалов — супероксида и перонитрита [22]. NO мгновенно связывается с растворимой гуанилатциклазой, катализирующей конверсию гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и его накопление в цитоплазме клеток [23]. цГМФ посредством связи со специфическими белками (протеинкиназы, ионные каналы, фосфодиэстеразы) и их последующей модификацией вызывает развитие ответных реакций клеток. Помимо этого NO может изменять активность клеток независимым от цГМФ способом: редокс-дериваты NO опосредуют клеточные процессы, влияя на посттрансляционную модификацию или окисление внутриклеточных белков и/или липидов.

Таким образом, NO поддерживает гомеостаз в ЖКТ, но при случившемся его нарушении может закреплять развитие патологического состояния.

NO является важнейшим компонентом эндогенной системы защиты СОЖ, ДПК и тонкой кишки от повреждений, поддерживая целостность структуры и функции ЖКТ посредством увеличения слизиобразования, секреции бикарбоната, кровотока и снижения провоспалительной активации клеточного состава.

Стимулирующий эффект NO на секрецию слизи является важным процессом, обеспечивающим восстановление СОЖ при развитии повреждений ее поверхности [24]. Источником NO — стимулятора образования слизи — является nNOS, локализуемая в эпителиальных клетках и нейронах [22, 25]. Репаративные процессы в СОЖ обеспечивают активность структурной NOS [26], в большей степени посредством активности eNOS. Последующая активация эндотелиальных и эпителиальных клеток ускоряет ангиогенез и заживление язв [27]. NO также обеспечивает протекторные функции посредством снижения уровня желудочной секреции, увеличения кровотока и щелочной секреции СОЖ [28].

Взаимодействие между НПВС, ПГ и NO

Хорошо известно, что ПГ, синтезируемые ЦОГ (цикло-оксигеназа) 1, и NO играют значимую роль в сохранении целостности СОЖ, совместно участвуя в механизмах

ее защиты. Сохранение целостности и функциональности СОЖ достигается посредством совместной реализации обеими факторами одинаковых механизмов защиты: стимуляция образования слизи и секреции бикарбоната, обеспечение резистентности клеток к повреждающим факторам, ингибирование миграции лейкоцитов в СОЖ, снижение высвобождения воспалительных медиаторов. Супрессия одного из этих факторов обуславливает компенсаторный подъем активности другого [29].

Механизмы повреждения СОЖ, вызванные применением НПВС, экзогенный NO в цитопротекции

Повреждения СОЖ случаются или в случае, когда вредные факторы поступают или продуцируются в значительном количестве, превышая возможность противостояния им интактных механизмов защиты (синдром Золлингера—Эллисона), или же в случае нарушений защитных «барьеров».

НПВС являются распространенным источником лекарственных повреждений СОЖ. НПВС способны одновременно подавлять активность обоих ферментов, отвечающих за продукцию простагландинов: структурной ЦОГ-1 и индуцибельной ЦОГ-2, экспрессируемой тканями при развитии воспаления. Если подавление активности индуцибельной ЦОГ-2 приводит к ликвидации воспаления в различных тканях, вызванного продукцией ПГ как медиаторов воспалительной реакции, то подавление активности ЦОГ-1 обуславливает нарушение структурной и функциональной целостности СОЖ.

Экспериментальные и эпидемиологические исследования указывают, что НПВС-индуцированные поражения СОЖ в значительной мере снижаются при применении экзогенного NO, т. е. этот фармакологический агент оказывает протективный эффект [10, 30]. В частности, в исследованиях с дизайном случай-контроль показано, что лечение нитратами значительно снижает риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимавших НПВС или Аспирин [31].

В другом исследовании использование Аспирина или НПВС совместно с нитратами, или ингибиторами протонной помпы (ИПП), или блокаторами H_2 -рецепторов гистамина существенно редуцировало риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, хотя эффект нитратов был достоверно слабее ИПП [32]. Специфический полиморфизм гена eNOS у некоторых субъектов, обуславливающий увеличение NO в плазме крови, ассоциируется со снижением риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ [33]. Этот факт рассматривается авторами исследования как дополнительный эффект протективного влияния NO в механизмах предупреждения или усиления репарации повреждений СОЖ, вызываемых употреблением НПВС.

НПВС, высвобождающие NO, роль в цитопротекции СОЖ

В последнее время в классификации НПВС появился термин «CINODs», который объединяет химические соединения, являющиеся донаторами NO, способными ингибировать ЦОГ — «COX-inhibiting nitric oxide donators (CINODs)» или NO-НПВС [34]. Этот новый класс НПВС обеспечивает большую безопасность в отношении развития повреждений ЖКТ, чем существующие НПВС. Как указывалось выше, NO обладают способностью блокировать, или компенсировать

Таблица

Результаты рандомизированных двойных слепых исследований, в которых оценивают амтолметин гуацил в сравнении с другими НПВС в отношении переносимости желудком согласно эндоскопическим данным [47]

Автор	Сравниваемый препарат	Доза в сутки, мг		Тяжелые повреждения желудка, кол. пациентов/всего		Легкие/тяжелые, кол. пациентов/всего	
		Амтолметин гуацил	Другой препарат	Амтолметин гуацил	Другой препарат	Амтолметин гуацил	Другой препарат
Ghirardini с соавт. [14]	Индометацин	1200 (30 д)	100 (30 д)	0/6	4/6	2/6	6/6
Lingetti с соавт. [4]	Толметин	1200 (90 д)	1200 (90 д)	0/15	7/15	3/15	7/15
Tavella и Ursini [15]	Диклофенак	1200, затем 600 (21 д)	150 (21 д)	0/25	9/25	0/25	9/25
Всего				0/46	20/46	5/46	22/46

Примечание. Общее ОШ при тяжелых повреждениях: 0,3 (95% ДИ от 0,1 до 0,7). Общее ОШ при легких и тяжелых повреждениях: 0,1 (95% ДИ от 0,1 до 0,4). χ^2 разница между исследованиями = недостоверна. ДИ = доверительный интервал; ОШ = отношения шансов.

ровать снижение кровотока, а также блокировать адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов, т. е. нежелательные эффекты НПВС на ЖКТ. Основываясь на этих свойствах, предполагается, что «сцепление» NO-высвобождающей части молекулы с действующим началом НПВС должно редуцировать токсичность этого класса соединений [22]. Вскоре в эксперименте на крысах было установлено, что NO-высвобождающие дериваты НПВС (NO-флурбипрофен, NO-кетопрофен, NO-диклофенак и NO-напроксен) оказывали менее выраженное повреждение СОЖ, чем их «родительские» соединения, не теряя при этом свою эффективность как НПВС [22, 35, 36]. При назначении напроксенона (NO-напроксена) у здоровых людей эрозии желудка и ДПК развивались с меньшей частотой, чем в группе сравнения, участники которой получали напроксен. Напроксен у здоровых больных увеличивал проницаемость кишечной стенки, в то время как напроксеноид и плацебо, назначаемые также здоровым субъектам, не вызывали этого феномена [37]. Напроксеноид был не менее эффективен, чем напроксен у больных остеоартритом, демонстрируя при этом лучший профиль безопасности [38].

В настоящее время известно более 20 новых NO-НПВС (Аспирин, диклофенак, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, сулиндак, ибупрофен, индометацин и др.) [34, 39]. Исследованиями *in vitro* и клиническими испытаниями подтверждено, что использование «цинодов» открывает перспективы использования НПВС со значительно улучшенным профилем безопасности.

НПВС, высвобождающие NO из СОЖ

Одним из интересных соединений является амтолметин гуацил. Амтолметин гуацил синтезирован с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой глицином и гваяколом, при распаде образует два метаболита: MED-5 (толметин-глицинамид) и толметин [42].

Амтолметин гуацил — НПВС, обладающий антипиретическим, анальгезирующим и противовоспалительным эффектом [40]. При анализе в контролируемых, рандомизированных клинических исследованиях показано, что противовоспалительное и обезболивающее действия данного препарата как минимум такой же величины, что и у других НПВС, а именно у диклофенака, напроксена, пироксикама, толметина и других средств при лечении остеоартрита, ревматоидного артрита [43–45].

В гистологических исследованиях на крысах было продемонстрировано, что этот лекарственный препарат, в отличие от классических НПВС, не вызывает геморрагических или некротических повреждений даже при внутрижелудочном введении в дозах, в 6 раз превышающих дозы, необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления [48]. В исследовании с применением электронной микроскопии было показано, что у крыс микроциркуляция желудка не нарушается и признаки сужения кровеносных сосудов отсутствуют.

Кроме того, не наблюдалось адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Этот результат очень важен, так как адгезия нейтрофилов, с последующей окклюзией сосудов и высвобождением свободных радикалов, является ключевым этапом в патогенезе НПВС-индуцированного поражения слизистой оболочки [42, 49]. Амтолметил гуацил в отличие от других НПВС, включающих Аспирин, ибупрофен, индометацин, не вызывал повреждения желудочного трансэпителиального потенциала, что указывает на сохранение целостности слизисто-бикарбонатного барьера желудка [41].

Результаты метаанализа 18 клинических исследований переносимости амтолметин гуацила в сравнении с другими НПВС показывают, что частота случаев с нежелательными реакциями и ранним прекращением лечения значительно ниже у пациентов, которые принимали амтолметин гуацил, чем другие НПВС. Во всех исследованиях частота нежелательных явлений и случаев с ранним прекращением лечения оказалась ниже у пациентов, которые получали терапию амтолметин гуацилом, чем другими НПВС. Общее отношение шансов нежелательных реакций при использовании амтолметин гуацила в сравнении с другими лекарственными препаратами соответствовало 0,2 (95% доверительный интервал (ДИ) от 0,1 до 0,3). Частота и тяжесть повреждений слизистой оболочки желудка при эндоскопическом исследовании оказались ниже после применения амтолметин гуацила по сравнению с другими НПВС: стандартное отношение шансов для тяжелых повреждений соответствовало 0,3% (95% ДИ от 0,1 до 0,7), а для легких и тяжелых повреждений — 0,1 (95% ДИ от 0,1 до 0,4) (табл.).

Была продемонстрирована эквивалентность амтолметина гуацила и целекоксиба при лечении пациентов с ревматоидным артритом — со сравнимой безопасностью ЖКТ и терапевтической эффективностью [50].

Среди механизмов, которые лежат в основе этого свойства атолметина гуацила, можно выделить стимуляцию высвобождения желудочно-кишечных пептидов, в том числе кальцитонин-ген-связанного пептида (КГСП), и активацию NO-синтазы с последующим высвобождением NO, защищающего стенку желудка от разрушения [41, 42, 46].

Принципиальным отличием атолметина гуацила от «цинодов», являющихся донорами NO-группы, высвобождающими NO в системную циркуляцию, является уникальная способность препарата увеличивать продукцию оксида азота преимущественно в ЖКТ. Образующиеся в результате гидролиза метаболиты атолметина гуацила (толметин и толметин-глицинамид) не способны увеличивать продукцию NO в желудке. Можно предположить, что благоприятное влияние NO может компенсировать негативные эффекты подавления биосинтеза ПГ в слизистой оболочке. В некоторых экспериментальных моделях было продемонстрировано, что атолметин гуацил действительно уменьшает поражение желудка, индуцированное этанолом, и этот защитный эффект исчезает при применении ингибиторов NO-синтазы. Имеющиеся клинические данные подтверждают эти экспериментальные результаты и свидетельствуют о том, что данный лекарственный препарат является альтернативой существующим НПВС, применяемым для лечения воспалительных заболеваний.

Таким образом, селективное увеличение продукции NO в желудке, а не в других тканях является уникальным свойством атолметина гуацила и имеет важное клиническое значение.

Учитывая широту применения НПВС, актуальность проблемы НПВС-гастропатии, а также отсутствие NO-ассоциированных НПВС в России, атолметин гуацил может стать альтернативой многим неселективным НПВС. Этот вывод подтвержден доказанным выраженным противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим эффектом атолметина гуацила, в сочетании с уникальным селективным двойным механизмом защиты СОЖ, обеспечивающим хороший профиль безопасности. ■

Литература

- Wallace J. L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? // *Physiol Rev.* 2008; 88: 1547–1565.
- Ham M., Kaunitz J. D. Gastroduodenal mucosal defense // *Current Opinion in Gastroenterology.* 2008, 24: 665–673.
- Tulassay Z., Herszenyi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2010, 24: 99–108.
- Nayeb-Hashemi H., Kaunitz J. D. Gastroduodenal mucosal defense // *Current Opinion in Gastroenterology.* 2009, 25: 537–543.
- Al-Jiboury H., Kaunitz J. D. Gastroduodenal mucosal defense // *Current Opinion in Gastroenterology.* 2012, 28: 594–601.
- Palileo C., Kaunitz J. D. Gastrointestinal defense mechanisms // *Current Opinion in Gastroenterology.* 2011, 27: 543–548.
- Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside // *Gastroenterology.* 2008; 135: 41–60.
- Robert A., Nezamis J. E., Lancaster C. et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCL, hypertonic NaCl and thermal injury // *Gastroenterology.* 1978; 77: 433–443.
- Robert A., Nezamis J. E., Lancaster C. et al. Mild irritants prevent gastric necrosis through adaptive 'cytoprotection' mediated prostaglandins // *Am J Physiol.* 1983; 245: G113–121.
- Wallace J. L. Nitric oxide, aspirin-triggered lipoxins and NO-aspirin in gastric protection // *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2006; 5: 133–137.
- Konturek S. J., Konturek P. C., Brzozowski T. Prostaglandins and ulcer healing // *J Physiol Pharmacol.* 2005; 56 (Suppl. 5): 5–31.
- Wallace J. L., Dicay M., McKnight W., Dudar G. K. Platelets accelerate gastric ulcer healing through presentation of vascular endothelial growth factor // *Br J Pharmacol.* 2006; 148: 274–278.
- Tarnawski A., Stachura J., Ivey K. J. et al. Ethanol-induced duodenal lesions in man. Protective effect of prostaglandin // *Prostaglandins.* 1981; 21 (Suppl.): 147–153.
- Terano A., Ota S., Mach T. et al. Prostaglandin protects against taurocholate-induced damage to rat gastric mucosal cellculture // *Gastroenterology.* 1987; 92: 669–677.
- Halter F., Tarnawski A. S., Schmassmann A., Peskar B. M. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives // *Gut.* 2001; 49: 443–453.
- Zanardo R. C., Brancialeone V., Distrutti E. et al. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation // *FASEB J.* 2006; 20: 2118–2120.
- Takeda M., Hayashi Y., Yamato M. et al. Roles of endogenous prostaglandins and cyclooxygenase isoenzymes in mucosal defense of inflamed rat stomach // *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 193–205.
- Peskar B. M. Role of cyclooxygenase isoforms in gastric mucosal defense and ulcer healing // *Inflammopharmacology.* 2005; 13: 15–26.
- Starodub O. T., Demitrack E. S., Baumgartner H. K., Montrose M. H. Disruption of the Cox-1 gene slows repair of microscopic lesions in the mouse gastric epithelium // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 294: C223–32.
- Griffith O. W., Stuehr D. J. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism // *Annu. Rev. Physiol.* 1995, 57, 707–736.
- Cho C. H. Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders // *J Physiol Paris.* 2001, 95: 253–256.
- Wallace J. L., Miller M. J. S. Nitric oxide in mucosal defense. A little goes a long-way // *Gastroenterology.* 2000, 119: 512–520.
- Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway // *N Engl J Med.* 1993, 329: 2002–2012.
- Furukawa O., Kume E., Sugamoto S. et al. Effect of ecabet disodium, a novel locally-acting antiulcer drug, on epithelial restitution following injury by hypertonic NaCl in bullfrog stomach in vitro // *Digestion.* 2000, 62: 116–125.
- Ichikawa T., Ishihara K., Kusakabe T. et al. CGRP modulates mucin synthesis in surface mucus cells of rat gastric oxyntic mucosa // *Am J Physiol.* 2000, 279: G82–G89.
- Li Y., Wang W. P., Wang H. Y. et al. Intragastric administration of heparin enhances gastric ulcer healing through a nitric oxide-dependent mechanism in rats // *Eur J Pharmacol.* 2000, 399: 205–214.
- Ma L., Wallace J. L. Endothelial nitric oxide synthase modulates gastric ulcer healing in rats // *Am J Physiol.* 2000, 279: G341–G346.
- Chavez-Pina A. E., Tapia-Alvarez G. R., Reyes-Ramirez A., Navarrete A. Carbenoxolone gastroprotective mechanism: participation of nitric oxide/© GMP/K (ATP) pathway in ethanol-induced gastric injury in the rat // *Fundam Clin Pharmacol.* 2011; 25: 717–722.
- Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract // *Arthritis Res. Ther.* 2008, 10, 1–6.
- Mannick E. E., Bravo L. E., Zarama G., Realpe J. L., Zhang X. J., Ruiz B., Fontham E. T. H., Mera R., Miller M. J. S., Correa P. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effects of antibiotics and antioxidants // *Cancer Res.* 1996, 56: 3238–3243.
- Lanas A., Bajador E., Serrano P., Fuentes J., Carreno S., Guardia J., Sanz M., Montoro M., Sainz R. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding // *N Engl J Med.* 2000, 343: 834–839.
- Lanas A., Garcia-Rodriguez L. A., Arroyo M. T., Bujanda L., Gomollon F.,

- Fornù M., Aleman S., Nicolas D., Feu F., González-Pérez A., Borda A., Castro M., Poveda M. J., Arenas J. Investigators of the Asociaciyn Espacola de Gastroenterologa (AEG): Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants // *Am J Gastroenterol.* 2007, 102: 507–515.
33. Piazzuelo E., Fuentes J., García-González M. A., Jimenez P., Lanas A. A casecontrol study of the association between polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase and glycoprotein IIIa genes and upper gastrointestinal bleeding in users of low-dose aspirin // *Clin Ther.* 2008, 30: 121–130.
34. Borhade N., Pathan A. R., Halder S. et al. NO-NSAIDs. Part 3: Nitric Oxide-Releasing Prodrugs of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Chem // *Pharm. Bull.* 2012, 60 (4) 465–481.
35. Reuter B. K., Cirino G., Wallace J. L. Markedly reduced intestinal toxicity of a diclofenac derivative // *Life Sci.* 1994, 55: PL1-PL8.
36. Cuzzolin L., Conforti A., Adami A., Lussignoli S., Memestrina F., Del Soldato P., Benoni G. Anti-inflammatory potency and gastrointestinal toxicity of a new compound, NO-naproxen // *Pharmacol Res.* 1995, 31: 61–65.
37. Hawkey C. J., Jones J. I., Atherton C. T. et al. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donor: proof of concept study in humans // *Gut.* 2003, 52: 1537–1542.
38. Lohmander L. S., McKeith D., Svensson O. et al. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.* 2005, 64: 449–456.
39. Qandil A. M. Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review // *Int J. Mol. Sci.* 2012, 13, 17244–17274.
40. Bianchi P. G., Montrone F., Lazzaroni M., Manzionna G. Caruso Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients with rheumatoid arthritis // *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 31: 378–385.
41. Riezzo G., Chiloio M., Montanaro S. Protective effects of amtolmetin guacyl versus placebo diclofenac and mioproston in healthy volunteers evaluated as gastric electrical activity in alcohol-induced stomach damage // *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 1797–1804.
42. Li Y-H., Li J., Huang Y. et al. Gastroprotective effect and mechanism of amtolmetin guacyl in mice // *World J Gastroenterol.* 2004; 10 (24): 3616–3620.
43. 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.
44. Petazzi I., Corberi G., Bonollo L. et al. Evaluation of the time course of the algic-inflammatory symptoms in patients with osteoarthritic afflictions during and after treatment with artromed or diclofenac // *Drugs Exp Clin Res.* 1990; 16: 7–12.
45. 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.
46. Anon. Amtolmetin guacyl product profile. Adis International 1998.
47. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G. et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amtolmetin Guacyl, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Compared with Established Agents // *Clin Drug Invest.* 1999, Feb; 17 (2): 89–96.
48. Bertaccini G., Coruzzi G. Amtolmetin guacyl: a new antiinflammatory drug devoid of gastrolesive properties. Naunyn-Schmiedeberg's Arch // *Pharmacol.* 1998, 358 (Suppl. 1), R366.
49. Wallace J. L. Non-steroidal antiinflammatory drug gastropathy and cytoprotection: pathogenesis and mechanisms reexamined // *Scand. J. Gastroenterol.* 1992, 27 (Suppl. 192), 3–8.
50. Jajic Z., Malaise M., Nekam K. et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2005.



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

Роль магния и калия в комплексной терапии коморбидного больного

А. Л. Вёрткин*, доктор медицинских наук, профессор

О. Б. Талибов*, кандидат медицинских наук

А. С. Скотников*,¹, кандидат медицинских наук

А. М. Грицанчук**

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

** ГБУЗ ГКБ № 50 ДЗМ, Москва

Резюме. Рассмотрено значение магния и калия в нормальной жизнедеятельности организма. Отдельное внимание в статье авторы отвели препарату, содержащему калий и магний в виде соли аспарагиновой кислоты, обладающей особыми свойствами в отношении эффективности и высокого профиля безопасности.

Ключевые слова: коморбидность, магний, калий, аспарагинат, сердечно-сосудистые заболевания.

Abstract. The importance of magnesium and potassium in the normal functioning of human organism is reviewed. Special attention is paid to preparations containing potassium and magnesium in the form of salts with aspartic acid having special properties with regard to efficacy and safety of metabolic therapy.

Keywords: comorbidity, potassium, magnesium, asparaginate, cardiovascular diseases.

Магниева терапия в кардиологии сегодня имеет надежную теоретическую основу и убедительное практическое подтверждение. Магний, впервые выделенный английским химиком Гемфри Дэви в 1808 г., — двухвалентный металл с массой 24,301, в ионизированной форме он представляет собой положительный ион — катион — с зарядом 2+ (Mg^{++}) [1].

Вместе с еще 11 основными структурными химическими элементами человеческого организма (углерод, водород, кислород, азот, натрий, калий, кальций, хлор, фосфор, сера и фтор) магний определяет 99% элементарного состава тела. По содержанию в организме он занимает четвертое место среди других катионов (после натрия, калия и кальция), а по содержанию в клетке — второе (после калия). Mg^{++} необходим для нормального протекания множества биохимических реакций и физиологических процессов. Ионы Mg^{++} способны образовывать обратимые соединения с органическими веществами, обеспечивая возможность их участия в разнообразных биохимических реакциях и активируя более чем 300 ферментов. В роли кофактора

он принимает участие во многих ферментативных процессах, в частности в гликолизе, и гидролитическом расщеплении АТФ.

Находясь в комплексах с АТФ, Mg^{++} обеспечивает высвобождение энергии через активность Mg^{++} -зависимых АТФаз. В качестве кофактора пируватдегидрогеназного комплекса Mg^{++} регулирует поступление продуктов гликолиза в цикл Кребса и этим препятствует накоплению лактата. Он участвует в синтезе и распаде нуклеиновых кислот, синтезе белков, жирных кислот и липидов, в частности, фосфолипидов, а также контролирует синтез ц-АМФ — универсального регулятора клеточного метаболизма и множества физиологических функций. Mg^{++} является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция (Ca^{++}).

В отличие от блокаторов медленных кальциевых каналов, Mg^{++} конкурирует с Ca^{++} не только в структуре мембранных каналов, но и на всех уровнях клеточной системы. На этой конкуренции основано подавление инициированных Ca^{++} реакций. При изменении внутриклеточного соотношения основных катионов и преобладании Ca^{++} происходит активация Ca^{++} -чувствительных протеаз и липаз, приводящая к повреждению мембран. Благодаря антагонизму с Ca^{++} , Mg^{++}

выступает как мембрано- и цитопротектор. Аналогичным механизмом обусловлена и способность Mg^{++} уменьшать разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях, вследствие чего уменьшаются непроизводительные потери энергии в виде тепла, увеличивается КПД синтеза АТФ и уменьшается потребность клетки в кислороде. Антагонизмом с Ca^{++} объясняют также снижение под действием ионов Mg^{++} АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и подавление других кальцийзависимых реакций в каскадах коагуляции крови.

Ионы Mg^{++} играют важнейшую роль в электролитном балансе и процессах мембранного транспорта, требующего больших энергозатрат. Связываясь с клеточными, митохондриальными и другими мембранами, они регулируют их проницаемость для прочих ионов. Особое значение ионы Mg^{++} имеют в поддержании трансмембранного потенциала. Активируя Mg^{++} -зависимую Na^{+} - K^{+} -АТФазу, они определяют работу K^{+}/Na^{+} -насоса, осуществляющего накопление калия внутри клетки и выведение натрия в межклеточное пространство, обеспечивая таким образом поляризацию мембраны и способствуя ее стабильности. Регуляцией электролитного баланса в клетке объясняется способность

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

Mg^{++} подавлять автоматизм, проводимость и возбудимость, увеличивать абсолютную и укорачивать относительную рефрактерность миокарда. Принимая участие в высвобождении требующейся для функционирования мышечной клетки энергии и играя одну из главных ролей в расслаблении миоцита, Mg^{++} контролирует цикл «систола/диастола». Взаимодействие между четырьмя белками сократительного аппарата кардиомиоцита начинается после поступления в клетку кальция, играющего роль инициатора в образовании из актина и миозина актомиозина. Последний, обладая АТФазной активностью, в присутствии Ca^{++} и Mg^{++} гидролизует АТФ и обеспечивает энергией сокращение мышцы, то есть систолу сердца. Высвобождаясь из комплекса с АТФ по мере потребления последней, Mg^{++} вытесняет Ca^{++} из связи с тропонином С, в результате чего прекращается взаимодействие актина и миозина и наступает диастола. АТФазная активность актомиозина исчезает, а Ca^{++} с использованием энергии, высвобождающейся под влиянием Ca^{++} - Mg^{++} -зависимой АТФазы саркоплазматического ретикулула, реабсорбируется против градиента концентрации в полость его продольных канальцев, а оттуда по градиенту концентрации — в цистерны.

Таким образом, регуляция цикла «систола/диастола» осуществляется Mg^{++} как за счет его участия в энергетическом обмене, так и вследствие прямого антагонизма с Ca^{++} .

Описанные механизмы играют важную роль в вазодилатирующей активности Mg^{++} , которая, возможно, опосредуется также через синтез ц-АМФ — мощного вазодилатирующего фактора, через подавляющее влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и симпатическую иннервацию, а также через усиление натрийуреза вследствие повышения почечного кровотока посредством активации простагланцинов. В эксперименте было показано ингибирующее влияние Mg^{++} на выброс эндотелина, повышение которого, сопровождающее тромбоз коронарной артерии при инфаркте миокарда, приводит к выраженной локальной вазоконстрикции в зоне ишемического риска.

Кроме того, в эксперименте продемонстрировано, что Mg^{++} ингибирует протромбин, тромбин, фактор Кристмаса, проконвертин и плазменный компонент тромбопластина,

а также его антиагрегантное действие. Среди метаболических функций, проявляющихся на уровне целого организма, необходимо подчеркнуть роль Mg^{++} в поддержании нормального липидного спектра, его участие в обеспечении тканевого ответа на инсулин в ингибировании гормона паращитовидной железы. Несмотря на то, что магний широко распространен в природе, его дефицит в человеческой популяции встречается чрезвычайно часто. Так, гипомagneзиемия определяется у 7–11% госпитализированных кардиологических больных, причем в 2 раза чаще у пациентов отделений интенсивной терапии [2]. Тому имеется множество причин. Однако достоверное выявление недостатка магния представляет определенные технические трудности, в связи с чем его диагностика на практике обычно проводится на основании клинических признаков. Так, если в одном из скрининговых исследований, проведенных в США, было показано, что гипомagneзиемия (уровень сывороточного Mg^{++} ниже 0,74 ммоль/л) встречалась в 47,1% случаев [3], то клинические признаки магниевого дефицита выявляются более чем у 72% взрослых американцев. По этиологии магниевый дефицит можно подразделить на первичный и вторичный.

Первичный (конституциональный, латентный) дефицит магния — в типичной, «эссенциальной», форме проявляется судорожным синдромом, называемым «спазмофилией», «конституциональной тетанией» или «нормокальциевой тетанией». У большей части больных явные клинические симптомы наблюдаются при нормальном содержании Mg^{++} в крови и связаны с нарушениями трансмембранного обмена Mg^{++} , обусловленными, по-видимому, генетически. Вторичный дефицит магния — явление, присущее практически всем обществам современного мира. Причин тому множество, и они с известным допущением могут быть разделены на две большие группы: факторы, зависящие от условий жизни и связанные с различными заболеваниями.

Пищевой стандарт, принятый в России, странах Европы и Америки, не обеспечивает достаточного поступления Mg^{++} в организм человека. Это не связано с недоеданием, как в слабо развитых странах, а обусловлено качественным составом пищи. Как уже указывалось, многие основные пище-

вые продукты (различные виды мяса и птицы, картофель и другие овощи, молоко и молочные продукты) содержат ограниченные количества Mg^{++} . В большинстве продуктов с высоким содержанием Mg^{++} имеется либо много кальция или фосфора, либо белков или жиров, либо всех этих ингредиентов, что препятствует абсорбции Mg^{++} . Многие богатые Mg^{++} продукты высококалорийны, поэтому могут употребляться в пищу лишь в ограниченном количестве, не покрывая потребность в Mg^{++} . Всеми этими отрицательными свойствами не обладают шпинат и морская капуста, однако для обеспечения физиологической суточной потребности в Mg^{++} ежедневно нужно съедать 400–450 г первого или 200 г второй. Казалось бы, как источник Mg^{++} идеальным продуктом оказывается арбуз, но и здесь можно возразить, что диуретическое свойство арбуза приведет к повышенным потерям электролитов и возрастанию суточной потребности Mg^{++} .

В связи с вышесказанным, современная популяция характеризуется пограничным количеством Mg^{++} в организме, поэтому, кроме непосредственно алиментарного дефицита, любая дополнительная нагрузка, способствующая затруднению всасывания Mg^{++} , возрастанию его потерь или увеличению суточной потребности в нем, может спровоцировать развитие магниевых дефицита. Среди таких факторов можно назвать гипокалорийные диеты при борьбе с лишним весом; стресс (как острый, так и, особенно, хронический); напряженную физическую работу и физическое перенапряжение; гиподинамию; воздействие высоких температур (жаркий климат, горячие цеха, регулярное посещение парной бани); злоупотребление алкоголем (злоупотребление алкоголем столь широко распространено в современном мире, что, являясь по сути болезнью, в данном контексте должно рассматриваться вместе с другими условиями жизни, а не с патологическими процессами); беременность и лактацию; гормональную контрацепцию.

Причины магниевых дефицита, связанные с патологическими процессами, — это нарушение абсорбции Mg^{++} в связи с возрастными изменениями или заболеваниями ЖКТ (от синдрома малой абсорбции при, например, болезни Крона, до относительно незначительных нарушений функции кишечника при хроническом дуодените или

Таблица

Клинические проявления дефицита магния				
Эндокринно-обменные	Психические и неврологические	Сердечно-сосудистые	Висцеральные	Мышечные
- Нарушение синтеза инсулина - Инсулинорезистентность - Дис- и гиперлипидемии - Истощение функции коры надпочечников - Повышенный выброс катехоламинов - Усиление чувствительности к катехоламинам - Повышение функции щитовидной железы	- Вегетативная дисфункция - Синдром хронической усталости - Снижение концентрации внимания, нарушения памяти - Тревога, страхи, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания - Головокружение, головные боли, в том числе мигрень - Парестезии - Тетаноидный синдром	- Ускорение развития атеросклероза - Развитие артериальной гипертензии - Увеличение смертности от ИБС и острого инфаркта миокарда - Тахикардия, аритмии - Увеличение дисперсии и/или длительности интервала QT на ЭКГ - Склонность к тромбообразованию	- Бронхоспазм - Ларингоспазм - Пилороспазм, тошнота, рвота - Дискинезия желчно-выводящих путей и холелитиаз - Диффузные абдоминальные боли - Гиперкинетические поносы - Спастические запоры - Уролитиаз - Патологическое течение беременности (токсикозы, гестозы)	- Судороги скелетных мышц (в том числе у детей) - Повышенная сократительная активность матки (выкидыши, преждевременные роды)

субклиническом течении дисбактериоза); проявления сахарного диабета и его осложнения (гипергликемия, полиурия, применение сахароснижающих средств, диабетическая нефропатия с нарушением реабсорбции); гипергликемия любого происхождения (в том числе и ятрогенная); почечный ацидоз, нефротический синдром; гиперкортицизм; гиперкатехоламинемия; гиперальдостеронизм; гипертиреоз; гиперпаратиреоз; гиперкальциемия; артериальная гипертензия; инфаркт миокарда; застойная сердечная недостаточность; факторы риска ИБС, в частности ожирение; передозировка сердечных гликозидов; диуретическая, глюкокортикоидная, цитостатическая терапия.

Поскольку неоднородность распределения Mg^{++} в тканях организма делает малоинформативным определение его содержания в сыворотке или эритроцитах, заподозрить магниевый дефицит можно на основании сочетания отдельных клинических признаков магниевых дефицита, особенно если они затрагивают различные системы и наблюдаются на фоне значимого провоцирующего фактора, например злоупотребления алкоголем. Разнообразные клинические симптомы и синдромы, связанные с дефицитом ионизированного магния, представлены в таблице.

Из множества патологических состояний, возникающих при магниевом дефиците, наиболее полно изучены сердечно-сосудистые заболевания. Инсулинорезистентность, дис- и гиперлипидемии, развивающиеся при дефиците Mg^{++} , должны способствовать ускорению развития атеросклероза, что прогностически особенно неблагоприятно при возникающих при этом повышении активности плазменного ренина и продемонстрированного сни-

жения выделения эндотелием вазодилатирующего фактора — окиси азота [4]. Имеются экспериментальные данные о роли дефицита Mg^{++} в развитии атеросклероза [5]. Эти факты хорошо объясняют, почему у жителей областей с повышенным уровнем Mg^{++} в воде отмечается замедление развития атеросклероза и меньшая смертность от этого заболевания. Понятна и известная связь между дефицитом Mg^{++} в воде и летальностью от острого инфаркта миокарда [6]. Необходимо подчеркнуть, что важен не только абсолютный уровень Mg^{++} , но и уровень Ca^{++} : величина отношения Ca^{++}/Mg^{++} коррелирует со смертностью от проявлений ИБС [7].

Недостаток Mg^{++} в воде и пище служит и серьезным фактором риска развития артериальной гипертензии. Кроме самостоятельного вазодилатирующего эффекта ионов Mg^{++} , опосредуемого многими вышеописанными механизмами, в условиях магниевых дефицита отмечена повышенная чувствительность артерий к воздействию прессорных аминов.

Весьма существенна роль магния при остром инфаркте миокарда. Потеря ионов Mg^{++} кардиомиоцитом является его ранней реакцией на ишемию, что приводит к истощению запасов АТФ, угнетению АТФ-зависимых реакций, в том числе угнетению функционирования K^{+}/Na^{+} -помпы и изменению внутриклеточного соотношения основных катионов. Повышение концентрации Ca^{++} в цитозоле вызывает активацию Ca^{++} -зависимых протеаз и липаз, приводящую к повреждению клетки. До 95% больных в остром периоде инфаркта миокарда имеют сниженное содержание сывороточного магния (Святов, 1999). Одним из механизмов развития этого феномена можно считать повышенный

выброс катехоламинов, который приводит к увеличению содержания свободных жирных кислот, связывающих Mg^{++} (что наблюдается при любом стрессе).

Дефицит Mg^{++} с преобладанием Ca^{++} и неконтролируемое поступление последнего в кардиомиоцит лежит в основе реперфузионного синдрома, развивающегося после медикаментозной, инструментальной или спонтанной реваскуляризации миокарда при остром инфаркте и проявляющегося, прежде всего, нарушениями сердечного ритма.

Как при инфаркте миокарда, так и в других ситуациях внутриклеточный дефицит Mg^{++} может служить причиной развития синусовой тахикардии и других различных аритмий вплоть до фатальных. Выраженный магниевый дефицит сопровождается удлинением интервала QT (что, как известно, ассоциируется с развитием желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти) и увеличением «дисперсии» QT (разницы между QT_{MAX} и QT_{MIN}), считающимся еще более надежным признаком высокой вероятности развития нарушений ритма, в том числе и фатальных. Наиболее характерным для дефицита Mg^{++} вариантом аритмии является желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes), а также индуцированные дигиталисом нарушения ритма, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, мономорфная желудочковая тахикардия.

У пациентов с инфарктом миокарда выявлена корреляция между дефицитом магния и разнообразными желудочковыми нарушениями ритма. При застойной сердечной недостаточности магниевый дефицит возникает как результат нейрогуморальных сдвигов (сипатоадреналовой гиперфункции, активации ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы), застой в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), препятствующего абсорбции Mg^{++} , и усугубляется вследствие диуретической и гликозидной терапии. У больных со сниженным уровнем Mg^{++} отмечается двукратное увеличение смертности от сердечной недостаточности.

Гипомагниемия ассоциируется с повышенной агрегацией тромбоцитов и возрастанием риска тромбозов и эмболий. При недостатке Mg^{++} ослабляется антиоксидантная защита. Магний дефицит (уменьшение его содержания в мышцах и эритроцитах) обнаружен у больных с пролапсом митрального клапана, для которых также характерны нарушения ритма [8].

Развивающийся при злоупотреблении алкоголем дефицит Mg^{++} играет определенную роль в формировании многих осложнений хронической интоксикации этанолом (от поведенческих реакций до миопатии) и существенную роль в развитии абстинентного синдрома [9].

В обычных физиологических условиях кинетический цикл Mg^{++} складывается из абсорбции в ЖКТ, распределения в средах организма и элиминации, осуществляемой в основном путем экскреции с мочой. Всасывание Mg^{++} может осуществляться во всем кишечнике вплоть до сигмовидной кишки. Его усвояемость из пищевых продуктов составляет 30–35% (то есть из 300–350 мг суточной потребности усваивается около 100 мг). Она может увеличиваться под влиянием витамина B_6 и ряда органических кислот (молочной, аспарагиновой, оротовой). Молоко и некоторые молочные продукты, содержащие казеин, также способствуют увеличению абсорбции Mg^{++} (возможно, в связи с большим содержанием оротовой кислоты). Абсорбции Mg^{++} в ЖКТ препятствует большое содержание в пище веществ, с которыми он образует трудно- или нерастворимые соединения — белки, жиры. Всасывание уменьшается также при избытке ионов Ca^{++} , конкурирующих с Mg^{++} на слизистой кишки, и фосфатов [10].

Общее количество магния в организме взрослого человека составляет 24–25 г или примерно 1000 ммоль. Наибольшая его часть — 60% — содержится в костях, формируя в содружестве с кальцием их структуру; в случае необходимости отсюда может быть мобилизовано не более 20–30%. Mg^{++} является типичным интрацеллюляр-

ным элементом — его внутриклеточная фракция составляет 39% всего его запаса (до 80–90% внутриклеточного магния находится в виде комплекса с АТФ, в связи с чем уровень АТФ является одним из основных факторов, лимитирующих накопление этого элемента в клетке). Оставшийся 1% распределяется во внеклеточном пространстве, включая и сыворотку крови, на долю которой приходится лишь 0,3% [11].

Наибольшее количество магния содержится в тканях с высокоинтенсивными обменными процессами. Основная часть его внутриклеточной фракции практически поровну поделена между мозговой и мышечной тканями. При этом наивысшее относительное содержание Mg^{++} отмечается в миокарде. Концентрация магния в сыворотке крови составляет в норме 0,75–0,95 ммоль/л, а в клетках может достигать 5–10 ммоль/л. Однако в связи с неоднородностью его распределения в различных тканях внутриклеточная его концентрация варьирует в широких пределах, составляя, например, в эритроцитах лишь 2–2,6 ммоль/л. Содержание магния в сыворотке крови не отражает его запасы в организме, а зависит лишь от интенсивности его движения из депо к почкам. Также малоинформативно и его содержание в клеточных элементах крови из-за неоднородности распределения. Поэтому лабораторная оценка магниевого обмена наиболее достоверна, если анализируется экскреция Mg^{++} с мочой.

Обычно выведение Mg^{++} из организма осуществляется почками, через которые теряется примерно 100 мг/сут, то есть все всосавшееся из пищи количество. При его дефиците почечная экскреция снижается или прекращается вовсе; при увеличении поступления Mg^{++} увеличивается и экскреция.

Его потери с мочой возрастают под влиянием катехоламинов и глюкокортикоидных гормонов, чем объясняется возможность возникновения магниевой дефицита при стрессе. Существенные количества Mg^{++} могут теряться и в случае усиленного потоотделения при напряженной физической работе или тепловой нагрузке; при этом его потери с потом могут достигать 15%, в то время как в обычных условиях они не превышают 1,5 мг/сут (последним фактом при анализе магниевого гомеостаза часто пренебрегают).

Mg^{++} как фармакологическое средство обладает множеством разнообразных клинических эффектов, в частно-

сти антигипертензивным, антиишемическим, диуретическим и др., а также обилием показаний к применению. В большинстве случаев фармакологическое действие Mg^{++} проявляется и при отсутствии явных признаков его дефицита [12].

Возможно, это объясняется тем, что при многих патологических процессах развивается вторичный (общий или местный) магниевый дефицит, выступающий одним из патогенетических механизмов, способствуя прогрессированию заболевания и усугублению клинического состояния больного. Получение фармакологических эффектов Mg^{++} во многих случаях с недоказанным его дефицитом можно связать и с антикальциевым действием.

Положительный эффект препаратов Mg^{++} наблюдается как при лечении хронических заболеваний (когда Mg^{++} предупреждает обострения и улучшает качество жизни), так и в urgentных ситуациях (для восстановления нормально-го осуществления жизненно важных функций). При разных путях введения, обеспечивающих различные концентрации Mg^{++} , на первый план выступают его разные эффекты. Например, если седативное, спазмолитическое и некоторое антигипертензивное действие при приеме внутрь проявляется довольно рано, то для заметного влияния на сердце (за исключением частоты сердечных сокращений) в этом случае требуется срок, измеряемый неделями [13].

Другим жизненно важным элементом является калий (K^+), который служит основным внутриклеточным катионом и в норме концентрация которого в плазме составляет 3,5–5 ммоль/л, а в клетках — 150 ммоль/л. Обмен калия обусловлен его поступлением извне и выведением почками с мочой. Этот объем составляет 1,9–5,9 г калия в сутки. Содержание калия во внеклеточной жидкости составляет менее 2% от общего его содержания в организме. Высокое внутриклеточное содержание калия обеспечивается работой так называемого «натрий-калиевого насоса» — особой белковой структуры, расположенной в клеточной мембране, для работы которой требуются энергия молекул аденозинтрифосфата (АТФ) и присутствие ионов магния.

Натрий-калиевый насос начинает усиленно работать при повышении уровня калия в крови под действием альдостерона, «гормонов стресса» катехоламинов (адреналина и норадреналина) и инсулина [14]. Так создается транс-

мембранный потенциал покоя, наличие которого чрезвычайно важно для нормального функционирования нервной и мышечной ткани. Поскольку потери калия из внеклеточной жидкости быстро компенсируются за счет его притока из клеток, концентрация этого иона во внеклеточном пространстве на протяжении достаточно длительного времени изменяется очень мало. В результате критический дефицит калия, который может привести к сердечно-сосудистым и нервно-мышечным нарушениям, часто остается незамеченным при стандартных исследованиях [15].

На распределение калия в организме влияет ряд гормонов, кислотно-щелочное равновесие, скорость обновления клеток. Так, на активность Na^+ , K^+ -АТФазы опосредованно действует инсулин (способствует перемещению калия в мышечные клетки и клетки печени), повышая эту активность, поэтому больные сахарным диабетом находятся в группе риска по развитию гипокалиемии. Другими причинами гипокалиемии являются: недостаточное поступление его с пищей (голодание, диеты), интенсивная потеря жидкости (диарея, пототделение, прием тиазидных диуретиков или слабительных), гипергликемия, гиперальдостеронизм, гипомagneмизм и др. [16].

Наиболее частая причина гипокалиемии — повышенное выделение калия через желудочно-кишечный тракт (с рвотой, при поносе, при злоупотреблении слабительными) или с мочой (при длительном приеме диуретиков, а также при таких состояниях, как первичный или вторичный гиперальдостеронизм, классический дистальный ренальный канальцевый ацидоз, синдром Барттера). Кроме диуретиков, к гипокалиемии могут приводить и другие лекарственные препараты: ампициллин, пенициллин, карбенициллин, гентамицин, амфотерицин В, салицилаты. Снижение поступления калия с пищей очень редко приводит к гипокалиемии. Переход калия из внеклеточной жидкости в клетки может наблюдаться при избыточной активности минералокортикоидов, введении инсулина, при алкалозе. Периодический внезапный переход калия из внеклеточной жидкости в клетки наблюдается при периодическом гипокалиемическом параличе [17].

Возможности назначения внутрь неорганических солей магния (Mg^{++}) и калия (K^+) в терапевтических дозах ограничены, в связи со способностью таких доз вызывать нежелательные

явления. Учитывая это, некоторые органические кислоты, витамины, повышая абсорбцию K^+ и Mg^{++} в кишечнике и сокращая их потери с мочой, позволяют использовать меньшие дозы для получения отчетливых резорбтивных фармакологических эффектов. Среди таких факторов особое место занимает аспарагиновая кислота, которая, включаясь в цикл Кребса, нормализует нарушенные соотношения трикарбоновых кислот, активно участвует в синтезе АТФ, способствует поступлению калия и магния внутрь клетки и восстанавливает адекватную работу ионных насосов в условиях гипоксии. Аспарагиновая кислота представляет собой алифатическую аминокислоту, присутствующую в организме в составе белков, и в свободном виде играет важную роль в обмене азотистых веществ, участвует в образовании пиримидиновых оснований, а также мочевины. Уменьшая содержание аммиака, аспарагинат защищает ЦНС, нормализует процессы возбуждения и торможения в ней, стимулирует иммунную систему. Аспарагиновая кислота способствует увеличению запасов гликогена, что важно для nutritивной поддержки в целях обеспечения белково-энергетического гомеостаза. Соли аспарагиновой кислоты повышают выносливость, сопротивляемость организма к различным воздействиям, т.е. обладают адаптационным эффектом [18].

Таким образом, калия и магния аспарагинат (КМА) обладает следующими достоинствами: обеспечивает высокую абсорбцию K^+ и Mg^{++} в ЖКТ при минимальных гастроинтестинальных побочных эффектах; не допускает существенного увеличения экскреции K^+ и Mg^{++} ; обеспечивает накопление K^+ и Mg^{++} в клетке; повышает клиническую эффективность ионов K^+ и Mg^{++} , что делает данное лекарство препаратом выбора при дефиците электролитов и позволяет использовать его в рутинной практике, в том числе в условиях отделений интенсивной терапии. ■

Литература

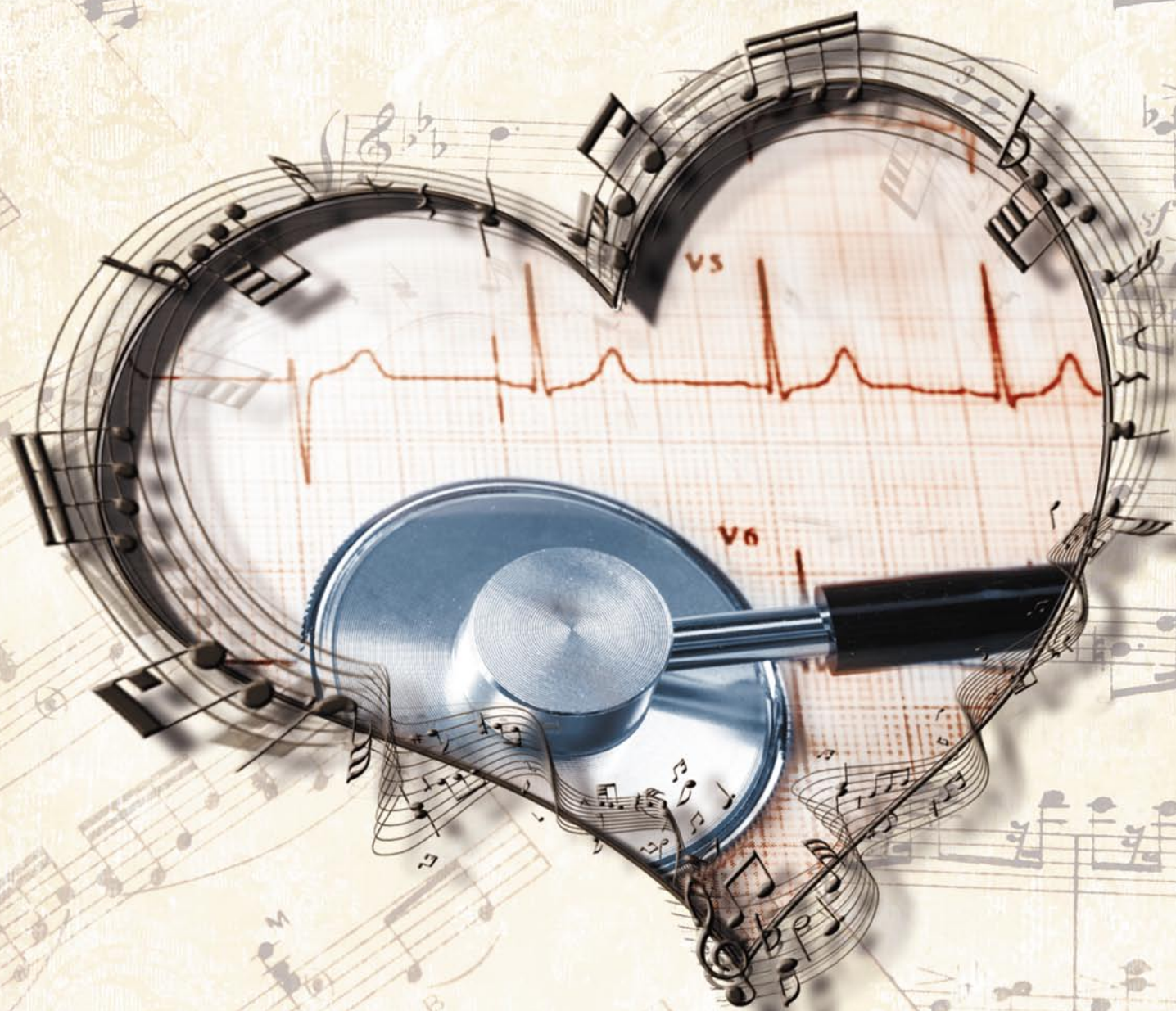
1. *Golf S. W., Bender S., Gruttner J.* On the significance of magnesium in extreme physical stress // *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998, Sep; 12 Suppl. 2: 197–202.
2. *Weiss M. J., Orkin S. H.* Transcription factor GATA-1 permits survival and maturation of erythroid precursors by preventing apoptosis // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995, Oct 10; 92 (21): 9623–9627.
3. *Wang N. P., Chen P.-L., Huang S., Donoso L. A.,*

Lee W.-H., Lee E. Y.-H. P. DNA-binding activity of retinoblastoma protein is intrinsic to its carboxyl-terminal region // *Cell Growth Diff.* 1990. 1, 233–239.

4. *Pearson P. S., Evora P. R., Secombe S. F., Schaff H. V.* Hypomagnesaemia Nitric Oxide Release from Coronary Endothelium: Protective Role of Magnesium Infusion After Cardiac Operation // *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 967–972.
5. *Jellinek H., Takacs E.* Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolemia in rabbits // *Arzneimittelforschung.* 1995 Aug; 45 (8): 836–842.
6. *Rubenowitz E.* Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction // *Epidemiology.* 2000. Vol. 11 (4). P. 416–421
7. *Taylor-Robinson D., Davies H. A., Sarathchandra P., Furr P. M.* 1991. Intracellular location of mycoplasmas in cultured cells demonstrated by immunocytochemistry and electron microscopy // *Int. J. Exp. Pathol.* Vol. 72. P. 705–714.
8. *Cohen L., Laor A., Kitzes R.* Magnesium malabsorption in postmenopausal osteoporosis // *Magnesium.* 1983. Vol. 2. P. 139–143.
9. *Durlach J.* Magnesium chloride or magnesium sulfate: a genuine question // *Magnesium Res.* 2005. Vol. 18, № 3. P. 187–192.
10. *Косарев В. В., Бабанов С. А.* Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Самара, 2010, с. 140.
11. *Мартьянов А. И., Степура О. Б., Пак Л. С., Мельник О. О.* Магний и сердечно-сосудистая система // *Клин. медицина.* 1998. № 8. С. 63–65.
12. *Мартьянов А. И., Остроумова О. Д., Маев И. В.* Роль магния в патогенезе и лечении артериальной гипертензии // *Тер. архив.* 1999. № 12. С. 67–69.
13. *Мартьянов А. И., Остроумова О. Д., Маев И. В.* К вопросу о состоянии системы гомеостаза при эссенциальной гипертензии // *Российские медицинские вести.* 1999. № 3. С. 19–20.
14. *Clausen T., Everts M. E.* Regulation of the Na, K-pump in skeletal muscle // *Kidney Int.* 1989. Vol. 35. P. 1–13.
15. *Верткин А. Л., Талибов О. Б.* Обмен магния и терапия препаратами магния при гестозе // *Фарматека.* 2005, № 2, 13–17.
16. *Физиология человека: в 3-х томах; пер. с англ. / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса.* 3-е изд. М.: Мир, 2004.
17. *Котова О. В., Рябоконь И. В.* Патогенетическая роль дефицита калия и магния в развитии неврологических заболеваний // *РМЖ.* 2012. Т. 29. P. 1493.
18. *Shechter M.* Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 2353.

КМА Берлин-Хеми*

(калия и магния аспарагинат Берлин-Хеми)



На правах рекламы.

*** Краткая инструкция по применению:** Показания к применению: Для устранения дефицита калия и магния в составе комбинированной терапии при различных проявлениях ишемической болезни сердца, включая острый инфаркт миокарда; хронической недостаточности кровообращения; нарушения сердечного ритма (тахикардии, экстрасистолии, включая аритмии вследствие интоксикации сердечными гликозидами). Разрешен к применению с 18 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелые нарушения функции почек; гиперкалиемия; гипермагниемия; гемолиз; олигурия, анурия; артериальная гипотензия; недостаточность функции коры надпочечников; болезнь Аддисона; шок; острый метаболический ацидоз; дегидратация; атрио-вентрикулярная блокада второй и третьей степени; тяжелая миастения, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** прогрессирующая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; риск возникновения отеков; снижение функции почек при невозможности регулярного контроля концентрации магния в сыворотке крови (опасность кумуляции и повышения концентрации магния до токсического уровня); атриовентрикулярная блокада 1 степени; гипофосфатемия; нарушение обмена кальция, магния и фосфата аммония с тенденцией к образованию конкрементов; беременность и период лактации. **Способ применения и дозы:** Для внутривенного применения. Доза препарата подбирается индивидуально и в зависимости от показаний. Если нет других назначений, то рекомендуется 1-2 введения по 500 мл препарата Калия и магния аспарагинат Берлин-Хеми в сутки. Максимальная скорость введения 5 мл/кг/ч в зависимости от индивидуальной переносимости. За одну неделю до кардиохирургического вмешательства и затем в течение недели после него вводят по 500 мл препарата Калия и магния аспарагинат Берлин-Хеми однократно в сутки. Лечение препаратом может быть продолжено в течение нескольких дней до исчезновения или уменьшения патологических симптомов. **Побочное действие:** При соблюдении рекомендованной скорости капельного введения побочных явлений не наблюдалось. При быстром внутривенном введении могут возникнуть симптомы гиперкалиемии и гипермагниемии: тошнота, рвота, мышечная слабость. Со стороны центральной нервной системы: парестезии, парезы, гипорефлексия, кома; со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, аритмия, гипотензия, парадоксальное увеличение числа экстрасистол, атриовентрикулярная блокада. **Форма выпуска КМА:** 250 или 500 мл препарата в пластиковых флаконах. По 10 флаконов в картонную коробку с инструкцией по применению (для стационаров). **Условия хранения:** При температуре от 15°C до 25°C. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Подробная информация содержится в инструкции по применению от 23.04.2014

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
КМА.mod.утвержден в печать 21.11.2013



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Возможности позитронно-эмиссионной томографии при оценке эффективности лечения дисциркуляторной энцефалопатии

К. В. Оверченко*, 1

М. С. Рудас**, кандидат медицинских наук

В. И. Шмырев***, доктор медицинских наук, профессор

* НУЗ ЦКБ № 1 ОАО «РЖД», Москва

** ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва

*** ФГБУ УНМЦ УДП РФ, Москва

Резюме. Позитронно-эмиссионная томография — современный метод функциональной нейровизуализации, позволяющий получать точную информацию о патофизиологических аспектах цереброваскулярных заболеваний, оценивать эффективность их лечения.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, дисциркуляторная энцефалопатия, инструментальный мониторинг лечения цереброваскулярных заболеваний.

Abstract. Positron emission tomography — a modern functional neuroimaging technique, gives accurate information about the pathophysiological aspects of cerebrovascular disease, helps to evaluate the effectiveness of its treatment.

Keywords: positron-emission tomography, chronic cerebral ischemia, instrumental monitoring of cerebrovascular disease treatment.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются второй по частоте причиной ухудшения когнитивных функций, а также вносят определенный вклад в развитие нейродегенеративных нарушений [1]. Ранее в рамках понятия «сосудистые когнитивные нарушения» (СКН) рассматривалась только деменция, однако в настоящее время данная концепция претерпела изменения, и термин СКН описывает весь спектр когнитивного дефицита на фоне ЦВЗ, от легких до наиболее тяжелых проявлений [2].

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — хроническая форма цереброваскулярной патологии, которая характеризуется многоочаговым и/или диффузным ишемическим поражением головного мозга. Важным, во многом определяющим тяжесть состояния пациента, симптомом заболевания является когнитивный дефицит, на последней стадии ДЭ ограничивающий бытовую самостоятельность больного.

Современные методы нейровизуализации позволяют оценивать *in vivo* как

структурные, так и функциональные особенности головного мозга в норме и при патологии. Изучить локализацию, характер и степень повреждения можно с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а получить важную дополнительную информацию об энергетическом метаболизме и перфузии мозговой ткани позволяет позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ — высокоинформативный радиоизотопный метод функциональной нейровизуализации, с помощью которого возможно не только одновременно исследовать показатели мозговой гемодинамики и метаболизма, изучать различные патофизиологические аспекты сосудистых заболеваний головного мозга, но и оценивать эффективность как медикаментозного, так и хирургического лечения.

Особенностью методики ПЭТ является использование радиофармпрепаратов (РФП), меченых ультракороткоживущими радионуклидами (УКЖР). Позитронно-эмиссионный томограф измеряет локальную концентрацию радиоактивного изотопа, введенного в организм. Одним из наиболее широко используемых РФП, в том числе в неврологической практике, является ^{18}F -2-фтордезоксиглюкоза

(^{18}F -ФДГ). Выявлена линейная взаимосвязь между региональным метаболизмом глюкозы и локальной нейрональной активностью [3]. Уровень метаболизма глюкозы — один из важнейших параметров деятельности головного мозга. При сосудистых заболеваниях головного мозга его изменение лежит в основе оценки тяжести и распространенности острой и хронической ишемии мозговой ткани [4].

Отличаясь от глюкозы только замещением гидроксильной группы второго атома углерода на атом фтора, 2-фтор, ^{18}F -2-дезоксиглюкоза, введенная внутривенно, повторяет начальный участок метаболического пути глюкозы, проникая из сосудистого русла в межклеточное пространство и затем в клетки, где фосфорилируется гексокиназой. Продукт реакции — ^{18}F -дезоксиглюкоза-6-фосфат, в отличие от фосфата глюкозы, не вступает в дальнейшие реакции и остается в клетках в течение исследования, что позволяет измерить концентрацию радионуклида ^{18}F в ткани [5, 6].

При любой выраженности когнитивного дефицита сосудистого и/или нейродегенеративного характера показана нейропротекторная терапия [7]. Препараты, улучшающие нейрональный метаболизм, потенциально более

¹ Контактная информация:
kira.overchenko@mail.ru

Таблица 1

Динамика субъективных неврологических симптомов на фоне лечения

Симптом	Выраженность	
	До лечения	После лечения
Шум в ушах	$1,58 \pm 0,67^*$	$0,79 \pm 0,69$
Головная боль	$2,04 \pm 1,1^*$	$0,67 \pm 0,75$
Повышенная утомляемость	$2,5 \pm 1,4^*$	$0,9 \pm 0,4$
Головокружение	$1,9 \pm 0,9^*$	$1,4 \pm 0,89$
Оценка памяти по ВАШ	$63,1 \pm 19,8^*$, мм	$72,2 \pm 17,9$, мм
Оценка внимания по ВАШ	$62,0 \pm 26$, мм	$64,5 \pm 22,1$, мм

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 2

Данные нейропсихологических тестов до и после лечения

Показатель	Значение	
	До лечения	После лечения
КШОПС	$27,4 \pm 2,4$	$27,9 \pm 2,2$
Таблицы Шульте	$68,3 \pm 17,3^*$	$55,6 \pm 12,1$
Субтест повторения цифр	$9,8 \pm 2,1$	$10,6 \pm 3,2$
Субтест шифровки цифр	$32,4 \pm 10,1^*$	$41,07 \pm 9,3$
Тест 5 слов, непосредственное воспроизведение	$4,1 \pm 0,69^*$	$4,7 \pm 0,2$
Тест 5 слов, отсроченное воспроизведение	$3 \pm 1,6^*$	$3,7 \pm 1,1$

Примечание. * $p < 0,05$.

эффективны, в случае их назначения на ранних стадиях сосудистой мозговой недостаточности, когда степень когнитивных нарушений не достигает деменции [8].

Препаратом, обладающим антигипоксантичным и антиоксидантным механизмом действия, является депротеинизированный гемодериват крови телят (Актовегин), содержащий физиологические компоненты. В составе препарата аминокислоты и нуклеозиды, которые обеспечивают стимуляцию анаболических процессов, холин и ГАМК-активацию обмена нейромедиаторов, инозитолфосфатолито-сахариды — стимуляцию транспорта глюкозы в клетку [9].

Клиническая эффективность депротеинизированного гемодеривата крови телят (Актовегин) при хронической цереброваскулярной недостаточности подтверждена рядом исследований. W. Jansen и соавт. наблюдали 120 больных хронической цереброваскулярной недостаточностью, которым назначали препарат по 400 мг (2 таблетки) 3 раза/сут и 400 мг (2 таблетки) 2 раза/сут перорально либо плацебо в течение 12 недель [10]. Отмечалось достоверное улучшение концентрации внимания и мышления в группе депротеинизированного гемодеривата крови телят по сравнению с группой плацебо. В исследовании Letzel

участвовали 1549 пациентов с органическим поражением мозга, в том числе на фоне начальных стадий ишемии мозга сосудистого генеза. Препарат назначали по 400 мг внутривенно в течение 2 недель, далее по 400 мг 3 раза/сут в течение 4 недель. Обнаруживалось достоверное улучшение памяти и внимания у большинства пациентов, также уменьшались явления повышенной утомляемости и выраженность головной боли [11].

В ряде исследований использовались такие инструментальные методы мониторинга лечения, как электроэнцефалография (ЭЭГ) и функциональная МРТ. По данным ЭЭГ-картирования: препарат усиливал амплитуду Р300-потенциалов в теменных отделах головного мозга, которые отвечают за большинство когнитивных функций [9, 12]. В Научном центре неврологии РАМН 44 пациентам с хронической недостаточностью мозгового кровообращения проводили функциональную МРТ головного мозга до и после 14-дневного курса лечения депротеинизированным гемодериватом крови телят, 21 человек получали 1000 мг/сут, 23 человека — 160 мг/сут. В обеих группах выявлялось расширение соответствующих зон активации и усиление их интенсивности, что было обусловлено улучшением метаболизма и перфузии под действием препарата [13].

Материалы и методы исследования

12 пациентов с ДЭ 1-й и 2-й стадий с недементными когнитивными нарушениями получали 2000 мг депротеинизированного гемодеривата крови телят (Актовегин) внутривенно капельно в течение 10 дней. До и после лечения проводились следующие нейропсихологические тесты: КШОПС (краткая шкала оценки психического статуса), субтест повторения цифровых рядов в прямом и обратном порядке Векслера, субтест шифровки цифр Векслера, таблицы Шульте, тест запоминания 5 слов. Дополнительными критериями действия препарата являлись динамика субъективных неврологических симптомов (выраженность оценивалась по формализованной шкале от 0 (нет нарушений) до 4 (грубые нарушения)) и данные самостоятельной оценки пациентом памяти и внимания по визуальной аналоговой шкале. До и после лечения проводилась ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для изучения возможностей данного метода при мониторинге терапии ДЭ.

ПЭТ-исследования метаболизма глюкозы проводились на позитронно-эмиссионных томографах ЕСАТ-Ехаст 47 или ЕСАТ951, с глубиной поля зрения 18 и 10,5 см соответственно и пространственным разрешением

5–6 мм во всех трех плоскостях. От 4 до 5 mCi фтордезоксиглюкозы, меченой фтором-18 (^{18}F -ФДГ), вводилось болюсом внутривенно в 5 мл физиологического раствора. Сканирование, длящееся 20 минут, начиналось через 30–40 минут после инъекции. В течение всей процедуры в помещении поддерживался минимальный уровень освещения и шума.

Начальный визуальный анализ проводился с использованием цветовой шкалы и позволял выявить зоны очагового гипометаболизма. Ввиду субъективности визуальных критериев был проведен полуколичественный анализ полученных результатов. Для полуколичественной интерпретации результатов сопоставляли выбранные области интереса (ОИ) к референтным регионам (контралатеральному участку коры). Заборы крови для расчета абсолютных значений скорости метаболизма глюкозы (СМГ) (выраженных в ммоль/100 г ткани/мин) не проводились и в качестве относительной оценки СМГ использовались выраженные в % значения накопления ^{18}F -ФДГ в областях интереса (ОИ), соответствующие цитоархитектоническим полям Бродмана (ПБ), с использованием в качестве референтных областей как всего мозга, так и мозжечка. Приведение индивидуальных изображений к стандартной форме выполнялось при помощи пакета программ SPM8, расчет средних значений исследуемых ОИ, соответствующих полям Бродмана и подкорковым ядрам, — в пакете WFUPicAtlas.

Результаты исследования

Обследовано 12 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией до и после лечения, у 4 отмечалась 1-я стадия, а у 8 — 2-я стадия заболевания. Средний возраст пациентов составил $68,9 \pm 9,2$ года. На фоне проводимой терапии улучшалось общее состояние пациентов, отмечались уменьшение или регресс головной боли, головокружения, повышенной утомляемости, шума в ушах. Отмечалось достоверное улучшение оценки внимания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с $63,1 \pm 19,8$ мм до $72,2 \pm 17,9$ мм ($p < 0,05$), также возросла оценка памяти по ВАШ, однако различия не достигали уровня статистически значимых (табл. 1).

На фоне проводимой терапии отмечалась тенденция улучшения показателей теста КШОПС, однако уровень изменений не был статистически значимым.

Время прохождения таблиц Шульте достоверно уменьшилось с $68,3 \pm 17,3$ с до $55,6 \pm 12,1$ с. Обнаружены статистически значимые различия при выполнении теста 5 слов. Показатели субтеста повторения цифр возросли с $9,8 \pm 2,1$ до $10,7 \pm 3,4$ балла, однако различия не достигли статистической значимости, результат субтеста шифровки цифр достоверно увеличился с $32,4 \pm 10,1$ до $41,07 \pm 9,3$ балла (табл. 2).

При исследовании метаболизма головного мозга с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ до и после курса лечения 7 (58,3%) пациентов выявлено уменьшение, у 2 (16,7%) — увеличение числа очагов гипометаболизма, у 3 (25%) их количество осталось неизменным. Количество очагов гипометаболизма до начала терапии составило $2,75 \pm 1,2$, после — $2 \pm 1,6$, отмечалась тенденция к снижению их числа, однако различия не достигали уровня статистически значимых.

Изучение уровня регионарного метаболизма глюкозы обнаружило его статистически значимое увеличение в гиппокампе ($p = 0,01$) и миндалевидном теле справа ($p = 0,02$), отмечалась тенденция к нарастанию уровня метаболизма глюкозы в гиппокампе слева ($p = 0,07$).

Выводы

Применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с целью мониторинга нейропротекторной терапии при ДЭ позволило установить достоверное улучшение уровня функциональной активности гиппокампа и миндалины правого большого полушария, выявлена тенденция к уменьшению количества очагов гипометаболизма. Проведенная терапия способствовала значимому уменьшению выраженности субъективных неврологических симптомов, оцененных по формализованной шкале, и улучшению когнитивных функций по данным ряда нейропсихологических тестов. Полученные ПЭТ-данные позволяют сделать вывод о положительном влиянии проведенного лечения депротеинизированным гемодериватом крови телят на церебральный метаболизм. ■

Литература

1. Nilsson P. M., Roman G. C., Sellke F. W., Seshadri K. S., Bennett D. A., Chui H. C., Higashida R. T., Ruth Lindquist, David Nyenhuis, Ronald C. Petersen, Julie A. Schneider, Christophe Tzourio, Donna Greenberg, Costantino Iadecola, Lenore J. Launer, Stephane Laurent, Oscar L. Lopez, Philip B. Gorelick, Angelo Scuteri, Sandra E. Black, Charles

- DeCarli, Steven M. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American stroke association Stroke 2011.
2. Rasquin S. M. C. Vascular Cognitive Impairment. Phenomenology, Course, Risk Factors, NeuroPsych Publishers Maastricht, The Netherlands, 2004. P. 216.
3. Sokoloff L. Energetics of functional activation in neural tissues // ZNeurochem. Res. 1999. V. 24, № 2. P. 321–329.
4. Зозуля И. С., Алексеева Т. С. Клинико-инструментальные особенности дисциркуляторной энцефалопатии по данным томографических методов нейровизуализации // Украинський медичний часопис. 2004, № 3, 41, V/VI, с. 116–119.
5. Рудас М. С., Насникова И. Ю., Матякин Г. Г. Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике. Учебно-методическое пособие. М., 2007. 46 с.
6. Рудас М. С., Матякин Г. Г., Насникова И. Ю. Возможности позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ДГ в диагностике неврологических заболеваний // Кремлевская медицина. 2007. № 3. С. 83–86.
7. Артемьев Д. В., Захаров В. В., Левин О. С. и др. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте / Под ред. Н. Н. Яхно. М.: Servier, 2005.
8. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты // Трудный пациент. 2005. № 6. С. 21–24.
9. Остроумова О. Д., Смолячук Е. А., Поликарпова О. В. Головной мозг как орган-мишень артериальной гипертензии // Фарматека. 2010, № 20, с. 48–53.
10. Jansen W., Brueckner G. W. Treatment of chronic cerebrovascular diseases with Actovegin forte // Therapiewoche. 1982; 41: 3–12.
11. Letzel H., Schictiger U. Применение Актовегина у пожилых пациентов с органическим синдромом. Мультицентровое исследование 1549 пациентов // Рос. мед. журн. 2003; 11 (21): 3–6.
12. Anderer P., Pascual-Marqui R. D., Semlitsch H. V. et al. Electrical Sources of P 300 Event-Related Brain Potential Revealed by Low Resolution Electromagnetic Tomography // Neuropsychobiology. 1998; 37: 2027.
13. Танащян М. М., Бархатов Д. Ю., Родионова Ю. В., Коновалов Р. Н. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Неотложные состояния в неврологии. Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под ред. Суслиной З. А., Пирадова М. А. С. 168–171.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для 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)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т. ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т. ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по 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

www.actovegin.ru

www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: август 2014.

Сравнительное изучение эффективности и переносимости воспроизведенного и оригинального препаратов триметазида у пациентов с ишемической болезнью сердца

О. А. Рогачева*

М. В. Журавлева**, 1, доктор медицинских наук, профессор

Т. Р. Каменева***, кандидат медицинских наук

Г. В. Кукушкин****, кандидат медицинских наук

Е. И. Лутина*

* ГБУЗ ГKB № 23 им. «МЕДСАНТРУД» ДЗМ, Москва

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

*** ГБУЗ ГKB № 3 ДЗМ, Москва

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

Резюме. Изучение терапевтической эффективности и переносимости двух препаратов триметазида у пациентов со стабильной стенокардией показало, что клиническая эффективность воспроизведенного триметазида сопоставима по основным фармакодинамическим эффектам с оригинальным триметазидом.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, ишемическая болезнь сердца, клиническая эффективность, генерик, триметазидин, терапевтическая эквивалентность.

Abstract. The study of therapeutic effectiveness and tolerance of two trimetazidine preparations with patients with stable angina has shown that clinical effectiveness of reproduced trimetazidine is comparable with original trimetazidine by main pharmacodynamical effects.

Keywords: exertional angina, ischemic heart disease, clinical effectiveness, generic, trimetazidine, therapeutic equivalence.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) играют решающую роль в эволюции общей смертности в России. В 2009 г. смертность от болезней системы кровообращения в РФ составила 56,5% в общей структуре смертности. Из них около половины приходится на смертность от ИБС.

В странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий происходит устойчивое снижение смертности от ИБС. В России показатели сердечно-сосудистой смертности значительно выше, однако последние 2–3 года наметилась тенденция к их стабилизации.

Основным клиническим проявлением ИБС является стенокардия. Частота стенокардии значительно увеличивается с возрастом: у женщин с 0,1–1% в возрасте 45–54 лет до 10–15% в возрасте 65–74 лет; у мужчин с 2–5% в возрасте 45–54 лет до 10–20% в возрасте 65–74 лет.

В большинстве европейских стран распространенность стенокардии составляет 20–40 тыс. на 1 млн населения [1].

Данные доказательной медицины предоставляют врачу огромные возможности в отношении лечения и профилактики ССЗ. В многочисленных контролируемых клинических исследованиях продемонстрирована способность целого ряда лекарственных препаратов

оказывать эффективное и безопасное терапевтическое действие, продлевая жизнь больных с ССЗ и улучшая качество их жизни [2–5].

Однако не следует забывать о том, что все результаты этих исследований были получены с использованием оригинальных препаратов.

Как известно, на рынке существуют оригинальные лекарства и воспроизведенные препараты (генерики). По официальным источникам соотношение оригинальных и воспроизведенных препаратов в России определяется как 1:4 (Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных ССЗ 2009 г.).

Отличительной особенностью оригинальных препаратов является их высокая стоимость, в связи с чем ограничено их широкое применение [6].

Генерики с доказанной терапевтической эффективностью могут применяться в клинической практике, и только при назначении таких генериков мы сможем ожидать результатов, сопоставимых с теми, что были получены в контролируемых рандомизированных исследованиях с оригинальными препаратами [7–9].

Целью настоящей работы являлось изучение терапевтической эффективности и переносимости двух препаратов триметазида и фармакоэкономической целесообразности их применения у пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК.

Материал и методы

Характеристика материала

В исследование было включено 40 пациентов (17 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст — 53 года), нахо-

¹ Контактная информация: mvzhuravleva@mail.ru

Таблица

**Сравнительная характеристика больных (до лечения).
Результаты рандомизации (M ± SD)**

Показатель	Группа 1. Антистен МВ (n = 20)	Группа 2. Предуктал МВ (n = 20)
Средний возраст, лет	52,8 ± 8,2	53,8 ± 11,1
Количество женщин, абс.	12	11
Количество мужчин, абс.	8	9
Продолжительность сердечной недостаточности (СН), лет	4,1 ± 2,2	4,7 ± 2,8
Количество приступов стенокардии в неделю, абс.	3,1 ± 1,1	3,3 ± 1,2
Курение	1	2
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), ммоль/л	3,7 ± 2,1	3,1 ± 2,0
ВЭМ (время нагрузки), мин	3,5 ± 1,5	3,8 ± 1,3
ХМ-ЭКГ (депрессия сегмента ST), мм	1,8 ± 0,7	1,9 ± 0,8

дящихся на стационарном или амбулаторном лечении с диагнозом «ИБС, стабильная стенокардия II–III ФК».

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты до включения в исследование подписали добровольное информированное согласие.

Все включенные в исследование пациенты исходно и через 3 месяца терапии проходили комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, включавшее выяснение жалоб и анамнеза, физикальное обследование, клинический и биохимический анализы крови. В динамике учитывали количество приступов стенокардии за сутки.

Для оценки качества жизни больных в исследовании использовали опросник SF-36 (оценка качества жизни) и визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

Уровень толерантности к физической нагрузке у больных контролировали с помощью тредмил-теста по протоколу R. Bruce.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили на приборе KENZ, оценивали общую продолжительность ишемической депрессии ST > 1 мм, количество эпизодов ишемической депрессии ST в течение суток.

Пациенты, включенные в исследование, прошли обследование с учетом данных анамнеза. Учитывались следующие показатели: возраст, пол, вес, рост, наличие факторов риска (ФР) развития ССЗ, длительность заболевания, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, уровень артериального давления (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Из биохимических показателей контролировался уровень калия, креатинина, глюкозы, показатели липидного обмена, а также уровни ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и билирубин.

Критерии включения:

- возраст от 35 до 75 лет;
- пациенты, получающие стандартную антиангинальную терапию (бета-адреноблокаторы (БАБ), нитраты пролонгированного действия или антагонисты кальция (АК)) кроме Триметазида МВ;
- ИБС, документально подтвержденная наличием в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), или оперативного вмешательства по реваскуляризации миокарда, или данными ангиографии, скintiграфии, а также положительными результатами нагрузочных тестов, типичными для ишемии миокарда (велозерометрия (ВЭМ) или тредмил-тест);

- стабильная стенокардия II или III ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов;
- положительные результаты ВЭМ-пробы — горизонтальное либо нисходящее снижение сегмента ST, либо его подъем на 1 и более мм (в дискордантных отведениях); косо восходящее снижение ST, либо его подъем на 1,5 и более мм (в дискордантных отведениях) протяженностью не менее 0,08 сек от точки j;
- отрицательный результат теста на беременность и использование адекватной контрацепции на протяжении всего исследования для женщин репродуктивного возраста;
- готовность и способность пациента четко выполнять требования Протокола клинического исследования;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- повышенная чувствительность к триметазидину;
- нестабильная стенокардия, ИМ, стентирование, транслюминальная баллонная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 3 месяца перед включением;
- стенокардия напряжения IV ФК;
- недостаточность кровообращения (НК) II Б и III стадий;
- фракции выброса (ФВ) левого желудочка < 40%;
- сахарный диабет (СД) 1-го типа любого течения и СД 2-го типа тяжелого течения;
- артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени (АД сист > 180 мм рт. ст. и/или АД диаст > 110 мм рт. ст.) на фоне гипотензивной терапии;
- женщины в период беременности и лактации;
- лечение триметазидином в течение последнего месяца до включения в исследование;
- участие в других исследованиях в последние 3 месяца перед включением;
- злоупотребление алкоголем, психотропными, наркотическими веществами.

Протокол исследования

В исследование было включено 40 пациентов, которые были распределены на две группы по 20 человек и получили по 1 курсу терапии длительностью 3 месяца воспроизведенным триметазидином Антистен МВ (ООО «Озон», Россия) или оригинальным препаратом Предуктал МВ (Servier, Франция).

Разделение пациентов на группы проводилось путем рандомизации «методом конвертов». Общая длительность исследования для каждого пациента составила 3 месяца.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводились рутинные лабораторные методы исследования, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), ВЭМ, использовали опросник SF-36 (оценка качества жизни) и шкалу ВАШ. Через 3 месяца лечения проводилось контрольное исследование ЭКГ, ЭХО-КГ, суточное ХМ-ЭКГ, ВЭМ, использовали опросник SF-36 (оценка качества жизни) и шкалу ВАШ.

На протяжении всего исследования проводилась оценка общей переносимости препаратов и частота приступов стенокардии, проводился контроль АД и ЧСС.

Статистический анализ данных включал элементы описательной статистики (количество больных, средние и стандартные ошибки и др.).

Была оценена эффективность препаратов и проведена оценка нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов. Достоверность различий оценивали с использованием парного t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

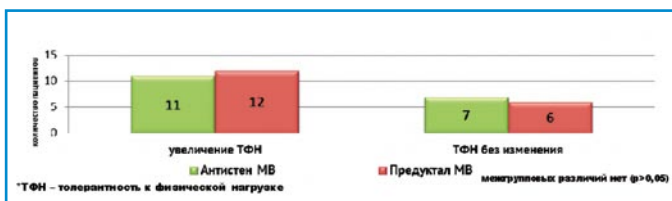


Рис. 1. Динамика количества пациентов с увеличением толерантности к физической нагрузке (ТФН) на фоне терапии препаратами Антистен МВ и Предуктал МВ



Рис. 2. Динамика количества пациентов с достоверной депрессией сегмента ST на фоне терапии препаратами Антистен МВ и Предуктал МВ

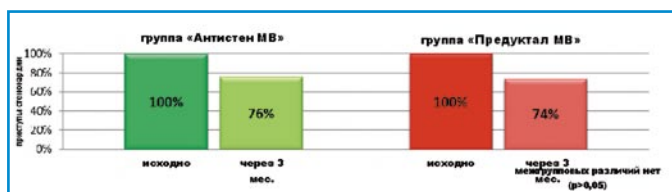


Рис. 3. Динамика количества приступов стенокардии на фоне терапии препаратами Антистен МВ и Предуктал МВ

Результаты и обсуждение

Пациенты групп рандомизации на начало исследования значимо не различались по основным параметрам (клинико-демографическая характеристика, показатели ВЭМ, ЭХО-КГ, суточное ХМ-ЭКГ) (табл.).

На фоне терапии увеличение толерантности к физической нагрузке при ВЭМ было достигнуто у 60% пациентов в группе Антистен МВ и 65% пациентов в группе Предуктал МВ (рис. 1).

Уменьшение или исчезновение депрессии сегмента ST при суточном мониторингировании ЭКГ отмечалось у 45% в группе Антистен МВ и 50% в группе Предуктал МВ (рис. 2).

Количество приступов стенокардии по окончании трех месяцев терапии уменьшилось на 24% в группе пациентов, принимавших Антистен МВ; в группе пациентов, принимавших Предуктал МВ, уменьшение приступов стенокардии составило 26% (рис. 3).

При проведении статистического анализа с использованием стандартных методов описательной статистики по основным исследуемым показателям между препаратами достоверных отличий выявлено не было. Межгрупповые различия были недостоверны ($p > 0,05$).

Всего из исследования выбыло 4 человека: 1 женщина на фоне приема Антистен МВ через 1,5 недели в связи с жалобами на головокружение и 2 женщины на фоне приема Предуктал МВ из-за тошноты, возникшей у одной на 4-й день, а у другой на 7-й день. Нежелательные лекарственные реакции не носили характера серьезных, но потребовали отмены препарата. 1 мужчина из группы «Антистен МВ» отказался от дальнейшего участия в исследовании на втором визите по причинам, не связанным с переносимостью препарата.

Полностью 3-месячный курс лечения препаратами Антистен МВ и Предуктал МВ завершили 36 человек. Зарегистрированные нежелательные лекарственные реакции были типичные для этого класса препаратов и неоднократно описаны другими исследователями [10, 11].

В итоге по завершении исследования в обеих группах отмечались положительные изменения на ЭКГ, повышение толерантности

к физической нагрузке и уменьшение частоты приступов стенокардии, что свидетельствует о целесообразности назначения триметазидина в дополнение к базисной терапии пациентов с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия II-III ФК [12, 13].

Заключение

Таким образом, в исследовании достоверно показана клиническая эффективность воспроизведенного триметазидина Антистен МВ («Озон», Россия), сопоставимая по основным фармакодинамическим эффектам с оригинальным триметазидином Предуктал МВ (Servier, Франция).

Однако при назначении как Антистена МВ, так и других метаболитических препаратов следует использовать принципы персонализированной медицины. ■

Литература

1. Медико-демографические показатели в Российской Федерации в 2009 году. Статистические материалы. М.: Росстат; 2010.
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Приложение 4: 1–40.
3. Ольбинская Л. И., Морозова Т. Е., Сизова Ж. М. и др. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006.
4. Pillutla P., Hwang Y. C., Augustus A. et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005; 288: 1229–1235.
5. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабричная С. В., Полетаева Л. В. Миокардиальная цитопroteкция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011; 2: 9–14.
6. Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Вашурин И. В. Что такое терапевтическая эквивалентность (дженерика) и как ее доказать // РФК. 2011; 7 (2): 241–245.
7. Скибицкий В. В., Фендрикова А. В. Триметазидин в миокардиальной цитопroteкции: оригинал или генерики? // Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 67–70.
8. Белоусов Ю. Б. Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. 2003; 7–8: 4–9.
9. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов // РФК. 2012; 8 (2): 2–7.
10. Васюк Ю. А., Шальнова С. А., Куликов К. Г., Школьник Е. Л. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы // Кардиология. 2008; 12: 10–13.
11. Маколкин В. И., Осадчий К. К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ) // Кардиология. 2003; 6: 18–22.
12. Жарова Е. А. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения // Сердце. 2002; 1: 204–206.
13. Фендрикова А. В., Скибицкий В. В. Эффективность оригинального препарата триметазидина МВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами стенокардии (исследование ЭТАЛОН) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (4): 96–100.

Антистен МВ

Триметазидин
таблетки пролонгированного действия

Улучшая метаболизм,
сохраняет активность



Триметазидин с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату*

*Источник: «Сравнительное изучение эффективности и переносимости воспроизведенного и оригинального препаратов триметазида Антистен МВ и Предуктал МВ у пациентов с ишемической болезнью сердца».

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.
Произведено Фармацевтическая компания «Озон»
ЛСР-008140/10. Реклама.

**OZON**
ФАРМАЦЕВТИКА
www.ozonpharm.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	09.09–06.10	1 мес
Эндокринологическая гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи, эндокринологи, терапевты	09.09–29.09	1 мес
Физиотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Акушеры-гинекологи, неврологи, врачи общей врачебной практики, травматологи-ортопеды, педиатры, врачи СМП, терапевты	08.09–16.12	3 мес
Гериатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра гематологии и гериатрии, Москва	Гериатры	04.09–29.10	2 мес
Диагностика и терапия аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.09–30.10	2 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Педиатры, терапевты, врачи общей врачебной практики	01.09–23.12	4 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	01.09–11.10	1,5 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	08.09–18.10	1,5 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии ФПДО, Москва	Аллергологи-иммунологи, врачи лечебных специальностей	02.09–27.10	2 мес
Гастроэнтерология	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Терапевты, педиатры, врачи общей врачебной практики	08.09–29.12	4 мес
Анестезиология и реаниматология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	01.09–26.09.	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФУВ, Москва	Врачи лечебных специальностей	08.09–26.12	3,5 мес
Гастроэнтерология (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФУВ, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты	08.09–17.10	0,5 мес
Диетология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра диетологии и нутрициологии ФУВ, Москва	Врачи лечебных специальностей	08.09–26.12	3,5 мес
Подологические методы лечения болезней ногтей и кожи стоп	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФУВ, Москва	Дерматовенерологи, клинические микологи	08.09–19.09	0,5 мес
Актуальные вопросы неврологии в амбулаторной практике	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии ФУВ, Москва	Неврологи, врачи общей практики	08.09–03.10	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии терапевтического ф-та, Москва	Терапевты	01.09–27.09	1 мес
Дифференциальная диагностика заболеваний суставов	РМАПО, кафедра ревматологии терапевтического ф-та, Москва	Ревматологи, терапевты	02.09–29.09	1 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра педиатрии педиатрического ф-та, Москва	Педиатры	01.09–11.10	1 мес
Нефрология	РМАПО, кафедра педиатрии педиатрического ф-та, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.09–25.12	4 мес

Не забудь выписать любимый журнал



Мобильная версия



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/

Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 06
(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 России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 06
(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

Леркамен®

лерканидипин

**Леркамен® – первый лерканидипин,
зарегистрированный в России***



Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача
Lerc_adv_A4_21.07.14

**Эффективное снижение АД и хорошая
переносимость^{1,2,3}**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕРКАМЕН®, МНН: лерканидипин, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: дигидропиридиновый антагонист кальция (блокатор «медленных» кальцевых каналов), ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10–20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; аортальный стеноз; в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 12 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, галактоземия, синдром нарушенного всасывания глюкозы, галактозы; беременность и период кормления грудью; женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность; печеночная недостаточность; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКГ); ИБС; дисфункция левого желудочка, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; редко: эффе

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению от 09.04.12

1. Barrios V. et al. Blood Pressure 2002; 11: 95-100
2. Barrios V. et al. Int J Clin Pract. Nov 2006; 60(11): 1364-1370
3. Barrios V. et al. The British Journal of Cardiol 2006; 13:434-440

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

*ГРЛС Дата инструкции 09.04.2012

по лицензии RECORDATI

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ