

Лечащий Врач

Medical Journal

16+

Медицинский научно-практический журнал № 7 2016

Симпозиум



КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

- АГ, обусловленная вегетативной дисфункцией
- Хроническая венозная недостаточность
- АГ у пациентов высокого риска
- Коморбидный пациент с АГ и ХОБЛ
- Гипоплазия позвоночной артерии

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Болевой синдром при остеоартрозе
- Выбор НПВП
- Лефлуномид в лечении ревматоидного артрита
- Случай рефрактерного течения и нежелательных явлений терапии РА

Страничка педиатра

- Проблемы диагностики синдрома удлиненного интервала QT у новорожденных детей

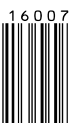
Актуальная тема

- Особенности микробиоты урогенитального тракта во время беременности

Клинические исследования

- Остеоартроз коленного сустава • Обострение подагрического артрита
- Острые и подострые заболевания опорно-двигательного аппарата

ISSN 1560-5175

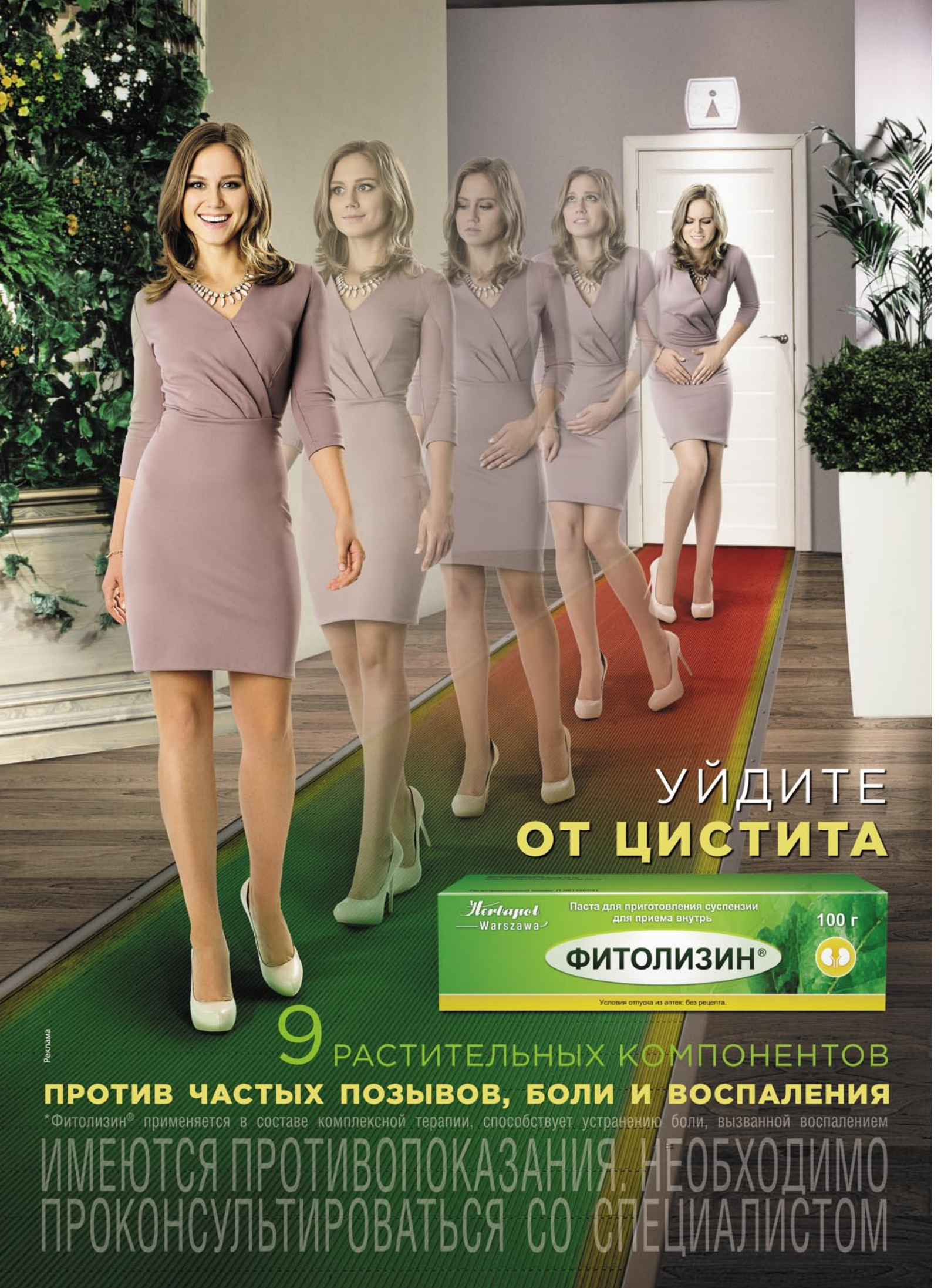


Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300

«Каталог российской прессы» 99479



УЙДИТЕ ОТ ЦИСТИТА



Реклама

**9 РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ
ПРОТИВ ЧАСТЫХ ПОЗЫВОВ, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ**

*Фитолизин® применяется в составе комплексной терапии, способствует устранению боли, вызванной воспалением

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**

Лечащий Врач

№7 2016

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Андрей Данилов

КОРРЕКТОР
Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА
Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: pract@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Подписные индексы:
Объединенный каталог «Пресса России» — 38300
«Каталог российской прессы» — 99479

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»
Светлана Иванова, Майя Андрианова,
Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в типографии «Финтрекс»,
115477, г. Москва,
ул. Кантемировская, д. 60
Журнал выходит 12 раз в год.
Тираж 50 000 экземпляров.
Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Все исключительные (имущественные) права с момента
получения материалов от авторов принадлежат редакции.
Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.

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



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Перед вами номер по кардиологии и ревматологии. Трудно переоценить значение решения задач, которые стоят перед российскими кардиологами, ведь, несмотря на все усилия, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему остается на первом месте.

Так, по статистике Росстата, наибольшее число летальных исходов (133,7 тыс.) произошло из-за болезней системы кровообращения. Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, как и годом ранее, — самые распространенные причины смертности в России. От них в 2015 г. умерло соответственно 62 тыс. и 26,7 тыс. россиян. Настораживает тот факт, что на третьем месте (после инфарктов и инсультов) смертность от онкозаболеваний. Новообразования стали причиной смертей у 67,4 тыс. человек, причем большинство смертельных случаев произошло из-за злокачественных новообразований — от них погибли 66,5 тыс. человек. Что может изменить картину? На мой взгляд, во-первых, это знания, необходимые врачам. Во-вторых, ответственность пациента за свое здоровье и за тщательное исполнение всех рекомендаций врача.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

№ 7, 2016

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



Новости

News

Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Терапия пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, обусловленной вегетативной дисфункцией/ О. Б. Доронина, С. В. Цой, К. С. Доронина 6

Therapy of young patients with arterial hypertension conditioned by vegetative dysfunction/ O. B. Doronina, S. V. Tsoy, K. S. Doronina 6

Консервативное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в амбулаторных условиях/ С. М. Лазарев, Е. Ю. Лазарева 12

Conservative treatment of lower limb chronic venous insufficiency in outpatient conditions/ S. M. Lazarev, Ye. Yu. Lazareva 12

Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация?/ С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова, Ю. В. Жернакова, А. О. Конради, С. А. Бойцов 17

Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination?/ S. A. Shalnova, A. D. Deev, Yu. A. Balanova, Yu. V. Zhernakova, A. O. Konradi, S. A. Boytsov 17

Коморбидный пациент с артериальной гипертензией и ХОБЛ/ Н. Ю. Григорьева. 24

Comorbid patient with arterial hypertension and COPD/ N. Yu. Grigoryeva 24

Распространенность гипоплазии позвоночной артерии и ее клиническая значимость у пилотов старшей возрастной группы/ В. В. Книга, Г. Н. Бирюкбаева, А. Ю. Кузьмина 28

The prevalence and clinical significance of vertebral artery hypoplasia in pilots of older age groups/ V. V. Kniga, G. N. Biryukbaeva, A. Yu. Kuzmina 28

Под стекло 32

Under the glass 32

Болевой синдром при остеоартрозе — важная клиническая проблема/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, Т. В. Кропотина, Ю. В. Арбузова 33

Pain syndrome in osteoarthritis- an important clinical issue/ M. I. Shupina, G. I. Nechaeva, E. N. Loginova, T. V. Kropotina, Yu. V. Arbuzova 33

Коллоквиум

Colloquium



	Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями/ Т. Е. Морозова, Д. Г. Шмарова, С. М. Рыкова	39
	The choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatologic profile with concomitant cardiovascular diseases/ T. E. Morozova, D. G. Shmarova, S. M. Rykova	39
	Лефлуномид в лечении ревматоидного артрита и перспективы использования при других заболеваниях/ Н. В. Чичасова	46
	Leflunomide in treatment of rheumatoid arthritis and prospects of its use in other diseases/ N. V. Chichasova	46
	Случай рефрактерного течения и нежелательных явлений терапии ревматоидного артрита: описание клинического наблюдения/ Е. А. Трофимов, А. С. Трофимова	55
	The case of refractory course and adverse events of rheumatoid arthritis therapy: a clinical observation/ E. A. Trofimov, A. S. Trofimova	55
Страничка педиатра Pediatrician's page	Проблемы диагностики синдрома удлинённого интервала QT у новорожденных детей/ А. Ю. Черемисина, Е. В. Анциферова, Н. А. Воронина, Т. В. Стельмашук, Е. Ю. Емельяничик, С. Ю. Никулина	58
	Problems of diagnostics of prolonged QT interval in newborn children/ A. Yu. Cheremisina, E. V. Antsiferova, N. A. Voronina, T. V. Stelmashuk, E. Yu. Emelyanchik, S. Yu. Nikulina	58
Актуальная тема Topical theme	Особенности микробиоты урогенитального тракта во время беременности: роль иммуномоделирующей терапии/ Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков, Р. И. Глушаков, С. А. Карпеев	61
	Characteristics of urogenital tract microbiota during pregnancy: meaning of immunomodulating therapy/ N. I. Tapilskaya, S. N. Gaidukov, R. I. Glushakov, S. A. Karpeev	61
Клинические исследования Clinical trials	Сравнительное исследование комплексного гомеопатического препарата и селективного ингибитора ЦОГ-2 при остеоартрозе коленного сустава/ Х. Бирнессер, П. Кляйн, М. Вайзер	65
	Comparative study of homeopathic preparation and selective COX-2 inhibitor in knee-joint osteoarthritis/ H. Birnesser, P. Klein, M. Weiser	65
	Эффективность гранулированной формы нимесулида в терапии обострений подагрического артрита/ М. И. Удовика	69
	The effectiveness of granular forms of nimesulide in the treatment of acute gouty arthritis/ M. I. Udovika	69
	Клиническая эффективность гомеопатического биорегуляторного препарата при лечении пациентов с острыми и подострыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата/ А. А. Марьяновский	74
	Clinical efficiency of homeopathic bioregulating preparation in treatment of patients with acute and sub-acute musculoskeletal diseases/ A. A. Maryanovsky	74
Alma mater	Последипломное образование	80
	Postgraduate education	80

Редакционный совет / Editorial board

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. 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. Юшук/ 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)

В России готовится к производству оригинальный антитромботический препарат с передачей уникальной биотехнологии производства

В Посольстве Южно-Африканской Республики в России компания «Аспен» (ЮАР) и НАНОЛЕК подписали соглашение о производстве в России инъекционных антикоагулянтов и передаче уникальной биотехнологии.

Хенри Шорт, чрезвычайный и полномочный министр посольства ЮАР в России, в своем выступлении отметил, что у ЮАР накоплен большой потенциал в области здравоохранения и фармацевтики.

В 2015 г. было принято решение о локализации в России на заводе НАНОЛЕК в Кировской области низкомолекулярного гепарина Фраксипарин (надропарин кальция). Препарат не имеет биоаналогов, а производство низкомолекулярного гепарина на основе кальциевой соли является уникальной технологией.

В мире надропарин кальция более 30 лет применяется как на госпитальном, так и амбулаторном этапах лечения пациентов реанимационного, онкологического, хирургического, ортопедического, гинекологического, кардиологического профилей. Собрана обширная научная база применения препарата у разных категорий пациентов, включая метаанализы (исследования с наивысшей степенью доказательности) от независимых организаций. В России препарат является одним из лидеров сегмента тромболитики.

Владимир Христенко, президент НАНОЛЕК: «Запуск полного цикла производства препарата Фраксипарин на заводе НАНОЛЕК предполагает несколько этапов. Первые серии локализованного препарата будут доступны уже в IV квартале 2016 г. Начиная с 2018 г. будет запущено производство полного цикла. Уникальность проекта — во внедрении технологического ноу-хау, в реализацию которого компания НАНОЛЕК дополнительно инвестирует более 100 млн рублей. Наш завод построен «с нуля» и соответствует стандартам GMP и ISO. Специалисты обладают всеми необходимыми компетенциями, при этом компания совместно с партнерами продолжает вкладывать в развитие их знаний и навыков».

Предполагаемый объем выпуска лекарственных препаратов в год составит 15 млн преднаполненных одноразовых шприцев с системой защиты иглы, что полностью сможет удовлетворить потребности российского рынка. В рамках подписанного соглашения компания «Аспен» передает компании НАНОЛЕК технологию производства препаратов по полному циклу, включая передачу уникальной технологии производства низкомолекулярного гепарина на кальциевой соли стоимостью около 2 млрд долларов США. Также «Аспен» проведет профессиональную подготовку специалистов НАНОЛЕК для воспроизведения всех технологических этапов.

9 из 10 пациентов с фибрилляцией предсердий хотели бы участвовать в принятии решения о терапии пероральными антикоагулянтами

Первый в своем роде международный опрос, посвященный изучению информированности об инсульте и представлений о фибрилляции предсердий (ФП) у более чем 900 пациентов с ФП показал, что 9 из 10 пациентов с ФП, принявших участие в опросе, были обеспокоены риском инсульта. Пациенты активно ищут информацию о методах лечения, чтобы снизить риск развития инсульта, связанный с ФП. Многие пациенты хотят участвовать в процессе принятия решений о выборе перорального антикоагулянта (ПОАК).

Эти и другие результаты опроса были представлены на Второй конференции Европейской организации по инсульту, которая состоялась в Барселоне.

«Впервые мы получили такие обширные данные о восприятии и предпочтениях в лечении у пациентов с ФП в разных странах, — комментирует руководитель исследования Д. Лэйн (D. Lane), сотрудник Универси-

тета Бирмингема (Великобритания). — Одним из ключевых результатов опроса является то, что многие пациенты с ФП хотят участвовать в принятии решения о том, какой пероральный антикоагулянт им принимать. Это стремление отражает рекомендации, содержащиеся в действующих профессиональных руководствах, которые призывают к учету ценностей и предпочтений пациентов при выборе терапии пероральным антикоагулянтом».

Исследование подчеркивает важность взаимодействия между пациентом и лечащим врачом: для более чем трех четвертей (76%) пациентов с ФП основным источником информации о терапии ПОАК был их врач. В среднем пациенты обращались к 2–3 источникам информации. Тем не менее осведомленность пациентов о причинах, признаках и симптомах инсульта не была последовательной — только примерно половина (48%) всех пациентов с ФП имеет хорошие или удовлетворительные знания симптомов, причин и факторов риска инсульта.

Знания об инсульте влияли на ряд предпочтений пациентов. Люди с хорошими или удовлетворительными знаниями об инсульте учитывали профилактику инсульта в качестве важного фактора при выборе ПОАК (65% и 54% по сравнению со средним значением 47%) а также чаще указывали на то, что хотели бы принимать участие в процессе решения о своей терапии ПОАК (73% и 62% по сравнению со средним значением 56%).

Психологи МГУ выяснили, что у больных гипертонией нарушаются когнитивные функции

Ученые факультета психологии МГУ имени М.В. Ломоносова исследовали, как изменяются когнитивные способности пожилых людей, больных гипертонией. Работа исследователей опубликована в журнале *Cerebrovascular Diseases*.

«В ходе работы обследовано состояние когнитивных функций у 100 пожилых больных эссенциальной артериальной гипертензией до начала лечения гипотензивными препаратами, — комментирует Н. Варако, старший научный сотрудник факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова. — Выявлен нейропсихологический синдром пожилых больных гипертонией, который отличает данную когорту. Он характеризуется следующими признаками: выраженным дефицитом регуляторных (управляющих) функций, в ряде случаев приближающимся к таковому при деменциях позднего возраста; дефицитом фактора пространственного анализа и синтеза; негрубым снижением энергетического и нейродинамического обеспечения психической активности, в целом соответствующим аналогичным изменениям при нормальном, физиологическом старении».

В работе использовались методы нейропсихологической диагностики по системе А.Р. Лурия. Нейропсихологическое обследование и нейропсихологический анализ были выполнены сотрудниками МГУ им. М.В. Ломоносова.

«Исследование когнитивных особенностей больных гипертонией продолжается в направлении более молодого возраста. Ценность этих данных состоит в том, что ранее собственно состояние когнитивной сферы больных гипертонией пожилого возраста не исследовалось. Считалось, что их когнитивные функции соответствуют возрастной норме.

Гипертония опасна своими последствиями — инфарктом и инсультом. Если человек попадает с инсультом и у него выявляются когнитивные нарушения, врач часто не квалифицирует их должным образом, так как идет в своих рассуждениях от клинической картины или приписывает нарушения последствиям инсульта. Наше исследование и многолетний клинический опыт показали, что пациент подходит к инсульту с уже нарушенными когнитивными функциями и необходима профилактика либо лечение этих нарушений. Таким образом, одним из практических приложений исследования является помощь в дифференциальной диагностике сочетанных когнитивных нарушений в картине нарушений постинсультного больного», — заключает Наталия Варако.

Терапия пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, обусловленной вегетативной дисфункцией

О. Б. Доронина¹, кандидат медицинских наук

С. В. Цой

К. С. Доронина

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. Синдром вегетативной дистонии имеет особое значение у пациентов молодого и среднего возраста с эпизодической гипертензией в связи с ее распространенностью и риском перехода в гипертоническую болезнь. Большую роль в этом играют психоэмоциональные нарушения: тревога и депрессия. Курсовая терапия анксиолитическим препаратом с вегетотропным действием улучшает показатели эмоционального и вегетативного фона и способствует нормализации артериального давления.

Ключевые слова: гипертония белого халата, маскированная артериальная гипертония, анксиолитический препарат с вегетотропным действием.

Abstract. Vegetative dystonia syndrome is significant for patients of young and middle age, with occasional hypertension because of its prevalence and risk of developing into hypertensive disease. Significant role in this process belongs to psycho-emotional disorders: anxiety and depression. Course therapy with anxiolytic preparation with vegetotropic effect improves indices of emotional and vegetative background and contributes to normalization of arterial tension.

Keywords: «white coat» hypertension, masked arterial hypertension, anxiolytic preparation with vegetotropic effect.

Чрезвычайно широкая распространенность вегетативных нарушений, а также роль вегетативной нервной системы в регуляции жизненно важных функций организма являются предпосылками к дальнейшему изучению и обсуждению заболеваний и состояний, связанных с нарушениями вегетативного обеспечения. Известно, что вегетативная нервная система не только регулирует работу всех внутренних органов и систем, она также участвует в поддержании гомеостаза, регуляции тонуса сосудов и влияет на психоэмоциональное состояние человека, термин «синдром вегетативной дистонии» (СВД) тесно связан с тревожно-невротическими нарушениями и так называемыми психосоматическими или функциональными заболеваниями [1].

По классификации СВД по А. М. Вейну [2] выделяют психо-

вегетативные нарушения, синдром периферической вегетативной недостаточности и ангиотрофоалгический синдром, каждый из которых может быть проявлением ряда неврологических и соматических заболеваний. Известно, что в качестве самостоятельного заболевания вегетативная дистония выступает довольно редко, чаще вегетативные нарушения имеют вторичный характер и могут манифестировать у индивида на фоне психоэмоциональных провокаторов в дебюте соматического или неврологического заболевания [3]. Особое значение в диагностике синдрома вегетативной дистонии имеет выявление вегетативных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста с ранними проявлениями неблагополучия в сердечно-сосудистой системе в виде транзиторного повышения артериального давления (АД). Как правило, АД у таких больных в начале заболевания повышается не чаще нескольких раз в месяц, не достигает еще высоких цифр и всегда связано с неприятными

эмоционально окрашенными событиями.

В последних исследованиях по артериальной гипертонии (АГ) у молодых пациентов показано, что повышенная личностная тревожность связана с изменением реактивности эндотелия сосудистой стенки с развитием и формированием эндотелиальной дисфункции по типу ареактивности сосудистой стенки, что, вероятно, может приводить к формированию ранней ригидности сосудистой стенки и повышенной лабильности симпатического звена вегетативной иннервации на фоне хронического длительного стресса, провоцирующего начало и усугубляющего течение сердечно-сосудистых заболеваний [4–6].

Поскольку эмоциональные нарушения у пациентов с СВД имеют скрытое течение и маскированы большим количеством соматических жалоб, в диагностике важно обращать внимание на соматические проявления тревоги и депрессии путем проведения тестирования психоэмоционального состояния больного, что позволяет

¹ Контактная информация:
doronina_ob@mail.ru

найти актуальные для каждого пациента подходы к лечению. С другой стороны, синдром вегетативной дистонии может быть ранним (преморбидным) проявлением какого-либо соматического заболевания, например, артериальной гипертензии. В этом случае бывает непросто разграничить и точно выявить у каждого конкретного пациента, что лежит в основе клинических проявлений синдрома вегетативной дистонии — начальные симптомы пока еще не стабильной гипертонической болезни или манифестация лабильности АД развиваются в связи с провоцированным стрессом психогенным тревожным расстройством [7].

В этом направлении очень важно учитывать современные принципы диагностики артериальной гипертензии (Евразийский кардиологический журнал. 2014, № 1) [8]. По последним Рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по изучению гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) (2014), связь между артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, почечными рисками и смертностью является непрерывной и требует ранней диагностики и адекватного лечения пациентов [9]. С этими целями, помимо понимания необходимости своевременного назначения гипотензивных препаратов, важно определиться с выбором четкой границы, которая отделяла бы нормотонию от гипертензии. Это непросто еще и потому, что в общей популяции распределение значений систолического и диастолического артериального давления весьма вариабельно и различается с возрастом, однако у лиц молодого, среднего и пожилого возраста применяется одинаковая классификация. Тем не менее, на сегодняшний день высоким нормальным считается АД 130–139/80–84 мм рт. ст. Пациенты же, имеющие цифры АД 140–159/90–99 мм рт. ст., попадают в группу АГ 1-й степени. Кроме того, важно учитывать общий сердечно-сосудистый риск, включающий не только возраст и пол (у мужчин риск выше, чем у женщин), но и курение, дислипидемию, гипергликемию и нарушение толерантности к глюкозе, ожирение (особенно абдоминальное), семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, бессимптомное поражение

органов-мишеней (сердце, сосуды, почки, сетчатка), наличие сахарного диабета и других заболеваний (ишемической болезни сердца, хронической церебральной ишемии, инсульта, транзиторной ишемической атаки, хронической сердечной недостаточности, почечной недостаточности). Стратификация рисков, таким образом, смещает диагностику и лечение АГ в группу более старшего и пожилого возраста. Группа же пациентов возраста до 40–45 лет разнородна, и чем пациент моложе, тем чаще дифференциальный диагноз смещается в сторону СВД. Вместе с тем в Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH и ESC (2014) выделяют такие формы артериальной гипертензии, как изолированная офисная гипертензия («гипертензия белого халата» (ГБХ)) и маскированная артериальная гипертензия (МАГ) (изолированная амбулаторная гипертензия), связанные с тревогой или реакцией на необычную для человека ситуацию, а также с так называемой «настороженностью» или волнением пациента в кабинете врача. Несмотря на то, что на разницу в цифрах АД в офисе (имеется в виду врачебный кабинет) и вне его влияет довольно много факторов, принято разницу между двумя этими измерениями называть «гипертензией белого халата».

У этих лиц риск сердечно-сосудистых осложнений меньше, чем у больных АГ. Однако по сравнению с нормотониками у этой категории лиц чаще наблюдаются органические и метаболические изменения. Достаточно часто ГБХ со временем трансформируется в обычную АГ. Предвидеть возможность выявления АГ в каждом конкретном случае сложно. Диагностику ГБХ проводят на основании данных самоконтроля АД (СКАД) и суточного мониторирования АД (СМАД). При этом наблюдается повышение клинического АД при повторных измерениях (как минимум трижды), тогда как показатели СКАД (среднее значение АД за 7 дней измерения) и СМАД находятся в пределах нормы. Диагностика по данным СКАД и СМАД может не совпадать, причем особенно часто это наблюдается у работающих пациентов. В этих случаях необходимо ориентироваться на данные СМАД.

Установление данного диагноза требует проведения исследования для уточнения наличия факторов риска и поражения органов-мишеней. У всех

пациентов с ГБХ необходимо использовать немедикаментозные методы лечения АГ. При наличии высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется начать антигипертензивную терапию.

Распространенность ГБХ по данным ряда популяционных исследований составляет 13–32%, при этом чаще отмечается у женщин, некурящих лиц и увеличивается с возрастом. Поражение органов-мишеней при ГБХ встречается значительно реже, чем при стойкой гипертензии, также это верно и для сердечно-сосудистых событий.

Возможна и противоположная ситуация, когда АД в кабинете врача может быть нормальным, а в других условиях (по результатам СКАД и/или СМАД) — повышается. И тогда это называется «маскированной» или «изолированной артериальной гипертензией». В опубликованных за последние годы популяционных исследованиях [8] распространенность МАГ достигает 10–17% в общей популяции, причем чаще офисное нормальное высокое АД граничит с цифрами АД в районе пограничных значений (например, 140–145 мм рт. ст. для систолического АД). К более высоким значениям вне офисного АД, по сравнению с офисным, может приводить ряд следующих факторов. Это мужской пол, молодой возраст, курение, употребление алкоголя, провокация повышения АД физическими нагрузками, стресс и тревога на работе, ожирение, диабет, хронические заболевания почек и отягощенный семейный анамнез по гипертензии. По данным метаанализов проспективных исследований, сердечно-сосудистые осложнения при МАГ в 2 раза выше, чем при истинной нормотонии, и уравниваются с показателями при стойкой АГ. Это связано, скорее всего, с малой информированностью пациента о наличии у него повышенных цифр АД и отсутствием лечения длительное время, за которое и формируется стойкая АГ.

В связи с вышеизложенным возникает ряд вопросов. Во-первых, можно ли считать ГБХ истинной нормотонией у эмоционально лабильных личностей, возможно, в период стрессовых нагрузок или перестройки организма? Несмотря на промежуточный сердечно-сосудистый риск между риском при стойкой АГ и нормотонией, более высокие внеофисные значения АД и гипертрофия левого желудочка у пациентов с ГБХ все же

встречаются чаще, чем у нормотоников. Во-вторых, так называемая маскированная АГ по сути является феноменом, имеющим тенденцию к более высокому сердечно-сосудистому риску и может быть оценена как некий преморбид к развитию АГ при отсутствии своевременной лечебной коррекции. Какова вероятность трансформации так называемой «стрессовой» гипертонии в истинную АГ у этих людей? Как достигнуть баланса в неспецифических реакциях организма на повышенные психоэмоциональные нагрузки и где та «золотая середина» в сочетании диагностических методов (таких как домашнее измерение АД) и профилактических методов отдыха и релаксации с разумным подходом к диагностике и лечению. Как добиться рационального подхода к диагностике и лечению пациентов с АГ, избегая ошибок в терапии и полипрагмазии, с другой стороны. И, наконец, подбор терапии. Совершенно очевидно, что комбинация гипотензивной терапии и лекарственных препаратов, влияющих на адаптацию к стрессу, в схемах лечения этих пациентов могла бы отсрочить и смягчить начальные проявления АГ, а также помочь профилактике истинной АГ. В связи с вышеизложенным представляется важным поиск средств и методов для профилактики и лечения АГ у лиц молодого возраста, имеющих транзиторное повышение АД и стрессовый характер этих изменений [10, 11].

На базе Городского неврологического центра «Сибнейромед», г. Новосибирск проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Тенотен в терапии пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, обусловленной вегетативной дисфункцией.

Критерии включения. В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям: подтвержденный диагноз СВД согласно критериям СВД по А.М.Вейну; возраст пациентов от 21 до 40 лет; частота эпизодов (дней) повышения АД от 10 до 15 в месяц; исключена органическая патология головного мозга (магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или компьютерная томография головного мозга); исключена тяжелая соматическая патология, ограничивающая прием исследуемых препаратов.

Критерии исключения. В исследование не включались пациенты, у которых на момент визита отмечались: повышенная чувствительность к Тенотену и его ингредиентам; женщины в период беременности, лактации; пациенты, принимающие другие противотревожные, анксиолитические, ноотропные, сосудистые препараты; пациенты, постоянно принимающие гипотензивные препараты для лечения АГ; пациенты, имеющие тяжелую депрессию (выше 19 баллов по шкале депрессии Гамильтона HAM-D) или суицидальную попытку в анамнезе; пациенты, имеющие выраженные нарушения функции печени и/или почек и/или других жизненно важных органов, сопровождающиеся декомпенсацией их функций.

Характеристика групп наблюдения. В исследование было включено 76 пациентов в возрасте 21–40 лет. Все больные были сопоставимы по длительности заболевания и по выраженности клинических проявлений: уровню тревоги и депрессии, вегетативных нарушений, по показателям АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Пациенты были рандомизированы в следующие группы: основная группа 39 человек (19 мужчин и 20 женщин; в возрасте от 21 до 30 лет было 18 человек (46,2%), пациентов от 31 до 40 лет было 21 человек (53,8%)); контрольная группа — 37 человек (17 мужчин и 20 женщин; 16 человек в возрасте 21–30 лет (43,2%) и 21 человек в возрасте 31–40 лет (56,8%)). Основная группа пациентов (39 человек) была представлена 21 пациентом (53,8%) с ГБХ (группа 1), и 24 человека (46,2%) имели МАГ (группа 2). Все пациенты основной группы наряду с традиционными средствами купирования отдельных эпизодов повышения АД (бета-блокатор — анаприлин или ингибитор АПФ — каптоприл) получали Тенотен по схеме: 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев. В контрольной группе (37 пациентов) у 24 человек (64,9%) была диагностирована ГБХ (группа 3) и у 15 человек (35,1%) — МАГ (группа 4). Всем пациентам были даны рекомендации по изменению режима дня и назначены только традиционные средства купирования эпизодов повышения АД. Сопутствующая терапия (кроме названной выше) по поводу острых или хронических заболеваний применялась во время исследования в соответствии с показаниями. Не допускался прием других противотревожных, анксиоли-

тических, вегетотропных, ноотропных препаратов.

Все обследованные были работниками умственного труда, работали 5 дней в неделю по 7–8 часов в офисе, хотя по служебной необходимости часто имели ненормированную продолжительность рабочего дня, некоторые сообщали о том, что 3–4 года не имели возможность пойти в отпуск. В последние 6 месяцев пациенты с МАГ стали периодически замечать повышение АД до 135–160 мм рт. ст. при обычной нормотонии или гипотонии ранее. На момент включения в исследование предъявляли жалобы на лабильность АД (с повышением АД до 130–160 мм рт. ст.), учащение сердцебиений до 80–120 уд./мин не более 15 эпизодов в месяц, нервозность, раздражительность, ухудшение памяти и внимания на фоне высоких психоэмоциональных нагрузок на работе и в семье. Кроме того, все пациенты предъявляли жалобы на утомляемость, пониженную работоспособность, метеочувствительность, нарушения сна (пресомнии или трудности засыпания и интрасомнии или трудности поддержания сна) и сонливость. Среди обследованных пациентов с ГБХ отмечалось офисное (в кабинете врача) повышение систолического АД до 140–150 мм рт. ст., а при самостоятельном контроле АД (СКАД) в домашней обстановке АД не превышало средних допустимых значений. При маскированной АГ в противоположность — повышение АД дома или на работе до 145–150 мм рт. ст. (максимальное значение при СКАД в течение 7 дней) при нормальных цифрах АД в кабинете врача. У пациентов с ГБХ наблюдалась склонность к тахикардии и дыхательной аритмии, у больных с маскированной АГ отклонений по электрокардиографии (ЭКГ) обнаружено не было. Значимых изменений на МРТ головного мозга у пациентов не было.

На первом визите (визит 1) всем пациентам проводилось измерение АД на обеих руках, сидя и стоя, ЭКГ и психоэмоциональное и вегетативное тестирование (тест тревоги и депрессии Гамильтона, тест тревоги Спилберга, шкала оценки вегетативных изменений по шкале пациента и шкале врача, индекс Кердо) [12]. Напомним, что положительные значения индекса Кердо свидетельствуют о преобладании симпатического влияния вегетативной нервной системы (ВНС), отрицательные — парасимпатического. Чем

Таблица 1

Динамика среднего балла шкал тревоги, депрессии и показателей вегетативных функций в основной и контрольной группах

Шкала	Основная группа				Контрольная группа			
	Визит 1		Визит 2		Визит 1		Визит 2	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	3-я группа	4-я группа
HAM-D	10,4	10,2	7,1 **	9,8 **	10,3	12,8	8,2	12,9
HAM-A	24,4	22,7	11,6 **	20,1 **	20,2	20,6	10,3	18,3
Тест Спилберга (ситуативная тревожность)	50,4	49,8	30,9 **	47,6 **	33,5	34,3	25,5	32,3
Тест Спилберга (личностная тревожность)	44,3	44,1	34,5 **	42,9	42,5	42,7	32	40,3
Шкала Цунга	62,7	62,2	49,2 **	60,8 **	54,9	54	47,5	52,9
Опросник вегетативных изменений (для пациента)	64	66,1	25,4 **	52,4 **	63	65,1	28,2	59,4
Оценка вегетативных изменений (для врача)	63,5	63,8	34,9 **	62,1	51,1	51,7	34,8	50,6
Индекс Кердо	5,2	5,8	3,72 **	3,6 **	5,59	6,1	3,06	5,4
Шкала оценки клинических впечатлений (CGI)			3,5	3,5			1,6	1,6

Примечание. Попарные межгрупповые сравнения скоростей изменения среднего балла. ** $p < 0,0001$.

ближе значения индекса Кердо к нулю, тем более уверенно можно говорить о функциональном равновесии вегетативной нервной системы. Всем пациентам было рекомендовано вести дневник АД и ЧСС с измерением АД утром и вечером на протяжении всего периода наблюдения. Через 2 месяца от включения в исследование каждому пациенту проводился опрос по телефону относительно общего самочувствия и переносимости лечения. Через 3 месяца лечения и наблюдения пациенты обеих групп были приглашены на визит 2, где оценивались психоэмоциональные и вегетативные показатели и общее клиническое впечатление врача по шкале CGI. По шкале CGI, при отсутствии побочных эффектов, используется следующая система оценки: 1,00 — отсутствие изменений или ухудшение; 2,00 — минимальный эффект, небольшое изменение; 3,00 — умеренный эффект, явное улучшение, частичная ремиссия симптомов; 4,00 — выраженный эффект, значительное улучшение, полная/почти полная ремиссия всех симптомов.

Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета медицинской статистики. Проверка достоверности изменения относительно исходного уровня выполнялась для количественных переменных с использованием парного критерия Стьюдента либо непарного критерия Вилкоксона—Манна—Уитни. За исходный уровень принималось значение переменной на скрининговом визите.

За конечный результат — последнее доступное значение. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждения

В табл. 1 представлена динамика показателей аффективных нарушений (тревоги и депрессии) и показателей вегетативных функций в основной и контрольной группах в процессе наблюдения за пациентами, а также оценка клинических впечатлений (CGI).

Таким образом, за время проведения исследования по всем клиническим психологическим шкалам в группах лечения препаратом Тенотен (ГБХ и МАГ) симптомы депрессии и тревоги уменьшились достоверно более значимо в попарном сравнении с группами контроля ($p < 0,0001$). При оценке динамики вегетативных изменений по опросникам для пациента и врача, а также по индексу Кердо выявилось достоверное ее различие в основной и контрольной группах ($p < 0,0001$).

Значительное уменьшение тревожной и депрессивной симптоматики, а также нормализация вегетативных изменений оказали положительное влияние на показатели артериального давления и ЧСС у пациентов основной группы. При этом положительная динамика АД была наиболее значимой у пациентов с ГБХ основной группы (группа 1), у которых цифры среднего значения систолического и диастолического артериального давления пришли к показателям

нормы (с 139,5 мм рт. ст. до 114,9 мм рт. ст. и с 91 мм рт. ст. до 75,2 мм рт. ст.) в сравнении с пациентами ГБХ контрольной группы (группа 3), у которых снижение АД было практически незаметным (с 140,5 мм рт. ст. до 140,3 мм рт. ст. и с 91,1 мм рт. ст. до 90,6 мм рт. ст.). Достоверность межгруппового различия динамики АД — $p < 0,0001$. Частота сердечных сокращений у пациентов в основной группе также нормализовалась (табл. 2).

Значительная положительная динамика гемодинамических показателей отмечалась и у пациентов с маскированной АГ, имеющих более устойчивый характер эпизодов гипертензии: так, среднее значение систолического АД, определяемого СКАД, за первые 7 дней наблюдения у пациентов с МАГ основной группы (группа 2) снизилось с 152,6 мм рт. ст. до 139,3 мм рт. ст. в последние 7 дней проводимого исследования; среднее диастолическое АД снизилось с 95,5 мм рт. ст. до 84,1 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений также имела значимую положительную динамику.

В контрольной группе (группа 4) динамики в показателях средних значений АД, определенных СКАД за 7 дней в начале и в конце исследования, не произошло. Межгрупповое различие в динамике показателей АД (как систолического, так и диастолического) было достоверным ($p < 0,0001$) (табл. 3).

По шкале клинического впечатления эффективности и безопасности проводимого лечения (CGI) средний балл

Таблица 2

Динамика показателей АД (систолического и диастолического) и ЧСС у пациентов с ГБХ в основной и контрольной группах (офисное измерение)

Группа	Визит	Показатель	Количество	Среднее, мм рт. ст.	Стд. откл.	Минимальное, мм рт. ст.	Максимальное, мм рт. ст.
1-я (основная)	1	Систолическое АД	21	139,5	3,3	134	146
		Диастолическое АД	21	91	4,8	80	99
		ЧСС	21	107,5	4,9	99	115
	2	Систолическое АД	21	114,9**	4	108	120
		Диастолическое АД	21	75,2**	3,1	70	80
		ЧСС	21	87,3**	7,2	74	99
3-я (контрольная)	1	Систолическое АД	16	140,5	3,6	135	146
		Диастолическое АД	16	91,1	5	80	99
		ЧСС	16	107,1	4,6	99	115
	2	Систолическое АД	16	140,3	2,9	136	146
		Диастолическое АД	16	90,6	4,9	80	99
		ЧСС	16	109,6	3,9	100	115

Примечание. Парные сравнения скоростей изменения систолического и диастолического АД и ЧСС. ** $p < 0,0001$.

Таблица 3

Динамика показателей АД (максимальное систолическое и диастолическое при СКАД 7 дней) и ЧСС у пациентов с МАГ в основной и контрольной группах

Группа	Визит	Показатель	Количество	Среднее, мм рт. ст.	Стд. откл.	Минимальное, мм рт. ст.	Максимальное, мм рт. ст.
2-я (основная)	1	Систолическое АД	24	152,6	4,5	145	158
		Диастолическое АД	24	95,5	2,4	89	99
		ЧСС	24	84,8	4	78	91
	2	Систолическое АД	24	139,3**	5,2	125	148
		Диастолическое АД	24	84,1**	3,9	74	90
		ЧСС	24	82,1	5,4	72	89
4-я (контрольная)	1	Систолическое АД	15	150,5	4,9	145	158
		Диастолическое АД	15	93,5	3,9	86	98
		ЧСС	15	85,7	2,4	82	90
	2	Систолическое АД	15	151,4	4,6	146	158
		Диастолическое АД	15	94,9	2,5	89	98
		ЧСС	15	85,8	2,5	81	89

Примечание. Парные сравнения скоростей изменения систолического и диастолического АД и ЧСС. ** $p < 0,0001$.

составил 3,5 в основной группе лечения и 1,6 в группе контроля.

По данным, полученным во время завершающего визита, при приеме препарата Тенотен у пациентов основной группы нежелательных реакций не отмечалось. Переносимость и эффективность препарата оценены как хорошие.

Вопрос ранней диагностики психоэмоциональных нарушений у молодых лиц с АГ и СВД требует дальнейшего изучения. У пациентов с ГБХ отмечаются более значимые подъемы систолического и диастолическо-

го АД во время посещения врачебного кабинета, более выраженные показатели ситуационно обусловленных тревожно-депрессивных нарушений и вегетативных расстройств. Исследование показало, что в связи с большей значимостью невротической составляющей в провоцировании эпизодов гипертензии и вегетативных дисфункций у пациентов с ГБХ назначение им противотревожных (анксиолитических) препаратов приводит к снижению реагирования на стрессовые ситуации и нормализации показателей гемодинамики.

Пациенты с маскированной артериальной гипертензией представляют собой группу лиц, угрожаемых по раннему началу развития истинной гипертонии, вероятно, в связи с формированием у них ареактивных изменений сосудистой стенки и нарушением баланса между симпатической и парасимпатической иннервацией ВНС. Именно эта группа пациентов нуждается в ранней диагностике функций сердечно-сосудистых рисков, мониторинговании АД, что поможет начать правильное своевременное лечение. Вместе с тем, как показало исследование, у пациен-

тов этой группы также имеются определенные нарушения в эмоциональном реагировании, повышение уровня тревожности и депрессии, что является дополнительным фактором, влияющим на скорость формирования артериальной гипертонии, поэтому им также показано применение противострессовой анксиолитической терапии.

Выводы

1. Применение препарата Тенотен по схеме 2 таблетки 3 раза в день достоверно снижало показатели тревоги и депрессии по различным психологическим шкалам у пациентов основной группы. В группе сравнения, где пациенты не применяли анксиолитический препарат, изменений уровня тревоги и депрессии не произошло.
2. Курсовой прием Тенотена у пациентов с ГБХ и МАГ приводил к достоверному улучшению вегетативной регуляции, что отражалось на показателях субъективных (опросник вегетативных изменений Вейна) и объективных (индекс Кердо) методов исследования.
3. У пациентов с ГБХ и МАГ, принимавших Тенотен, на фоне улучшения

эмоционального фона и вегетативной регуляции практически нормализовались показатели гемодинамики (систолического и диастолического АД, ЧСС). В группе сравнения у пациентов, только периодически принимавших гипотензивные препараты, заметных улучшений гемодинамических показателей не произошло.

4. Таким образом, применение Тенотена — препарата с анксиолитическим и вегетотропным действием способствует замедлению развития и смягчению начальных проявления АГ и в целом профилактике истинной АГ.
5. Во время приема препарата Тенотен у пациентов основной группы нежелательных реакций не отмечалось. ■

Литература

1. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА, 2003.
2. Вейн А. М. Синдром вегетативной дистонии. Болезни нервной системы. Руководство для врачей / Под ред. Н. Н. Яхно. 4-е изд. М.: Медицина, 2007. 1: 142–146.
3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Руководство для врачей / Под ред. В. Л. Голубева. М.: МИА, 2010.
4. Булгаков М. С., Авдандилова А. Г.,

Милованова О. А. Роль длительного стресса и функционального состояния эндотелия в развитии синдрома вегетативной дистонии // Журн. неврол. и псих. 2015; 9, 4–7.

5. Доронин Б. М. и др. Психологическая составляющая качества жизни у больных дисциркуляторной энцефалопатией 1–2 степени при лечении препаратом Тенотен // Доктор.Ру. 2008. № 4: 1–4.
6. Демидова Л. А., Кузьмина А. Е., Кушалакова О. Г. Исходы нейроциркуляторной дистонии // Молодой ученый. 2013; 2: 434–436.
7. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии ESH и ESC (перевод Российского медицинского общества по артериальной гипертонии) // Евразийский кардиологический журнал. 2014. 1, 80 с.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // Journal of Hypertension. 2013; 31 (7): 1281–1357.
9. Яковлева Е. В., Хурса Р. В. Опыт применения Тенотена в коррекции вегетативных расстройств у лиц молодого возраста // Рецепт. 2014, № 3, 95.
10. Карпин В. В., Шувалова О. И., Бурмасова А. В. Комплексная терапия больных ранними формами артериальной гипертонии // Лечащий Врач. 2012; 2: 94–96.
11. Тесты и шкалы в неврологии. Руководство для врачей под ред. А. С. Кадыкова, Л. С. Манвелова. М.: МЕДпресс-информ, 2015. С. 184–190.

ТЕНОТЕН

СОВРЕМЕННЫЙ УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ

- Успокаивающий эффект без сонливости и заторможенности
- Оказывает выраженное вегетотропное действие
- Не вызывает привыкания
- Повышает эффективность терапии соматических заболеваний



Реклама

Информация для специалистов

materia  medica

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
Тел./факс (495) 684-43 33
Россия, 127473, г. Москва, 3-ий Самотечный пер., дом 9

Консервативное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в амбулаторных условиях

С. М. Лазарев¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. Ю. Лазарева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. В основе лечения хронической венозной недостаточности у больных с невыраженными варикозно расширенными венами и симптомами флеботонии лежит консервативная терапия, включающая ношение компрессионного трикотажа и прием флеботоников. В проведенном исследовании использовали пероральный прием флеботоника и его наружную форму крем-пену. Сочетание этих форм доставки веществ в организм пациента и ношение компрессионного трикотажа показало хорошие результаты.

Ключевые слова: варикозное расширение вен нижних конечностей, симптомы флеботонии, консервативное лечение.

Abstract. Treatment of chronic venous insufficiency in patients with non-pronounced varicose disease and symptoms of flibopathy is based on conservative therapy which includes wearing compression knitted fabric and flibotonic administration. In this study, oral administration of a flibotonic, and its external form — spray-cream were used. Combination of such forms of substance delivery to the patient's organism, as well as wearing compression knitted fabric, showed good results.

Keywords: chronic venous insufficiency, varicose disease, conservative treatment.

Лечение хронической венозной недостаточности (ХВН) — многоуровневое, многокомпонентное. Это лечение болезни разной степени выраженности у пациентов различного возраста, пола, физического и гормонального статуса, нагрузок (в том числе статических). Видов лечения много. Так, наличие различных методов хирургического и консервативного лечения требует не только хирургического умения, но и знаний по применению того или иного консервативного метода лечения и их комплекса.

В целом методы хирургического лечения варикозно расширенных вен (ВРВ), с точки зрения доказательной медицины, наиболее разработаны. Особенно при выраженности ВРВ, в основе изменений которых лежит клапанная недостаточность поверхностных, глубоких или перфорантных вен. Тогда как выработка программ консервативной терапии все еще носит хаотичный характер и определяется, во-первых, знаниями врача и его пристрастиями к использованию того или иного нехирургического метода лечения и многообразием медикаментов и их форм (таблетки, мази, гели, спреи), во-вторых, желаниями и финансовыми возможностями пациента.

К сожалению, доказательная база, подтверждающая эффективность лекарственной терапии, отражена в литературе слабо, что свидетельствует о том, что эта проблема только в начале своего пути и далека от разрешения. Особенно это касается применения флеботропных препаратов (вазотоники, венотоники) в лечении ВРВ и флеботоний. Это естественно, так как эмпирический подход в лечении таких симптомов, как тяжесть в ногах, отеки, судороги, парестезии, синдром «беспокойных ног», все еще сохраняется в отечественной медицине.

Среди флебопротекторов наиболее изучены препараты, активными компонентами которых являются:

- 1) альфа- и гамма-бензопираны: кумарин, диосмин, гесперидин, биофлавоноиды, флавоноевая кислота, метилхалькон, содержащиеся в таких препаратах, как Детралекс, Цикло 3 форт, Антистакс;
- 2) рутозиды и гидроксирутозиды (препараты Анавенол, Венорутон, Троксерутин, Троксевазин);
- 3) трибенозид, гептаминол, кальция добезилат, составляющие основу препаратов Гливенол, Гинкор форт, Доксимум*;

- 4) сапонин эсцин, являющийся основой препарата Эскузан [6].

Это лекарственные средства растительного происхождения (красные листья винограда, семена конского каштана, донник лекарственный, софора японская, эвкалипт, гречиха, цитрусовые, ясенник душистый, иглица, черника, сосна приморская, гинкго билоба и др.). Механизм действия препаратов 1-й группы связан с потенцированием действия норадреналина, и, кроме флеботонического действия, эти препараты обладают противовоспалительным, лимфодренажным эффектами, угнетают адгезию и миграцию нейтрофильных лейкоцитов. Биологически активные флавоноиды, содержащиеся в листьях винограда, — кверцетин-глюкуронид и изокверцетин, и сапонины из конского каштана — также обладают капилляропротективным и противоотечным свойствами.

Что касается лекарственных форм, применяемых во флебологии местно (кремы, мази, гели), то уровень доказательности их эффективности остается чрезвычайно низким и практически не подтвержден объективными данными. Это касается и 15 физиотерапевтических процедур, применение которых, в отличие от пневмокомпрессии, не нашло достаточного объективного подтверждения при лечении ХВН [2].

¹ Контактная информация:
Sergelazarev@list.ru

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

Цель работы — изучение эффективности сочетания новой местной формы выпуска крем-пены и капсул Венозол, содержащих несколько лекарственных растительных флеботоников, у больных с флебопатиями (синдром «тяжелых ног», отеки, судороги, парестезии), страдающих ВРВ.

Материалы и методы исследования

В период с ноября 2015 г. по март 2016 г. проводилось проспективное постмаркетинговое исследование консервативного лечения ХВН С0, С1, С2, С3 по СЕАР у больных с ВРВ нижних конечностей. В исследование включены 60 пациенток с ВРВ нижних конечностей (женщины в возрасте от 21 до 82 лет, средний возраст 48 ± 14 лет), распределенных на две равные группы по 30 пациенток (рис. 1). В 1-ю (контрольную) группу вошли пациентки, которые принимали таблетки Детралекс (2 табл. 1 раз/сут, 2 курса по 25 дней с перерывом 10 дней) и носили компрессионный трикотаж; 2-я группа (основная) — местно крем-пену и капсулы Венозол (1 капсул. 2 раза/сут, курс 60 дней) и компрессионный трикотаж.

Перед распределением больных по группам была проведена дифференциальная диагностика с исключением невензной патологии: патологии опорно-двигательного аппарата, лимфатической системы, системной патологии, психастенического синдрома, отечных синдромов другой этиологии (сердечной).

Пациентам из обеих групп проведена только консервативная терапия. Основные причины ее проведения: невыраженность анатомических изменений вен, отсутствие психологического настроя на операцию. Критерием исключения из исследования являлись: заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, гиперчувствительность к испытуемым препаратам (нарушение пищеварения — метеоризм, отсутствие аппетита, «тяжесть» в желудке), беременность, кормление грудью, клинические признаки лимфатического отека, значимая артериальная патология нижних конечностей с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) менее 0,8, посттромбофлебитический синдром (ПТФС), выраженная сопутствующая патология (сахарный диабет, хронические заболевания щитовидной железы, почек, легких, анемия, сердечная недостаточность), а также в случае приема нестероидных противовоспалитель-

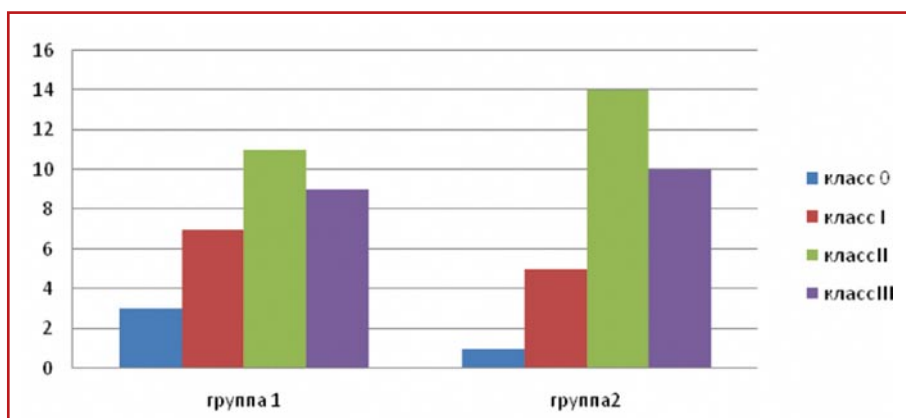


Рис. 1. Распределение пациентов 1-й и 2-й групп по клиническим признакам

Таблица
Оценка тяжести симптомов флебопатии по шкале оценки VCSS до и после лечения в контрольной и основной группах

Клинические жалобы	1-я группа до	1-я группа после	p менее	2-я группа до	2-я группа после	p менее
Тяжесть	2,25	1,07	0,05	2,19	1,11	0,05
Судороги	1,6	0,67	0,05	1,55	0,62	0,05
Парестезии	1,11	0,34	0,05	1,15	0,39	0,05
Боль	1,54	0,61	0,05	1,62	0,55	0,05

ных средств, гормональных препаратов, антикоагулянтов, диуретиков.

Выраженность субъективных симптомов оценивали путем проведения клинических осмотров в 1-й, 30-й и 60-й дни. Оценивалась тяжесть заболевания по балльной клинической шкале оценки (VCSS). Баллы подсчитывались следующим образом: 0 — отсутствие симптомов; 1 — эпизодическое появление симптомов, 2 — постоянный симптом без снижения уровня качества жизни; 3 — выраженный симптом, снижающий качество жизни. Оценивали в баллах следующие жалобы: чувство тяжести в ногах к концу дня, вечерние распирающие боли, ночные судороги, парестезии. Динамику отеков оценивали путем определения маллеоларного объема (МО) — измерения окружности голени на уровне лодыжек. Измерение производилось в одно и то же время дня для больного.

Исследование больных начинали с изучения венозной системы нижних конечностей дуплексным сканированием.

Для лечения симптомов ХВН применяли:

- 1-я группа (контрольная) — Детралекс — микронизированный флеботропный препарат диосмин в стандартной дозировке (2 табл. 1 раз в сут);
- 2-я группа (основная) — Венозол крем-пена баллон 125 мл, включающий в себя несколько флеботропных

растительных компонентов: 1) экстракт листьев красного винограда, который содержит основные флавоноиды (изокверцетин, кемпферол 3-О-β-Д-глюкозид, кверцетин 3-О-β-Д-глюкуронид), которые обладают флеботоническим и флебопротекторным действием путем поддержания эластичности сосудистой стенки, увеличения поверхностного кровотока, снижения агрегации тромбоцитов и нормализации повышенной сосудистой проницаемости; 2) экстракт семян конского каштана, содержащего сапонины; 3) ментол, обладающий местным успокаивающим и обезболивающим действием, облегчающий зуд; 4) витамины А и Е, являющиеся тканевыми антиоксидантами; 5) масло жожоба, масло ши (карите) и мочевины, которые обеспечивают смягчение, увлажнение и питание кожи. Баллон содержит 175 доз.

Капсула Венозол содержит 270 мг диосмина, 50 мг экстракта конского каштана, 30 мг гесперидина, 17 мг экстракта лещины (Асклезана Б), 3 мг дигидрокверцетина. Принимается 1 капсула два раза в день или 2 капсулы в день во время еды. Продолжительность приема 8 недель.

Крем-пена наносилась от двух до четырех раз в сутки на кожу нижней конечности и несколькими пальцами втиралась в кожу. Втирание пены в кожу можно рассматривать как дополнительный

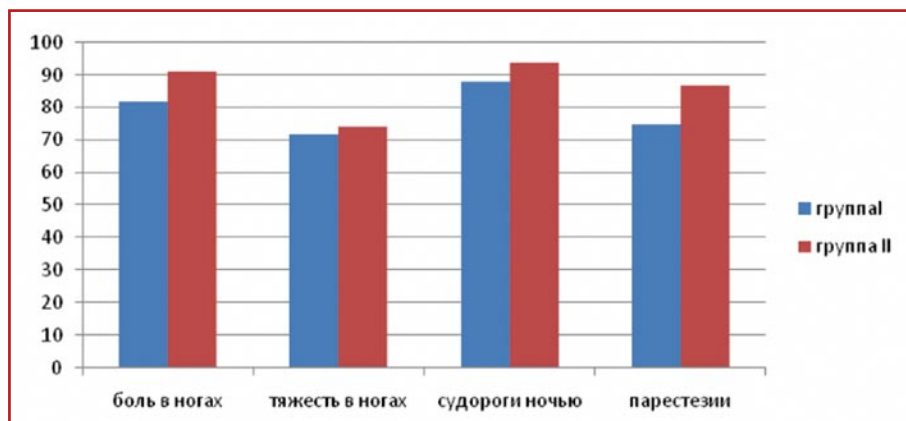


Рис. 2. Процент пациентов, отметивших исчезновение симптомов флеботонии

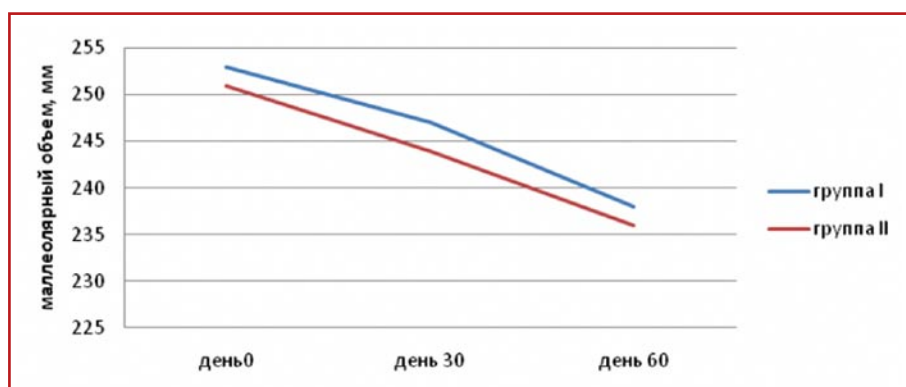


Рис. 3. Окружность голеностопного сустава (маллеолярный объем, мм) в 1-й и 2-й группах пациентов

массаж ноги. Преимущество местного использования средства — в создании депо веществ на коже под компрессионным трикотажем.

Пациенты использовали медицинский компрессионный трикотаж 1–2 класса компрессии.

По клиническим классам CEAP [1] в 1-й и 2-й группах пациенты были распределены следующим образом (рис. 1): 1-я группа — 0-й класс (отсутствие видимых признаков заболеваний вен) — 3 человека (10%), 1-й класс (наличие ретикулярных вен или телеангиоэктазий) — 7 человек (23%), 2-й класс (варикозные вены) — 11 человек (37%), 3-й класс (отеки) — 9 человек (30%). 2-я группа — 0-й класс — 1 человек (3%), 1-й класс — 5 человек (16%), 2-й класс — 14 человек (47%), 3-й класс — 10 человек (33%).

Результаты и обсуждение

Динамика основных клинических жалоб представлена в 1-й и 2-й группах в первый (до) и последний (60-й) день лечения в табл.

Основной жалобой у пациенток была тяжесть в ногах. К концу лечения этот симптом уменьшился или исчез более

чем у половины больных как в 1-й, так и во 2-й группах. У больных симптомы судорог, парестезии, боли уменьшились более чем в 2 раза (табл.). Интегральный показатель степени тяжести ХВН уменьшился более чем вдвое. Однако усредненные показатели в 1-й и 2-й группах не равноценны. Поэтому нами была рассмотрена динамика жалоб в каждом из рассматриваемых классов по CEAP. Жалобы на тяжесть в ногах у больных 1-й и 2-й групп 0-го класса имели все пациенты. После лечения эта жалоба исчезла у всех пациентов обеих групп. Тогда как эта жалоба была у 4 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й группы 1-го класса до лечения и соответственно по 1-му пациенту после лечения. Но если до лечения это был постоянный симптом, то к 60-му дню лечения это были уже эпизодические жалобы. У пациентов 2-го класса в 1-й группе данная жалоба после лечения имела эпизодический характер у 3 человек, тогда как во 2-й группе — у двух. У больных 3-го класса симптом тяжести был постоянный без снижения качества жизни и присутствовал практически у всех пациентов до лечения и у 70% после лечения, но уже в качестве эпизодически возникающего.

Судороги в ногах наблюдались у пациенток обеих групп реже, чем тяжесть. К концу лечения средний показатель по трехбалльной шкале уменьшился в 1-й группе с 1,6 до 0,67, а во 2-й группе с 1,55 до 0,62 ($p = 0,05$). Динамика жалоб варьировала в группах в отличие от тяжести незначительно. В целом улучшение после проведенного лечения отметили 88% 1-й группы и 92% 2-й группы (рис. 2).

Симптом парестезии встречался у больных с ВРВ реже всего у больных в 0-м и 1-м классах: в 0-м классе его не было, а в 1-м — у 2 пациенток 1-й группы и у 3 пациенток 2-й группы. У пациенток 3-го класса по CEAP этот симптом был у всех пациенток 1-й группы и у 8 из 9 пациенток 2-й группы. Через 2 месяца средний показатель симптома парестезии суммарно снизился в 1-й группе с 1,11 до 0,34, а во 2-й группе с 1,15 до 0,39. Исчезновение парестезий отметили 75% 1-й группы и 87% 2-й группы.

Боль не была основным симптомом и имела всего 1,54 балла до лечения и снизилась к концу лечения до 0,61 балла в 1-й группе. Во 2-й группе средний показатель боли снизился с 1,62 до 0,55 балла. Исчезновение болей отметили 82% 1-й группы и 84% 2-й группы.

Можно отметить, что все жалобы либо исчезли, либо улучшение отметило большинство пациентов (более чем 75% больных). Также важно отметить, что во 2-й группе (основной) интегрально улучшение произошло на 9% чаще, чем в 1-й группе.

Объективным симптомом эффективности терапии служит маллеолярный объем (МО). После применения крем-пены Венозол (рис. 3) окружность голени в нижней ее трети уменьшилась в среднем через месяц на 5,9 мм, а через 2 месяца (после лечения) на 14,1 мм. В контрольной группе МО в конце лечения уменьшился на 12,3 мм.

Для лучшего сравнения лечебного действия нового флеботоника Венозол в виде капсул и крем-пены в группе сравнения (контрольной) применили общеизвестный и широко распространенный разрекламированный флеботоник Детралекс. Для чистоты эксперимента в обеих группах были только женщины. В обеих группах обязательным условием было ношение лечебного компрессионного трикотажа. Особенность сочетания крем-пены и трикотажа заключается в том, что первый не полностью впитывается в кожу при его втирании

и частично впитывается в трикотаж, пролонгируя таким образом воздействие средства на кожу и его впитывание в организм. Но этот, по нашему мнению, положительный эффект пролонгированного воздействия крем-пены на организм вызвал в начале клинического исследования вопрос о влиянии средства на ткань компрессионного трикотажа и сохранность последним своих компрессионных свойств. Однако эти сомнения развеялись в процессе наблюдения, даже если трикотаж стирался раз в 3–7 дней.

Проведенное клиническое исследование преследовало цель не только показать применение нового растительного средства для лечения ХВН при ВРВ, но и акцентировать на нем внимание, так как оно обладает многофакторным лечебным действием: содержит биофлавоноиды, сапонины, антиоксиданты, ментол, которые применяются местно путем нанесения на кожу нижних конечностей и втирания в нее. То есть путем дополнительного лечебного действия — втирания средства в кожу в течение 1 минуты — проводился массаж.

Результаты обследования оценивали при контрольном посещении пациентом врача через 30 и 60 суток. Клиническое исследование показало положительный результат от лечения в обеих группах, но с некоторым преимуществом в основной (2-й) группе.

Системный подход к патогенезу ХВН нижних конечностей разработан [3]. Но на основании полученных клинических результатов можно сделать интересные патофизиологические заключения в генезе устранения исследованных симптомов при ХВН у больных с ВРВ: боли, тяжести, парестезии, судорог, отеков.

Известно, что болевой синдром возникает вследствие активации ноцицепторов не только при травме, но и при воспалении, ишемии, отеке тканей при ХВН [4, 5]. Наряду с жалобами на постоянную болезненность, у пациентов с ноцицептивными болевыми синдромами формируются зоны с повышенной болевой чувствительностью (зоны первичной и вторичной гипералгезии — зоны ПГ и ВГ). Первичная развивается в области поврежденных тканей, вторичная гипералгезия локализуется вне зоны повреждения, распространяясь на здоровые ткани. В основе развития ПГ лежит феномен периферической сенситизации (повышение чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов). Сенситизация ноцицепторов возникает вследствие действия альгогенов, поступающих из плазмы крови, выделяющейся из поврежденной ткани, а также из периферических терминалей С-афферентов. Нейропептиды, выделяясь при активации С-волокон, обладают провоспалительным эффектом и приводят к развитию «нейрогенного воспаления», вызывая еще большее расширение сосудов и увеличение их проницаемости. Кроме того, они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов, которые, в свою очередь, воздействуя на свободные нервные окончания ноцицепторов, повышают их возбудимость. Сенситизацию ноцицепторов также усиливают симпатические эфференты, которые стимулируют продукцию простагландинов и других медиаторов воспаления. Поэтому основным методом лечения болевого синдрома является ликвидация отека ткани, ликвидация ее ишемии.

Уменьшение количества ионов магния и увеличение количества кальция приводят к спазму гладкомышечных волокон и появлению симптомов судороги и боли. При ХВН, вызванной ВРВ, возникает замедленный кровоток в венах нижних конечностей, сброс венозной крови по шунтам, гипоксия тканей, накопление ионов кальция и уменьшение ионов магния. Все это проявляется



ЛЕГКОСТЬ И КРАСОТА НОГ

ВЕНОЗОЛ®

-  КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД
-  НАТУРАЛЬНЫЙ СОСТАВ
-  СОВМЕСТИМЫЙ С КОМПРЕССИОННЫМ ТРИКОТАЖЕМ
-  ЭКОНОМИЧНЫЙ И ДОСТУПНЫЙ ПО ЦЕНЕ

ВЕНОЗОЛ® — комплекс натуральных средств, компоненты которого способствуют нормализации работы венозной системы и снятию симптомов варикоза

Фармацевтическая компания «РИА «Панда»

www.riapanda.ru

РЕКЛАМА

судорожным синдромом — непроизвольным сокращением мышц голени и/или стопы. Судорожный симптом можно рассматривать как защитный механизм. Он вызывает «выжимание» застойной крови из мышц и является «экстренной» формой работы венозной мышечной помпы, когда другие формы не работают или не справляются с изгнанием венозной крови из нижних конечностей. Таким образом, судорога (судорожный синдром) в ногах у больных с ХВН — это «экстренное» включение механизма венозной помпы при отсутствии или снижении известных физиологических элементов влияния на венозный возврат крови.

На основании вышесказанного становится понятно, почему устранение отека тканей и уменьшение застоя крови в венах ног приводит к исчезновению или снижению симптомов парестезии, судорог, тяжести, отека и боли в нижних конечностях.

Таким образом, предложенная в работе методика использования сочетания разных форм выпуска (крем-пены и капсул) Венозол, которые содержат растительные флеботоники — экстракт семян конского каштана, красных листьев винограда и лещины, а также диосмин и геспери-

дин, позволяет максимально вводить эти действующие начала не только перорально, но и непосредственно в кожу нижних конечностей, где развиваются патогенетические процессы ХВН.

Повышение тонуса вен улучшает венозный отток от тканей, а значит, и удаление от них продуктов метаболизма, особенно недоокисленных веществ и соединений. Т.е. флеботоники, витамины А и Е, являющиеся антиоксидантами, — патогенетически лечебные средства терапии гипоксии, содержащиеся в растительном средстве Венозол.

Выводы

1. Лечение симптомов флебопатии — тяжести, боли, парестезий и судорог у больных, страдающих ХВН 0-го, 1-го, 2-го, 3-го классов у больных с БРВ должно производиться комплексно с использованием двух компонентов: компрессионного лечебного трикотажа и применения растительных флеботоников в течение не менее двух месяцев.
2. Крем-пена Венозол в совокупности с капсулами является не только эффективным флеботоником, содержащим действующие начала, находящиеся

в двух растениях — семенах конского каштана и листьях красного винограда, но и содержит антиоксиданты и местноанестезирующие составляющие, вводимые в организм через кожу. ■

Литература

1. Покровский А. В., Сапелкин С. В. Классификация ХВН. Трудности перевода. В кн.: Стандарты диагностики и лечения ХВН. 5-я Конференция Ассоциации флебологов России. М., 2004. С. 9–14.
2. Богачев В. Ю. Консервативное лечение ХВН с точки зрения доказательной медицины. В кн.: Стандарты диагностики и лечения ХВН. 5-я Конференция Ассоциации флебологов России. М., 2004. С. 19–22.
3. Швальб П. Г. Системный подход к патогенезу ХВН нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2002. Т. 8. № 3. С. 30–35.
4. Алексеев В. В. Боль: руководство для врачей и студентов / Под ред. акад. РАМН Н. Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 303.
5. Wall P, Melzack R. Textbook of Pain. 5 th. Ed. S. B. McMahon, M. Koltzenburg. Elsevier Churchill Livingstone. 2005. 1239 p.
6. Основы клинической флебологии / Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, М. И. Лыткина. М.: ОАО «Изд. Медицина», 2005. С. 312.

ОДИН НОМЕР бесплатно

Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация?

С. А. Шальнова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Д. Деев*, кандидат медицинских наук

Ю. А. Баланова*, кандидат медицинских наук

Ю. В. Жернакова**, доктор медицинских наук

А. О. Конради***, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Бойцов*, доктор медицинских наук, профессор, от имени участников исследования ЭССЕ-РФ²

* ФГБУ ГНИЦПМ МЗ РФ, Москва

** ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

*** ФГБУ ФМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Резюме. Изучены врачебные предпочтения при назначении лекарственной терапии при артериальной гипертензии (АГ), или чем лечатся больные АГ трудоспособного возраста в России. Материалом для анализа послужили представительные выборки населения (n = 21894) 13 российских регионов, включенные в исследование ЭССЕ-РФ в 2012–2013 гг.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лекарственная терапия, риск, антигипертензивные препараты, эффективность.

Abstract. Medical preferences in prescription of drug therapy for arterial hypertension (AH) in Russian population were evaluated. The material for analysis was representative samples (n = 21894) from 13 Russian regions included in the study ESSE-RF in 2012–2013.

Keywords: arterial hypertension, drug therapy, risk, anti-hypertensive preparations, efficiency.

Общепризнано, что высокое артериальное давление (АД) является одним из основных факторов риска преждевременной смертности, увеличения заболеваемости и снижения качества жизни.

В то же время к настоящему времени опубликованы результаты крупных рандомизированных исследований и метаанализов, которые показали, что прием антигипертензивных препаратов (АГП) снижает риск общей смертности и фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Величина этих ассоциаций, будучи пропорциональной снижению артериального давления, достигается за счет лечения [1–4]. Иначе говоря, прием АГП снижает АД и соответственно этому снижению снижает

риск сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что снижение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, инсульта и общей смертности в популяции [5].

Ни одно заболевание не может похвалиться таким количеством лекарственных средств, как артериальная гипертензия (АГ). Однако все еще велико число лиц с повышенным АД, не принимающих АГП. Так, в исследовании ЭССЕ-РФ было показано, что 57% мужчин и 37% женщин с повышенным АД не принимают лекарственной терапии [6].

Как правило, больные АГ имеют отягощенный профиль риска. В частности, И.Е. Чазова и соавт. показали, что АГ положительно ассоциируется с наруше-

ниями липидного обмена, ожирением и другими факторами [7], которые влияют на выбор терапии и на ее эффективность. Поэтому, согласно действующим рекомендациям, при назначении лекарственной терапии больным гипертензией необходимо учитывать степень риска. При низком и умеренном риске лечение может начаться с монотерапии, при высоком и очень высоком — с комбинированной, причем предпочтение отдается фиксированным комбинациям [8]. Однако на практике часто наблюдаются совсем иные тенденции, их изучение может помочь изменить ситуацию.

Целью исследования является изучение врачебных предпочтений при назначении лекарственной терапии больным гипертензией трудоспособного возраста в различных категориях риска.

¹ Контактная информация: svetlanashalnova@yandex.ru

² Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи: Москва: Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Оганов Р. Г., Суворова Е. И., Ощепкова Е. В.; Санкт-Петербург: Конради А. О., Ротарь О. П., Баранова Е. И.; Владивосток: Кулакова Н. В., Невзорова В. А., Шестакова Н. В., Мокшина М. В., Родионова Л. В., Владикавказ: Толпаров Г. В.; Вологда: Шабунова А. А., Касимов Р. А., Калашников К. Н., Калачикова О. Н., Кондакова О. А., Попов А. В., Устинова Н. А.; Волгоград: Чумачек Е. В., Ледяева А. А.; Воронеж: Фурменко Г. И., Иваново: Белова О. А., Романчук С. В., Назарова О. А., Шутемова О. А.; Кемерово: Барбараш О. Л., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Мулерова Т. А., Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Черкасс Н. В., Табакаев М. В., Данильченко Я. В.; Красноярск: Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Данилова Л. К., Евсюков А. А., Топольская Н. В., Шабалин В. В., Аристов А. И., Руф Р. Р., Косинова А. А., Шматова Е. Н., Каскаева Д. С.; Самара: Дупляков Д. В., Томск: Трубачева И. А., Кавешников В. С., Карпов Р. С., Серебрякова В. Н.; Тюмень: Ефанов А. Ю.

Таблица 1

Стандартизованная по возрасту распространенность гипертонии, частота приема АГП, эффективность терапии и контроль АД (% (m*))

	Гипертония	Лечение	Эффективность	Контроль
Мужчины	47,3 (0,5)	42,0 (0,8)	42,8 (1,5)	16,0 (0,7)
Женщины	39,6 (0,4)	61,0 (1,0)	53,8 (1,3)	31,1 (1,0)
Всего	43,0 (0,3)	51,5 (0,6)	49,5 (1,0)	23,3 (0,6)

Примечание. * m — стандартная ошибка.

Таблица 2

Частота приема АГП в зависимости от пола и режима дозирования

	Мужчины		Женщины		Все	
	N	%	N	%	N	%
1 препарат	1042	57,9	2282	55,3	3324	56,1
2 препарата	581	32,3	1373	33,3	1954	33
3 препарата	176	4,2	469	11,4	645	10,9

Таблица 3

Достижение целевых уровней АД на фоне различных режимов терапии

	Мужчины			Женщины		
	Всего	N	%	Всего	N	%
1 препарат	1045	323	39,1	2393	952	52,3
2 препарата	563	179	41,3	1429	460	47,2
3 препарата	162	46	41,5	417	137	39,7

Материал и методы исследования

Материалом для анализа послужили представительные выборки населения 13 регионов РФ, включенные в исследование ЭССЕ-РФ в 2012–2013 гг., в котором использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша. Методология формирования выборок была подробно описана ранее [9]. В анализ включены результаты обследования 21 894 участника в возрасте 25–64 лет, в т. ч. мужчин было 8 754 и женщин 13 540. Отклик составил 80%. Исследование было одобрено НЭК (независимый этический комитет) трех федеральных центров: ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, Москва, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Все обследуемые были опрошены по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик, состоящему из 12 модулей. Модуль о наличии АГ

включал: осведомленность обследованного о наличии у него заболевания, прием АГП. Измерение артериального давления проводилось на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом примерно 2–3 минуты. При анализе учитывалось среднее из двух измерений. Артериальная гипертония определялась при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического

АД ≥ 90 мм рт. ст. или если больной получал АГП. Под контролем АД (%) понимали долю лиц с гипертонией, достигших целевых значений АД. Под эффективностью лечения понимали долю лиц (%), достигших целевых значений АД среди принимающих АГП. Статистическую обработку проводили с помощью программы SAS (Statistical Analysis System).

Результаты исследования

Распространенность АГ по данным окончательного анализа результатов исследования ЭССЕ-РФ, включающего все центры, в целом в выборке составляет 43%, в том числе у мужчин и женщин 47,3% и 39,6% (табл. 1). Принимают АГП 51,5% лиц с АГ, и достигают целевых уровней 49,5% из лечатся. В связи с тем, что лишь половина больных принимает препараты, доля больных гипертонией, контролирующей свое АД, значительно ниже — всего 23%. Особенно низкий уровень больных с целевыми уровнями АД выявлен среди мужчин.

Частота использования АГП того или иного класса в целом по выборке была представлена в уже упомянутой статье С.А. Бойцова и соавт. [6]. Мы позволим себе краткий комментарий, касающийся различий по полу. Чаще всего в нашей практике (рис. 1) применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), второе место — за бета-блокаторами (ББ), их принимают около трети больных, с небольшим преимуществом мужчины. Каждый пятый использует диуретик, причем женщины чаще. Наконец 13–14% — антагонисты рецепторов ангиотензина II. Доля нерекомен-

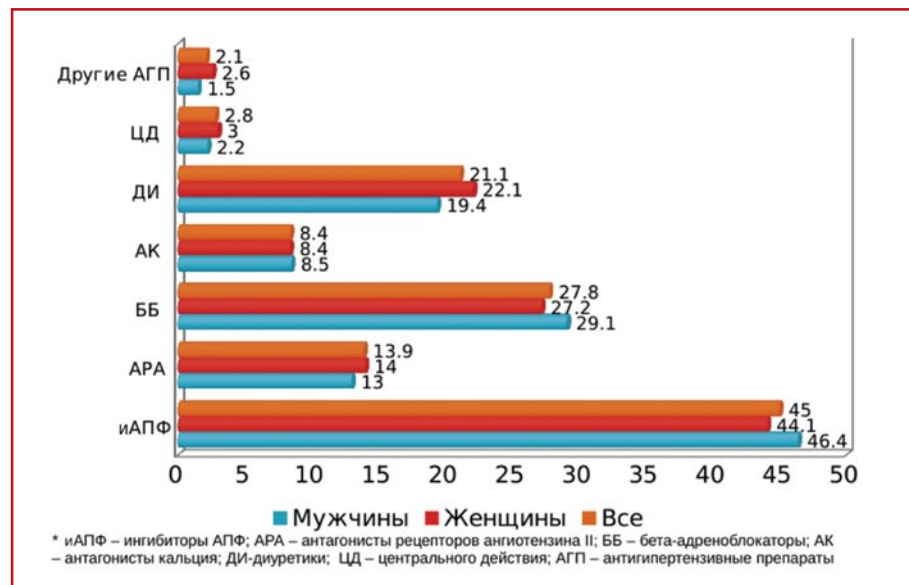


Рис. 1. Частота приема антигипертензивных препаратов в зависимости от пола, %

дованных препаратов составляет около 5%. Несмотря на то, что женщины чаще лечатся, выраженных различий в частоте использования классов не обнаружено.

В лечении гипертензии важной характеристикой является режим использования АГП: монотерапия, комбинация из двух, трех и больше препаратов.

Было выявлено, что большинство больных получали один препарат (56%), треть — комбинацию из двух АГП и лишь около 11% — комбинацию из трех и более АГП. Мужчины в 2 раза реже получали комбинации из трех АГП (табл. 2).

Был проведен анализ зависимости режима приема препаратов от риска пациента (рис. 2). Естественным предположить, что с увеличением риска должна увеличиваться доля комбинированной терапии. Действительно, у мужчин и женщин с низким риском преобладает монотерапия, но при среднем и высоком риске наблюдается снижение частоты монотерапии и увеличение доли комбинаций из двух препаратов и из трех и более.

У мужчин отмечается практически одинаковая частота назначаемых режимов при среднем и высоком риске, тогда как у женщин доля принимающих комбинированную терапию градиентно увеличивается с увеличением риска. Однако следует отметить, что это увеличение невелико, особенно для трехкомпонентной терапии.

Следующий важный вопрос, который должен волновать врача, это достижение целевых значений АД или эффективность лечения. Взаимосвязь между режимом терапии и достижением целевых уровней АД в РФ представлена в табл. 3.

Удивительно, но увеличение числа принимаемых препаратов не приводит к увеличению эффективности терапии. Так, 39% мужчин лечатся эффективно на монотерапии, а при использовании комбинации из двух и трех и более лекарственных средств эффективность лечения составила только 41%. У женщин гипертоников эффективность лечения с увеличением числа препаратов даже снижается.

При анализе зависимости между эффективностью, режимами применения лекарственных препаратов и категорией риска пациента также оказалось, что достижение целевых уровней АД практически не зависит от того, сколько лекарств принимает больной, лишь категория риска имеет значение. Практически все больные низкого риска независимо от пола достигают целевого уровня АД (рис. 3), несколько хуже ситуация при умеренном риске, примерно 52–68% мужчин и 72–79% женщин контролируют

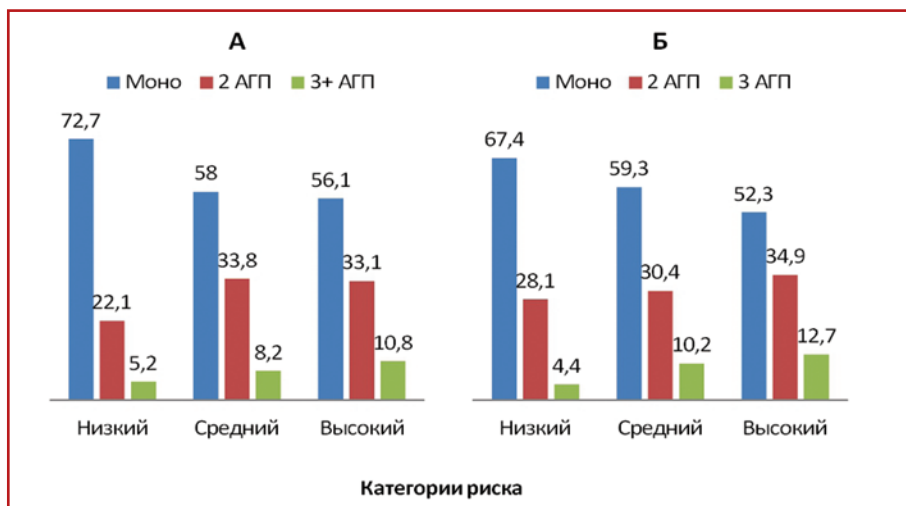


Рис. 2. Частота различных режимов терапии у мужчин (А) и женщин (Б) в зависимости от категории риска

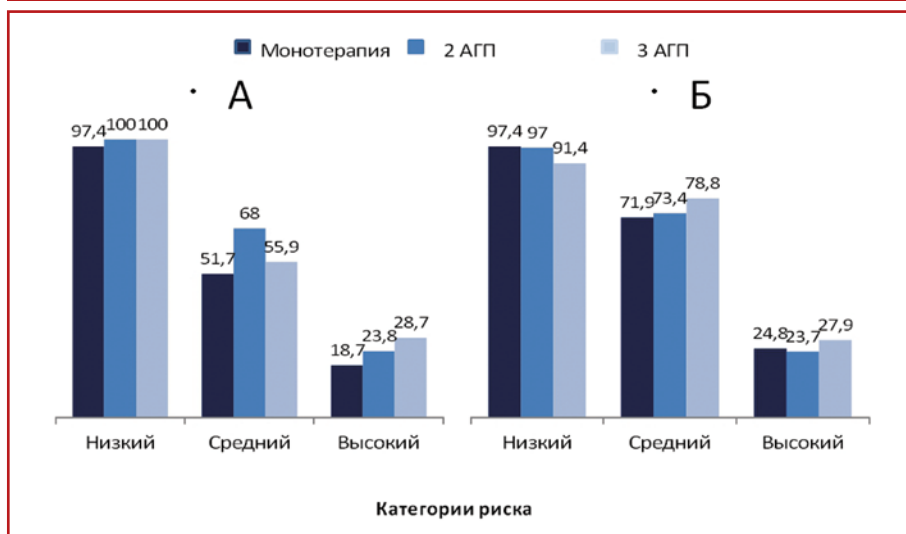


Рис. 3. Частота достижения целевых уровней АД в различных категориях риска при различных режимах терапии у (А) мужчин и (Б) женщин, %

ют АД на фоне комбинированной двухкомпонентной терапии. К сожалению, гипертония высокого риска характеризуется крайне небольшой эффективностью лечения — менее четверти лиц с АГ достигают целевых значений АД. Следует отметить, что только среди мужчин высокого риска эффективность лечения достоверно увеличивается с возрастанием количества назначенных препаратов, тогда как у женщин — практически одинакова при любом режиме терапии.

Таким образом, назначение одно-, двух- или трехкомпонентной терапии происходит практически невзирая на уровень риска. Отмечается резкое преобладание монотерапии и недостаточное использование комбинаций из трех препаратов, что особенно важно для пациентов высокого риска.

В то же время складывается впечатление, что при таком подходе к лечению

в нашей популяции применение различных режимов не влияет на эффективность. Например, частота эффективно леченных больных на монотерапии составляет почти 100% при всех уровнях риска. Комбинация из двух препаратов также не дает существенного преимущества в контроле АД у мужчин и у женщин при любом риске, также как и при трехкомпонентной и более терапии, которая более чем мала.

Обсуждение

Артериальная гипертензия — важный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Большинство публикаций, посвященных проблемам эпидемиологии и профилактики АГ, начинаются этими или подобными словами. К сожалению, более чем полувековой опыт борьбы с этим жизнеугрожающим заболеванием пока не был успешным.

По уточненным данным исследования ЭССЕ-РФ стандартизованная распространенность АГ в нашей стране увеличилась и теперь составляет 43% за счет увеличения этого показателя среди мужчин. Мы вернулись к давнему правилу «половины»: половина гипертоников лечится, из которых лишь половина — эффективно. Принимают АГП 51,5%, и достигают целевых уровней 49,5%. Доля больных АГ, контролирующих свое АД, растет в большинстве стран мира, в том числе и в РФ [6, 10–13], однако на сегодняшний день в нашей стране только пятая часть лиц с АГ имеет целевой уровень АД. Полученные характеристики близки к опубликованным ранее результатам исследования, включавшего 9 региональных выборок [6, 7].

Чаще всего при лечении АГ в нашей стране используются иАПФ. Препараты этой группы стабильно удерживают лидирующие позиции среди назначений не только в нашей стране [6, 14]. Этому классу препаратов отведено первое место и в Италии, а также Украине и Великобритании [10, 11, 15]. Вместе с тем в ряде стран с высокими показателями контроля АГ наиболее часто применяются диуретики, препараты сравнительно недорогие, но эффективные. Так, Canadian Hypertension Education Program (CHPEP, <http://www.hypertension.ca/en/chpep>) 2014 рекомендует начинать лечение неосложненной АГ именно с этих препаратов. В США диуретики — препараты первого выбора при АГ [12, 16].

Современные клинические рекомендации [8, 16], основанные на результатах крупных клинических исследований, предполагают, что подход, использующий монотерапию для контроля АД, вряд ли будет успешен, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Обычно для этого требуется два и более АГП. Рост лиц с АГ, получающих комбинированную терапию, отмечен в последние годы во многих странах. Так, по данным NHANES, в США с 36,8% (2001–2002) до 47,7% (2009–2010) увеличилась доля принимающих более одного препарата [12]. С. К. Chow и соавт. на материалах исследования PURE показали, что в целом около трети больных АГ получают два и более препарата, и отметили ассоциацию такого приема как с высоким уровнем дохода страны, так и с уровнем образования лиц с АГ [17]. G. Bakris и соавт., анализируя клинические исследования, отметили, что в большинстве из них для достижения целевого уровня давления требовалось назначение комбинированной терапии [18]. Аналогично в немецком исследовании German Health

Examination Surveys также было показано, что эффективность лечения выше среди находящихся на комбинированной терапии в сравнении с получающими один препарат [13].

В нашем исследовании в структуре назначаемой терапии с громадным отрывом лидирует монотерапия (56%). Отмечается чрезвычайно малая доля трех- и более компонентной терапии (11%). Надо сказать, что еще пять лет назад распределение было более взвешенным — по данным Мониторинга АГ один препарат получали 30%, два — 40% и три — 30% лиц, находящихся на АГП. В те же годы было опубликовано результаты исследования i-SEARCH (International Survey Evaluating Microalbuminuria Routinely by Cardiologists in Patients with Hypertension) [19], включившего 26 стран и 18652 больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (высокого риска) — монотерапия использовалась в 31,2% случаев, в 39,7% — два АГП и в 29,1% — ≥ 3 АГП. В этом исследовании АД контролировали 8,3% лиц с диабетом и 25,3% без диабета. Тогда же были опубликованы результаты турецкого исследования реальной практики (1000 врачей) [20], в котором 93,3% больных АГ получали лечение. Из 12897 больных гипертонией, находящихся на лечении, монотерапию получали 75,7%, два АГП — 19,7%, три — 4,1% и 0,5% — четыре и более АГП, что очень схоже с нашими данными, полученными через 10 лет. Следует обратить внимание не только на схожесть данных, касающихся числа препаратов, но и на различия: 93% турецких больных находились на лечении, по сравнению с нашими данными, когда лечится только половина гипертоников.

Частота назначения терапии в нашем исследовании не определяется значительными различиями в категориях риска и у мужчин, и у женщин, хотя некоторое снижение доли моно- и рост доли трех-компонентной терапии при увеличении риска наблюдается у лиц с АГ обоего пола.

Меняется ли эффективность терапии в зависимости от режима? В нашем исследовании не обнаружено существенных различий в эффективности использования одного АГП или нескольких. Подобные результаты были получены в уже упомянутом турецком исследовании, не выявившем зависимости достижения целевых уровней АД от числа назначаемых АГП: в соответствии с режимом эффективность лечения составила 26,3%, 25,9%, 24,5% и 26,2% при моно-, двух-, трех- и более компонентной терапии соответственно [20].

Почему так незначительна доля трех-компонентной терапии при высоком риске в нашей практике? Возможно, врачи не определяют степень риска у больных АГ, не обращают внимания, полагая, что это не влияет на лечение, из-за инертности или недостаточного обследования больного, а ведь менее четверти больных высокого риска достигают целевого уровня АД, причем это достижение не сильно зависит от режима назначаемой терапии. Действительно, в практике плохо определяют риск. Об этом свидетельствуют результаты недавно опубликованного исследования РЕКВАЗА [25], которые показали недостаточную степень обследования больных АГ, наблюдающихся в двух муниципальных поликлиниках Рязани. Всего в анализ было включено 2850 пациентов с АГ. Результаты исследования уровня глюкозы в крови за предшествующие 12 мес в амбулаторной карте присутствовали в 61,7% случаев, общего холестерина — в 42,7%, креатинина — в 45,4%, данные электрокардиографического исследования — в 59,9%, эхокардиографического исследования — в 9,5%. При таком объеме обследования трудно ожидать определения риска.

Во многих клинических исследованиях изучался эффект снижения риска при лечении АГ. Это крупнейшие рандомизированные контролируемые исследования обеспечивают клинические доказательства преимуществ лечения АГ у пациентов высокого риска, среди которых HOPE, LIFE, ASCOT, ONTARGET [21–24]. Результаты этих и других исследований показали, что обычно для этого требуется два и более АГП. В нашем исследовании не было получено увеличения эффективности за счет увеличения числа препаратов, а с увеличением риска эффективность терапии снижалась, не более четверти пациентов высокого риска достигали целевых уровней АД, хотя другие исследователи сожалеют, что «по меньшей мере 20% больных с АГ не достигают целевого давления, несмотря на лечение трехкомпонентной терапией» [26].

Объяснение этого феномена заключается, по-видимому, в самом понятии «пациент высокого риска» — это три и более фактора риска (ФР) — сахарный диабет, или поражение почек, или наличие ССЗ, связанного с атеросклерозом, иными словами, это больные с сопутствующей патологией и отягощенные не одним ФР. Во-первых, показано, что чем больше ФР, тем больше вероятность неэффективности терапии [14], во-вторых, трудности преодоления не только высокого уровня АД, но и необходимость борьбы с ФР застав-



Реклама

ПРАВИЛЬНЫЙ СТАРТ

УВЕРЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

- Значимый регресс ГЛЖ¹ • Гипоурикемический эффект²
- Контроль АД 24 часа³ • Самый назначаемый сартан в России⁴
- Высокая приверженность терапии⁵

1. Чихладзе Н.М. и др. // Системные Гипертензии. – 2011. – № 4. – С. 12–17. 2. Бойцов С.А. Особенности органопротективных свойств блокаторов рецепторов ангиотензина II // Сердце. – 2007. – Т. 6. – № 4. 3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. Блокаторы рецепторов к ангиотензину – осознанный выбор пациента // Consilium Medicum. – Системные Гипертензии. – 2005. – прил. 2. 4. Лозап® и Лозап® Плюс, IMS, коммерческий канал, УТД октябрь 2014. 5. Ueda T. et al. Hypertension Research. 2012; 35: 708–714. Информация для специалистов. Имеются противопоказания. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ЛОЗАП®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-004055/10. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лозартан. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: ангиотензина II рецепторов антагонист. КОД АТХ: С09СА01. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ); снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка; диабетическая нефропатия при гиперкреатининемии и протеинурии (соотношение альбумина мочи и креатинина более 300 мг/г) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей артериальной гипертензией (снижение прогрессирования диабетической нефропатии до терминальной стадии хронической почечной недостаточности). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин); тяжелые нарушения функции печени (опыт применения отсутствует; более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: артериальная гипотензия, сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, тяжелая хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, гиперкалиемия, возраст старше 75 лет, применение у представителей негроидной расы, сниженный объем циркулирующей крови, нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, почечная/печеночная недостаточность, состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), аортальный и митральный стеноз, ангионевротический отек в анамнезе, первичный гиперальдостеронизм, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в сутки. При АГ: начальная доза – 50 мг/сут, может быть увеличена до 100 мг/сут. При хронической сердечной недостаточности: начальная доза – 12,5 мг/сут, доза титруется с недельным интервалом и только по этому показанию возможно увеличение до максимальной суточной дозы 150 мг 1 раз в сутки. Снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в т. ч. инсульта) и смертности у пациентов с АГ и ГЛЖ: начальная доза – 50 мг/сут, может быть увеличена до 100 мг/сут. Защита почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией: начальная доза – 50 мг/сут, в дальнейшем рекомендуется увеличить дозу до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения артериального давления. Пациентам с дегидратацией, получающим диуретики в высоких дозах, с заболеваниями печени в анамнезе рекомендуется более низкая доза препарата – 25 мг/сут. Пациентам старше 75 лет лечение рекомендуется начинать с дозы 25 мг/сут, однако обычно коррекцию дозы таким пациентам проводить необязательно. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (УКАЗАНЫ ТОЛЬКО ЧАСТЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ, СМ. ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ): анемия, головокружение, вертиго, выраженное снижение АД, нарушение функции почек, почечная недостаточность, астения, слабость, гиперкалиемия, повышение концентраций мочевины, креатинина и калия в плазме крови, гипогликемия. ПЕРЕДОЗИРОВКА: лечение симптоматическое, при необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например, путем внутривенного введения 0,9%-го раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Выведение лозартана и его активного метаболита с помощью гемодиализа малозффективно. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: алискирен, бета-адреноблокаторы, симпатолитики, диуретики, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен и амфостин, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и другие средства, которые могут повышать содержание калия в плазме крови (гепарин), НПВП, ингибиторы АПФ. ФОРМЫ ВЫПУСКА: 12,5, 50 и 100 мг по 30 или 90 таблеток в упаковке.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ЛОЗАП® ПЛЮС

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-000084. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лозартан + гидрохлоротиазид. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия (у пациентов, для которых комбинированная терапия является оптимальной); снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, вне зависимости от приема пищи. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: обычная начальная и поддерживающая доза препарата Лозап® Плюс составляет 1 таблетку в день. Если при этой дозировке не удастся добиться адекватного контроля АД, доза препарата может быть увеличена до 2 таблеток 1 раз в день. МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА: 2 таблетки 1 раз в день. Максимальный гипотензивный эффект достигается в течение 3 недель после начала лечения. СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: начальная доза лозартана составляет 50 мг 1 раз в сутки. Пациентам, у которых не удастся достичь целевых значений уровня АД на фоне приема лозартана 50 мг/сут, требуется подбор терапии путем комбинации лозартана с низкими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг). В случае необходимости требуется увеличение дозы лозартана до 100мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут (одна таблетка препарата Лозап® Плюс 1 раз в сутки), в дальнейшем – увеличение дозы до 2 таблеток препарата Лозап® Плюс (50 + 12,5 мг) 1 раз в сутки. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или к другим препаратам, являющимся производными сульфониламида; устойчивая к терапии гипокальциемия или гиперкальциемия; выраженные нарушения функции печени; обтурационные заболевания желчевыводящих путей; холестаз; рефрактерная гипонатриемия; симптоматическая гиперурикемия и/или подагра; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом и пациентах с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин); анюрия; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, гиповолемическими состояниями (в том числе диарея, рвота), гипонатриемией (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете), гипохлоремическим алкалозом, гипомагниемией, с заболеваниями соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка), пациентам с нарушениями функции печени или с прогрессирующими болезнями печени, сахарным диабетом, бронхиальной астмой (в том числе в анамнезе), отягощенным аллергологическим анамнезом, ангионевротическим отеком в анамнезе, при одновременном назначении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2 ингибиторами); представителям негроидной расы; сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, тяжелая хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, гиперкалиемия, возраст старше 75 лет, состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), аортальный и митральный стеноз, первичный гиперальдостеронизм, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, острый приступ миопии и закрытоугольной глаукомы, у пациентов с нарушением водно-электролитного баланса крови, например, на фоне диареи или рвоты (гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия, гипокальциемия). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: (см. полную инструкцию по применению) указаны только частые побочные реакции. В клинических исследованиях с лозартаном/гидрохлоротиазидом побочных реакций, связанных с комбинацией лекарственных средств, не наблюдалось. Побочные реакции ограничиваются ранее наблюдавшимися при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности. ЛОЗАРТАН: бессонница, головная боль, головокружение, кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия, мышечные судороги, боли в спине, боли в ногах, ишиалгия, нарушение функции почек, почечная недостаточность, астения, утомляемость, боли в груди, гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина. ГИДРОХЛОРОТИАЗИД: головная боль. ПЕРЕДОЗИРОВКА: прием препарата Лозап® Плюс должен быть прекращен, а пациент подлежит наблюдению. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: промывание желудка в случае, если препарат принят недавно, устранение обезвоживания, электролитных нарушений и снижения АД стандартными методами (восстановление ОЦК и водно-электролитного баланса). Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа. Не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: ЛОЗАРТАН: рифампицин, флуконазол, калийсберегающие диуретики, препараты калия, содержащие калий заменители соли, соли лития, НПВП, алискирен, ингибиторы АПФ, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен, амфостин. ГИДРОХЛОРОТИАЗИД: алкоголь, барбитураты, наркотические вещества, антидепрессанты, противодиабетические препараты, прочие гипотензивные препараты, холистерамин, колестипол, кортикостероиды, адренокортикотропный гормон, прессорные амины, недеполяризующие миорелаксанты, препараты лития, препараты для лечения подагры, антихолинергические, цитотоксические препараты, салицилаты, метилдопа, циклоспорин, сердечные гликозиды, противоаритмические препараты, соли кальция, карбамазепин, йодсодержащие контрастные вещества, амфотерицин В, стимулирующие слабительные, глицеризин. ФОРМЫ ВЫПУСКА: 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида в таблетке, по 30 или 90 таблеток в упаковке. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре до 30°C в сухом месте. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ

ляют больного отказываться от соблюдения правильного образа жизни. Так, результаты национального исследования в США показали, что из 90% гипертоников, получающих терапию, только 50–60% пытаются изменить образ жизни для улучшения контроля АД [27].

Кроме того, критический анализ результатов исследований показал, что при лечении пациентов высокого риска в большинстве исследований не достигаются целевые уровни АД и рекомендации для таких пациентов основываются больше на предположениях, чем на жестких доказательствах [28]. Авторы этого документа считают, что необходимы исследования для подтверждения идеального уровня целевого артериального давления для пациентов с высоким риском.

Заключение

В Российской Федерации распространенность АГ по-прежнему остается на высоком уровне, однако лишь пятая часть среди всех больных этим заболеванием контролирует АД. Лидирующую позицию по числу назначений в нашей стране стабильно удерживают иАПФ. В структуре назначаемой терапии превалирует монотерапия. Особую тревожность вызывает группа пациентов высокого риска, среди которых частота достижения целевого уровня АД едва превышает 20% даже на трехкомпонентной терапии. Полученные данные диктуют необходимость усиления образовательной активности среди врачей и более детальной оценки и анализа назначаемой терапии и ее эффективности в реальной практике, что возможно потребует более комплексного подхода к диагностике и лечению гипертонии. ■

Литература

1. Staessen J. A., Wang J. G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis // *Lancet*. 2001. Vol. 358, № 9290. P. 1305–1315.
2. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // *Hypertension*. 2005. Vol. 46, № 2. P. 386–392.
3. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet*. 2003. Vol. 362, № 9395. P. 1527–1535.
4. Sundström J. et al. Arima H., Woodward M. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data // *Lancet* (London, England). Elsevier, 2014. Vol. 384, № 9943. P. 591–598.
5. Ettehad D., Emdin C. A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2015. Vol. 387, № 10022. P. 957–967.
6. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 14, № 4. С. 4–14.
7. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощенко Е. В. и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных артериальной гипертензией // *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 10. С. 4–12.
8. Российские рекомендации (четвертый пересмотр, 2010 г.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии // *Системные гипертензии*. 2010. Т. 3. С. 5–26.
9. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // *Профилактическая медицина*. 2013. № 6. С. 25–34.
10. Falaschetti E., Mindell J., Knott C. et al. Hypertension management in England: A serial cross-sectional study from 1994 to 2011 // *Lancet*. Lancet Publishing Group. 2014. Vol. 383, № 9932. P. 1912–1919.
11. Tocci G., Ferrucci A., Pontremoli R. et al. Trends in blood pressure levels and control in Italy: Comparative analysis of clinical data from 2000–2005 and 2006–2011 hypertension surveys // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* Nature Publishing Group. 2014. Vol. 21 (4), November 2014. P. 300–301.
12. Gu Q., Burt L., Dillon C. F. et al. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among united states adults with hypertension: The national health and nutrition examination survey, 2001 to 2010 // *Circulation*. 2012. Vol. 126, № 17. P. 2105–2114.
13. Sarganas G., Knopf H., Grams D. et al. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among adults with hypertension in Germany // *Am. J. Hypertens.* Oxford University Press, 2016. Vol. 29, № 1. P. 104–113.
14. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е. и соавт. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. Т. 10, № 1. С. 9–13.
15. Ragot S., Beneteau M., Guillou-Bonnici F. et al. Prevalence and management of hypertensive patients in clinical practice: Cross-sectional registry in five countries outside the European Union Blood Press. Taylor & Francis, 2016. Vol. 25, № 2. P. 104–116.
16. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *J. Am. Heart Assoc.* 2003. Vol. 42, № 6. P. 1206–1252.
17. Chow C. K., Teo K. K., Rangarajan S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries // *JAMA*. 2013. Vol. 310, № 9. P. 959–968.
18. Bakris G., Sarafidis P., Agarwal R. et al. Review of blood pressure control rates and outcomes // *J. Am. Soc. Hypertens.* Elsevier, 2014. Vol. 8, № 2. P. 127–141.
19. Bramlage P., Bohm M., Volpe M. et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). Wiley Periodicals, Inc. 2010. Vol. 12, № 9. P. 666–677.
20. Abaci A., Kozan O., Oguz A. et al. Prescribing pattern of antihypertensive drugs in primary care units in Turkey: Results from the TURKSAHA study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 63, № 4. P. 397–402.
21. Yusuf S., Teo K. K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society. 2008. Vol. 358, № 15. P. 1547–1559.
22. Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366, № 9489. P. 895–906.
23. Dahlöf B., Devereux B. R., Kjeldsen S. E. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *ACC Curr. J. Rev.* 2002. Vol. 11, № 5. P. 26.
24. Investigators T. H. O. P. E. S. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril on Cardiovascular Events in High-Risk Patients // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342, № 3. P. 145–153.
25. Правкина Е. А., Никулина Н. Н., Лукьянов М. М. и соавт. Качество обследования пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях // *Клиническая медицина*. 2015. Т. 93, № 9. С. 36–42).
26. Calhoun D., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Hypertension*. 2008. Vol. 51. P. 1403–1419.
27. Moser M., Franklin S. S. Hypertension management: results of a new national survey for the hypertension education foundation: Harris interactive // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2007. Vol. 9, № 5. P. 316–323.
28. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal // *J. Hypertens.* 2009. Vol. 27, № 5. P. 923–934.

Коморбидный пациент с артериальной гипертонией и ХОБЛ

Н. Ю. Григорьева, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО НижГМА МЗ РФ, Нижний Новгород

Резюме. В статье изложен современный взгляд на проблему коморбидной патологии: артериальной гипертонии и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Взаимосвязь двух заболеваний на современном этапе следует рассматривать с позиции коморбидности.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, пульмогенная гипертония, коморбидность.

Abstract. The article highlights modern view on the problem of comorbid pathology: arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). At the current stage, correlation of the two diseases should be considered from comorbidity position.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, pulmogenic hypertension, comorbidity.

Взаимосвязь двух заболеваний на современном этапе следует рассматривать с позиции коморбидности. Коморбидность — существование отдельных заболеваний, развивающихся на фоне основного, главного заболевания и носящих вторичный, «подчиненный» характер, при этом не исключается их влияние на течение основной патологии.

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) и хронические заболевания бронхолегочной системы представляют одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. Такое сочетание, по данным разных авторов, встречается в 15–33,4% случаев [1, 2].

Взаимосвязь АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) имеет неоднозначную трактовку относительно их патогенетической связи. Существуют две точки зрения на сочетание АГ и ХОБЛ:

1. Сосуществование двух заболеваний, развивающихся под воздействием общих факторов риска и патогенетически не связанных между собой.
2. ХОБЛ является причиной развития АГ, что дает основание рассматривать АГ у данной категории пациентов как симптоматическую (пульмогенную АГ). В пользу «пульмогенных» механизмов АГ у больных ХОБЛ может свидетельствовать развитие АГ через несколько лет после манифестации ХОБЛ, а также связь между подъемами артериального давления (АД) и обострением легочного заболевания с усилением бронхиальной обструкции, усугублением гипоксемии.

Действительно, АГ и ХОБЛ сближают общие факторы риска, играющие важную роль в течении и прогрессировании каждого из этих двух заболеваний. К таким факторам относятся: курение, избыточный вес, низкая физическая активность, синдром обструктивного апноэ во сне и другие. По мнению большинства исследователей, основным механизмом развития системной артериальной гипертонии у больных ХОБЛ является гипоксия. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы

артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и далее усиливает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность. Повышение активности симпатoadреналовой системы (САС) способствует нарушению функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилению модулирующего влияния адренокортикотропного гормона на минералокортикоидную функцию надпочечников, что приводит к увеличению секреции альдостерона. Предполагается, что гипоксия у больных ХОБЛ может повышать АД путем ухудшения эндотелий-зависимых вазодилатирующих механизмов (повышенная выработка эндотелина, тромбоксана, снижение секреции оксида азота). Повышение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возможно как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно — через активацию симпатoadреналовой системы. При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблюдается высокая активность РААС уже в начальной стадии и в том числе ее тканевых компонентов.

Помимо гипоксии, причиной повышения АД могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации симпатической нервной системы и развитию вазоконстрикции. Колебания интраторакального давления влияют не только на симпатическую нервную систему, но и на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объема циркулирующей крови (простагландины, предсердный натрийуретический пептид).

Таким образом, можно сделать вывод о существовании вторичной, симптоматической пульмогенной артериальной гипертонии у больных ХОБЛ, развитие которой связано с гипоксией, гиперкапнией, изменениями состояния САС, РААС, особенностями центральной и периферической гемодинамики [1]. Данные исследования Н. В. Кароли

с соавт. (2007) свидетельствуют, что лишь у 12,5% больных АГ развивается до ХОБЛ, у остальных же 87,5% — после ХОБЛ [2]. Этими же авторами показана связь между повышением АД и степенью бронхиальной обструкции. Вполне очевидно, что чем ниже показатели функции внешнего дыхания, тем чаще у больных регистрируются высокие цифры АД.

Ради справедливости следует отметить, что в Европейских рекомендациях по ведению АГ (The European Society of Hypertension, ESH) проблема сочетания АГ с ХОБЛ вообще не обсуждается [3]. В Национальных клинических рекомендациях представлен раздел «АГ в сочетании с патологией легких», где выделены особенности ведения АГ у больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой, проблемы подбора антигипертензивных препаратов, предпочтительные терапевтические стратегии [4].

Итак, независимо от того, признает или нет врач существование пульмогенной гипертонии, он должен правильно лечить пациента с подобной коморбидной патологией и знать некоторые особенности ведения.

Антигипертензивная терапия при наличии ХОБЛ должна:

- воздействовать на патогенетические звенья АГ при ХОБЛ;
- не должна приводить к усилению бронхообструкции;
- адекватно контролировать АД в течение суток;
- не влиять на эффективность лекарственных препаратов, применяющихся для лечения ХОБЛ;
- желательно оказывать дополнительные «негипотензивные» эффекты: бронхолитический, антиагрегантный, антиоксидантный, снижать давление в легочной артерии и улучшать эндотелиальную дисфункцию.

Выбор врача будет складываться из основных классов препаратов для лечения АГ: β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), диуретики. В качестве дополнительных классов для комбинированной антигипертензивной терапии могут использоваться: α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

Активация РААС у больных АГ и ХОБЛ диктует необходимость назначения лекарственных препаратов, подавляющих ее активность, прежде всего иАПФ и БРА. Их комбинация во всем мире признана нерациональной (исследования VALIANT, ONTARGET и другие) [3, 4], поэтому перед врачом стоит проблема выбора между этими двумя классами лекарств.

Положительные эффекты иАПФ:

- снижение давления в легочной артерии;
- доказанная кардио- и вазопротекция;
- блокада высокой активности РААС при ХОБЛ и АГ;
- уменьшение активности САС;
- бронходилатация.

Однако брадикининовый кашель, который встречается в 20% случаев, ограничивает использование этого класса лекарственных препаратов.

Положительные эффекты БРА:

- более селективная блокада РААС;
- отсутствие влияния на другие нейрогуморальные системы (нет брадикининового кашля);
- эффективно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений;
- обеспечивают лучший, чем иАПФ, контроль АД [5, 6];
- снижение давления в легочной артерии;
- бронходилатация.

Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ¹

УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОТЕЧНЫМ СИНДРОМОМ²



РЕКОМЕНДОВАНО МНН И РНМОГ

- Высокая степень эффективности за счёт снижения риска «эффекта рикошета»^{1, 4}
- Надёжный контроль АД в течение суток при однократном приёме⁵
- Высокая степень безопасности для почек^{4, 4}

Приём 1 раз в сутки*

Торговое название: Бритомар. МНН или группировочное название: Торасемид. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия 5 мг; 10 мг. Показания: отёчный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек. Артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды может отмечаться перекрёстная аллергия на торасемид; анурия; печёночная кома и пренюма; рефрактерная гипокалиемия; рефрактерная гипонатриемия; дегидратация; резко выраженные нарушения обмена мочи любой этиологии; дигиталисная интоксикация; острый пиелонефрит; синоатриальная и АВ блокада II–III степени; возраст до 18 лет; беременность, непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочные действия: головокружение, головная боль, сонливость, диарея, увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, нистагм. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью: артериальная гипотензия; гиповолемия; нарушения обмена мочи; желтушная аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда; диарея; панкреатит; сахарный диабет; заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом; почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, ангиотензинов или цефалоспоринов, кортикостероидов или аденокортикотропного гормона; гипокалиемия; гипонатриемия; период лактации. Способ применения и дозы: Таблетки для приёма внутрь, независимо от приёма пищи, не разжёвывая. Отёчный синдром при хронической сердечной недостаточности: начальная доза составляет 10–20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Отёчный синдром при заболеваниях печени: начальная доза составляет 20 мг внутрь 1 раз в день. Отёчный синдром при заболеваниях почек: начальная доза составляет 5–10 мг внутрь 1 раз в день вместе с препаратами – антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков. Артериальная гипертензия: начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день, при отсутствии адекватного снижения АД в течение 4–6 недель дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Если эта доза не даёт требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

* Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Бритомар.
1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (4): 222–227.
2. Жиров И.В. и соавт. РМЖ Фармакотерапия 2014; 6: 436–9.
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОГ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013; 14 № 7 (81).
4. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Клиническая нефрология 2013; 5: 8–12.
5. Roca-Cusachs A., Aradil-Vilar J., Catvo-Goñez C., et al. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 91–100.
Июль 2016 г.

ООО «Танеда Фармасытикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.ru

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

Takeda

Реклама

Таким образом, при наличии бронхообструктивных заболеваний у больных АГ предпочтение следует отдавать БРА. Возможным препаратом выбора может явиться валсартан, так как исследование KYOTO HEART STUDY показало снижение сердечно-сосудистых событий на 45%, в том числе при АГ у курильщиков, и было прекращено досрочно. Перспективным у данной категории больных видится использование БРА последнего поколения азилсартана медоксомил (Эдарби®). Этот препарат обладает самой выраженной антигипертензивной активностью среди представителей класса, что обусловлено особенностями его фармакокинетики: он более прочно связывается с рецепторами к ангиотензину II и отличается более медленной диссоциацией от них. Кроме того, азилсартан медоксомил эффективно снижает АД в ночные часы, что особенно важно у пациентов с АГ и ХОБЛ, так как многие из них являются «нон-дипперами». Собственный опыт использования Эдарби® у больных АГ с ХОБЛ показал, что этот сартан действительно эффективно снижает АД в течение 24 часов. Нередкое наличие легочной гипертензии при ХОБЛ заставило нас оценить действие Эдарби® не только на системное АД, но и на давление в легочной артерии. Анализируя в динамике показатели эходоплеркардиографии, мы пришли к выводу, что препарат Эдарби® достоверно уменьшает среднее давление в легочной артерии, положительно влияя при этом на показатели диастолической дисфункции левого и правого желудочков сердца. Таким образом, на наш взгляд, именно азилсартану медоксомил следует отдавать предпочтение при АГ и бронхолегочной патологии.

При АГ у больных ХОБЛ нередко регистрируются различные нарушения ритма, поэтому на сегодняшний день бесспорными лидерами в лечении сердечно-сосудистой патологии у больных бронхообструктивными заболеваниями считаются антагонисты кальция. Проведенные исследования показали, что кроме антигипертензивного эффекта эти препараты обладают еще целым рядом положительных свойств, а именно: антиангинальным, антиишемическим, антиоксидантным, антиагрегантным, бронхолитическим, снижают давление в легочной артерии и улучшают функцию эндотелия. Существует мнение, что антагонисты кальция потенцируют действие бронходилататора салбутамола [7], что особенно важно у пациентов с бронхиальной астмой. Однако ни один из используемых в настоящее время антагонистов кальция не способен подавить в полной мере высокую активность САС у больных АГ и бронхообструктивным синдромом. Бесспорно, в этой ситуации предпочтительны β-адреноблокаторы. Эти препараты, кроме антигипертензивного, оказывают антиангинальное, противоишемическое, антиаритмическое действие. В дополнение к этим свойствам в литературе появились работы, в которых показана способность β-адреноблокаторов восстанавливать функцию эндотелия, т.е. фактически влиять на патогенетические звенья развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это объясняется тем, что в сосудистой стенке через β-адренорецепторы реализуется сосудорасширяющее действие катехоламинов, опосредованное высвобождаемым из эндотелия оксидом азота.

У пациентов с сочетанием сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии применение β-адреноблокаторов традиционно рассматривается как нежелательное из-за возможного появления или усиления бронхиальной обструкции и ухудшения течения легочного заболевания. В связи с этим возникает терапевтическая дилемма между клинической пользой применения β-адреноблокаторов и риском развития бронхообструк-

тивного синдрома. Проведенное в 1998 г. в США исследование The Cooperative Cardiovascular Project показало, что риск смерти у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2 лет без терапии β-адреноблокаторами составляет 27,8% и 19,7%, а при их применении — 16,8% и 11,9% соответственно. Таким образом, у данной категории больных применение β-адреноблокаторов суммарно снижает риск смерти на 40%. К сожалению, не были проанализированы данные о состоянии бронхолегочной системы у наблюдаемых групп больных. Ретроспективное когортное исследование в Шотландии (2011) пациентов с ХОБЛ, принимающих β-адреноблокаторы, за 4 года показало снижение смертности на 22% без значимого ухудшения функции легких, независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии. Метаанализ рандомизированных исследований выявил, что назначение кардиоселективных БАБ при легких и умеренных формах ХОБЛ и БА не приводит к развитию значимых побочных эффектов. При длительном использовании кардиоселективных БАБ вероятность развития бронхообструктивных реакций уменьшается, что связано с рецепторными взаимодействиями между β-адренорецепторами и м-холинорецепторами бронхиально-сосудистой системы [8].

Учитывая эти данные, применение высокоселективных пролонгированных БАБ — метопролола сукцината, бисопролола, небиволола допустимо у пациентов как с ХОБЛ, так и с бронхиальной астмой под контролем функции внешнего дыхания ФВД (Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 2010, пункт 7.9. АГ в сочетании с патологией легких).

Назначение какого из селективных β-адреноблокаторов будет наиболее оптимально у больных сердечно-сосудистой патологией, имеющих сопутствующую ХОБЛ? Справедливости ради следует отметить, что положительный опыт применения есть и у бисопролола, и у небиволола, и даже у карведилола. Собственный опыт двухгодичного наблюдения за больными, принимающими бисопролол (Конкор), показывает не только безопасность его использования у больных ХОБЛ, причем в дозе 10 мг, но и достигнутые такие положительные эффекты, как антиишемический, антигипертензивный, антиаритмический, улучшение функции эндотелия, снижение давления в легочной артерии.

Очень часто неотъемлемой частью комбинированной терапии АГ являются диуретики гидрохлоротиазид и индапамид. Их комбинация с иАПФ или БРА считается рациональной. Количество побочных эффектов в этом случае сведено до минимума. Однако при сопутствующих бронхолегочных заболеваниях не стоит забывать о том, что диуретики, особенно петлевые, могут вызвать сгущение мокроты и таким образом усугублять течение легочного процесса.

Согласно Российским рекомендациям по ведению больных артериальной гипертензией (2010), больные высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска нуждаются, кроме антигипертензивной терапии, в лечении статинами. Может ли наличие ХОБЛ повлиять на тактику лечения пациента? Среди общеизвестных факторов риска, к сожалению, пока нет ХОБЛ. Учитывается только наличие курения, что не всегда влечет за собой развитие бронхообструктивного синдрома. Однако положительное влияние статинов на ХОБЛ в настоящее время уже достоверно доказано. Статины ингибируют ключевые воспалительные и ремоделирующие эффекты при ХОБЛ, а именно процессы фибрирования, продукции цитокинов, нейтрофильной инфильтрации [9].

Назначение бронходилататоров для лечения хронической бронхолегочной патологии, причем уже с ранних стадий, ставит перед врачом проблему выбора, прежде всего между β_2 -агонистом и м-холинолитиком. В настоящее время нет однозначных данных, свидетельствующих в пользу того или иного пролонгированного бронходилататора, поэтому выбор между β_2 -агонистом или м-холинолитиком врач должен делать самостоятельно [10, 11]. Может ли наличие АГ у больного оказать влияние на этот выбор? В принципе, все препараты для лечения бронхообструктивной патологии могут обладать нежелательным воздействием на сердечно-сосудистую систему. Комбинирование бронходилататоров с различными механизмами действия позволяет достичь большей бронходилатации с меньшим количеством побочных эффектов.

Следует помнить о таких отрицательных эффектах β_2 -агонистов, как тахикардия, аритмия, гипокалиемия, гипоксемия, мышечный тремор, беспокойство, повышение АД, увеличение риска инфаркта миокарда.

При частых обострениях у больных тяжелой ХОБЛ возможно применение ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт, Даксас). Этот препарат уменьшает частоту обострений и улучшает функцию легких при добавлении к поддерживающей терапии бронходилататорами. Данных о выраженности побочных эффектов рофлумиласта со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе у больных с АГ, в ходе контролируемых исследований в настоящий момент не имеется.

Конечно, проблема взаимосвязи между АГ и хроническими бронхообструктивными заболеваниями сложна и многообразна. Ее активное изучение продолжается. ■

Литература

1. *Задонченко В. С., Адашева Т. В., Федорова И. В.* Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких — клинко-патогенетические параллели и возможности терапии // Российский кардиологический журнал. 2009; 6: 62–69.
2. *Кароли Н. А., Ребров А. П.* Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология // Клинист. 2007; 1: 13–19.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal, DOI: 10.1093/euroheartj/ehf151; Journal of Hypertension. 2013; 31 (7): 1281–1357.
4. *Архипов М. И., Арутюнов Г. П., Бойцов С. А.* и др. Новые Российские рекомендации по АГ — приоритет комбинированной терапии. Информационное письмо // Системные гипертензии. 2011. № 3. С. 58–61.
5. *Чазова И. Е., Ратова Л. Г.* Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика, 2007. 171 с.
6. *Чазова И. Е., Ратова Л. Г.* Гипертоническая болезнь: от А. Л. Мясникова до наших дней // Кардиологический вестник. 2010; 5 (1): 5–10.
7. *Свиридов А. А., Манцунова А. В., Гринева З. О.* Безболевого ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и возможности лечения // Российский кардиологический журнал. 2000; 1: 68–72.
8. *Salpeter S. R., Ormiston T. M., Salpeter E. E.* et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // Respir. Med. 2003; 97 (10): 1094–1101.
9. *Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е.* Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмонологические взаимоотношения // Сердце. 2007; 6 (6): 305–309.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2014. www.goldcopd.org.
11. *Чучалин А. Г.* Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Медицина, 2005. 171 с.

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте
www.lvrrach.ru

Реклама



Распространенность гипоплазии позвоночной артерии и ее клиническая значимость у пилотов старшей возрастной группы

В. В. Книга*, доктор медицинских наук, профессор

Г. Н. Бирюкбаева**, кандидат медицинских наук

А. Ю. Кузьмина*, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

** ФБУ ЦКБ ГА, Москва

Резюме. В статье представлены данные по распространенности и клинической значимости гипоплазии позвоночной артерии (ПА) у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы. Дана экспертная оценка профессионального прогноза у лиц летного состава с проявлениями гипоплазии ПА.

Ключевые слова: гипоплазия позвоночной артерии у пилотов гражданской авиации, врачебно-летная экспертиза, авиационная медицина.

Abstract. The article presents the data on the prevalence and clinical significance of vertebral artery hypoplasia in civil aviation pilots of older age group. Expert assessment of professional prognosis was done for airmen with manifestations of vertebral artery hypoplasia.

Keywords: vertebral artery hypoplasia in civil aviation pilots, aeromedical assessment, aviation medicine.

К состоянию здоровья пилотов предъявляются особые требования в целях соблюдения медицинской безопасности полетов. Наибольшее внимание уделя-

ется состоянию сердечно-сосудистой системы с оценкой кровоснабжения различных бассейнов, прежде всего коронарного и мозгового.

Кровоток центральной нервной системы на 70–85% обеспечивается за счет кровоснабжения сонных артерий и на 15–30% — позвоночных артерий (ПА). Правая позвоночная

артерия (ППА) является первой ветвью правой подключичной артерии, отходящей от плечевого ствола; левая (ЛПА) — левой подключичной артерии, которая берет начало от дуги аорты. Обе ПА поднимаются к головному мозгу в костном канале и в полости черепа сливаются, образуя крупную базилярную артерию. ПА

¹ Контактная информация:
knigavv@gmail.com

Средние значения и процентильное распределение диаметра позвоночной артерии (мм) у пилотов ГА

Таблица

Диаметр позвоночной артерии, мм	n	Mo	Me	Мин.– макс.	SD	M ± m	Процентили, %						
							5	10	25	50	75	90	95
Справа	1158	4,0	3,8	1,1–5,9	0,61	3,77 ± 0,018	2,8	3,1	3,5	4	4,4	4,7	4,9
Слева	1158	4	4	1,2–5,9	0,64	3,92 ± 0,019	2,8	3	3,4	3,8	4,2	4,6	4,8

васкуляризируют стволовые структуры головного мозга, затылочные и височные доли, мозжечок, внутреннее ухо, задние отделы гипоталамической области, сегменты спинного мозга. Таким образом, ПА играют важную роль в обеспечении мозгового кровотока. Цереброваскулярный резерв, связанный с реактивностью артерий вертебробазилярной системы, в настоящее время остается малоизученным по сравнению с бассейном средней мозговой артерии. Этой проблеме посвящены лишь единичные работы.

Одной из наиболее частых аномалий ПА является ее гипоплазия, которая встречается в популяции по данным разных авторов от 2,34% до 26,5% [1–11] и носит врожденный характер. При гипоплазии ПА значительно сужается просвет сосуда в месте вхождения его в костный канал в полости черепа, что создает предпосылки для компрессии артерии длинной мышцей шеи (экстравазальная компрессия ПА) и значительного затруднения поступления крови к задним отделам мозга с развитием невертеброгенного синдрома ПА. Проявлениями компрессии ПА являются приступообразные состояния, связанные с поворотами головы. Важное патогенетическое значение также имеет развитие рефлекторных вазоспастических реакций вследствие раздражения симпатического сплетения ПА. Мощный поток возникающей при этом афферентной импульсации оказывает раздражающее воздействие на вышележащие центры сосудодвигательной регуляции. Следствием этого являются диффузные и локальные реакции, затрагивающие преимущественно сосуды вертебробазилярной системы [12]. Гипоплазия позвоночной артерии может предрасполагать к развитию мозгового инсульта как за счет нарушения циркуляции в вертебробазилярном бассейне (задней базилярной и задней коммуникантной артериях), так и за счет повреждения сосудистой стенки позвоночной артерии атеросклеротическим процессом и даже ее диссекцией.

Клинические проявления синдрома гипоплазии ПА складываются из трех групп симптомов: вертебральных (болевого синдром в позвоночнике, затылке, шее, чаще всего цервикалгия); локальных (болезненность точки позвоночной артерии с иррадиацией в голову или болезненность при пальпации структур позвоночно-двигательного сегмента с иррадиацией в голову); симптомов на расстоянии (за счет диссемических явлений как в зоне васкуляризации ПА, так и за счет раздражения симпатического сплетения артерии — ангиодистонические реакции, повышение артериального давления, мигренозные боли, зрительные, вестибулярные и слуховые расстройства, неустойчивость походки при ходьбе). Особенности клинических проявлений поражения ПА во многом определяются характером, локализацией и распространенностью поражения мозговых артерий и функциональным состоянием сосудистой системы мозга (коллатералей, анастомозов, состояния сосудистой стенки).

Длительное время гипоплазия ПА может протекать бессимптомно, что затрудняет раннюю ее диагностику. Основным скрининговым методом обследования является триплексное или дуплексное сканирование позвоночных артерий. Необходимо отметить, что существуют разные подходы к ультразвуковой диагностике этой патологии: диапазон условной нормы варьирует от 2,5–2,8 мм до 3,8–3,9 мм; используются два критерия гипоплазии — менее 2,0 (употребляется чаще) и 2,5 мм. В старшей возрастной группе при нарушении функциональных компенсаторных механизмов могут выявляться гемодинамические нарушения. Таким образом, клинические проявления увеличиваются с возрастом.

Целью настоящего исследования было оценить распространенность и клиническую значимость гипоплазии позвоночной артерии у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на кафедре авиационной и космической медицины РМАПО МЗ РФ, базе отделения экспертизы и восстановительного лечения ЦКБ и ЦВЛЭК ГА, г. Москва. В исследование были включены 1189 пилотов гражданской авиации в возрасте 54–68 лет, последовательно поступающие на стационарное обследование в отделение экспертизы и восстановительного лечения ЦКБ ГА по достижении возраста 55 лет и старше с последующим освидетельствованием в ЦВЛЭК ГА за 2009–2010 годы. Большинство обследуемых на момент осмотра жалоб не предъявляли — 87,3% (n = 1038). В 12,5% случаев (n = 149) были жалобы на снижение слуха, плохую разборчивость речи, шум в ушах и в 0,17% случаях (n = 2) имелись проявления стенокардии. Жалоб неврологического характера никто из обследуемых не предъявлял.

По профессиональной принадлежности: 48,1% — КВС; вторые пилоты — 11,4%; пилоты-инструкторы — 6,5%; бортинженеры — 10,6%; бортмеханики — 12,8%; штурманы — 8,9%; летные директора и их заместители — 1,7%. Дизайн исследования: кросс-секционное. Все обследуемые лица мужского пола. Средний возраст освидетельствуемых составил 56,8 ± 0,07 года. Стаж работы в гражданской авиации — от 1 до 45 лет, в среднем — 33,2 ± 0,21 года; полетное время — 14841,94 ± 111,95 часа (от 1070 до 29771).

Методика проведения триплексного сканирования позвоночных артерий

Для оценки состояния позвоночных артерий было выполнено триплексное ультразвуковое сканирование на аппарате «Voluson 730» и «Logic-700» с объемной реконструкцией в В-режиме у 1158 пилотов (охват составил 97,4%). Исследование проводилось линейным датчиком 5–7 МГц. Прослеживали ход позвоночной артерии, перемещая датчик от угла нижней челюсти до верхнего края ключицы, внутри от грудино-ключично-

сосцевидной мышцы. При плохой визуализации использовали боковой доступ по наружному краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Определяли проходимость позвоночных артерий, линейную скорость кровотока и его симметричность. Оценивали спектр кровотока в устье, костном канале и дистальном отделе ПА. Гипоплазией считали наличие диаметра ПА менее 2 мм.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ SPSS, версия 11.5 для Windows. Определяли среднее значение ($M \pm m$), стандартное отклонение (SD). Значимость различий оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждения

Исследованы правая и левая позвоночная артерии. Средний диаметр позвоночных артерий ($M \pm m$) составил $3,77 \pm 0,018$ мм для правой и $3,92 \pm 0,019$ мм для левой (табл.). Согласно полученным нами данным средний диаметр ПА у пилотов старшей возрастной группы был больше, чем в британской популяции — 2,6 мм, в кенийской — 2,65 мм, южноафриканской — 1,73 мм, индийской — 3,15 мм, иранской — 3,25 мм, турецкой — 3,08 мм. Более близкие данные были получены при обследовании 96 добровольцев 20–95 лет [8], у которых диаметр позвоночной артерии справа составил 3,25 мм и слева 3,42 мм. В ряде клинических работ можно встретить также параметры, превышающие полученные нами данные. Диаметр обеих ПА колеблется от 0,5 до 5,5 мм, а длина — от 5 до 35 см, и только в 8% случаев размеры артерий были адекватны [11].

Данные о возрастных изменениях строения позвоночных артерий также неоднозначны: ряд исследователей считает, что с возрастом отмечается постепенное увеличение длины и диаметра ПА, появление ее извитости [1]. Другие авторы не выявили существенных возрастных отличий [8]. Таким образом, можно отметить, что анатомические варианты строения позвоночных артерий отмечаются большой вариативностью. Полученные нами данные позволяют уточнить значения этого показателя для пилотов старшей возрастной группы.

При сопоставлении среднего диаметра ПА у исследуемой группы была

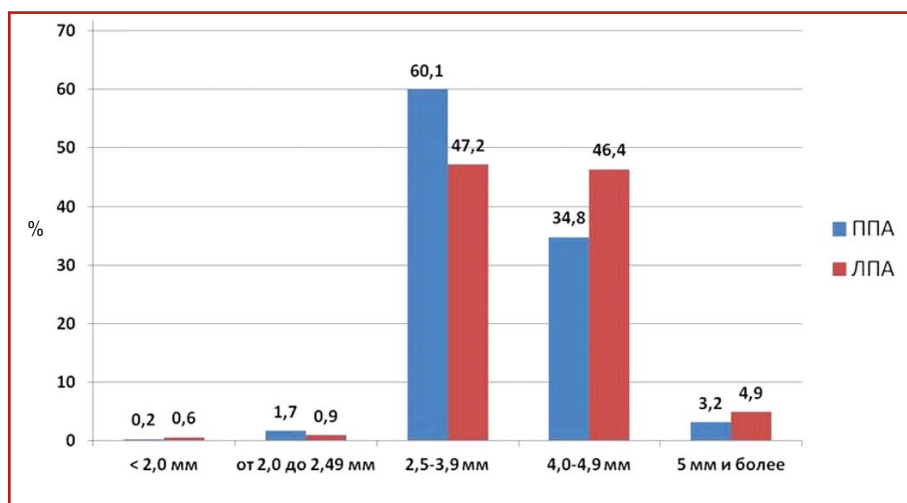


Рис. Распределение позвоночной артерии по диаметру (мм) у пилотов старшей возрастной группы

отмечена достоверная асимметрия с преобладанием диаметра левой позвоночной артерии ($p < 0,001$). Большинство исследователей также отмечает, что просвет ЛПА шире, чем ППА [4–10]. Это преимущественно обусловлено анатомическими особенностями, что подтверждается данными исследований. Так, при магнитно-резонансной ангиографии регистрируется билатеральная асимметрия правых и левых каналов позвоночных артерий [13]. При морфометрии в 78% случаев отмечается преобладание диаметра отверстий поперечных отростков слева [1]. Возможно, это также связано с особенностями строения сосудов и отхождением ЛПА от дуги аорты.

Диаметр позвоночной артерии от 2,0 до 2,49 мм был зарегистрирован у 20 человек справа (1,7%) и у 11 слева (0,9%). Нормальный диаметр позвоночной артерии (условная норма — 2,5–3,9 мм) был зафиксирован у 695 обследуемых при оценке справа (60%) и у 546 — слева (47,2%). Диаметр более 4 мм был отмечен у 594 человек слева (51,3%) и 440 (38%) — справа (рис.).

Одинаковый просвет ППА и ЛПА отмечен в 5,2% случаев ($n = 61$), слева шире — 57,3% ($n = 663$), справа — 37,5% ($n = 434$). Данные исследований также подтверждают, что одинаковый диаметр ПА встречается не так часто — в 8–25% случаев, в большинстве случаев отмечается преобладание ЛПА в 50–51% случаев [4–10].

Диагностическим признаком гипоплазии позвоночной артерии считали сужение диаметра позвоночной артерии до 2 мм, которое было выявлено у 7 человек слева (0,6%) и у 3 —

справа (0,2%). Только в одном случае гипоплазия носила двусторонний характер (диаметр левой позвоночной артерии — 1,2 мм, правой — 1,1 мм). В остальных восьми случаях отмечен односторонний процесс, чаще — слева. Таким образом, признаки гипоплазии позвоночной артерии были установлены у 9 пилотов старшей возрастной группы, что составило 0,8% из 1158 обследованных лиц. Средний диаметр артерии с признаками гипоплазии составил — 1,8 мм (1,1–1,8 мм), в 5 случаях отмечалось контрлатеральное расширение позвоночной артерии до 4,3–5,4 мм (в среднем — 4,43 мм). Ни одного случая аплазии ПА не было диагностировано. Популяционные данные о распространенности гипоплазии позвоночной артерии у взрослых варьируют в различных этнических группах. По литературным данным гипоплазия встречается в популяции от 2,34 до 26,5% [1, 2, 4–11].

Клиническая характеристика лиц с гипоплазией ПА

У 8 обследованных линейная скорость кровотока была в пределах нормы без признаков асимметрии кровотока. Только в одном случае линейная скорость кровотока по правой позвоночной артерии составила 60 см/с. Средний уровень психических функций по данным психологического тестирования был установлен также у 8 пилотов. По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) у 6 пилотов с признаками гипоплазии ПА отмечались диффузные изменения, в 5 случаях с признаками дисфункции стволово-диэнцефальных структур

и в одном — регуляторного характера. Изменения ЭЭГ носили умеренный характер в 5 случаях и легкий характер — в одном случае. У остальных обследованных лиц отмечался вариант нормы ЭЭГ.

Признаки атеросклероза магистральных артерий были выявлены у 7 из 9 пилотов, причем в четырех случаях процесс носил стенозирующий характер с наличием бляшек 17–30%. В двух случаях комплекс интима-медиа был не изменен. У четырех пилотов имелись признаки дислипидемии, артериальной гипертензии, избыточной массы тела или ожирения I степени. У 8 из 9 пилотов с гипоплазией был установлен диагноз двусторонней нейросенсорной тугоухости.

По результатам проведенного обследования из 9 пилотов с признаками гипоплазии артерии были признаны негодными к летной работе 3 пилота, два из них в связи с проявлениями двусторонней нейросенсорной тугоухости и только в одном случае по неврологической статье. Был установлен основной диагноз: «Атеросклероз сосудов головного мозга со стенозом магистральных артерий головы. Гипоплазия левой позвоночной артерии. Энцефалопатия с мультифокальным поражением вещества головного мозга. Сопутствующая патология: хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Атеросклероз аорты. Пограничная артериальная гипертензия. Ожирение I ст., экзогенно-конституциональное. Диффузный эутиреоидный зоб I степени. Хронический гастродуоденит в фазе ремиссии. Полип пищевода. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника без нарушения функции и болевого синдрома. Сложный миопический астигматизм». В связи с неблагоприятным летным прогнозом было принято решение о негодности к профессиональной деятельности.

Выводы

1. Распространенность гипоплазии ПА у пилотов ГА старшей возрастной группы ниже популяционной и составила 0,8% (n = 9). Ни одного случая аплазии не было зарегистрировано.
2. В большинстве случаев гипоплазия носила односторонний характер, чаще левосторонний и только в одном случае — двусторонний.

3. Следует отметить, что чаще всего имелась хорошая гемодинамическая компенсация — линейная скорость кровотока в пределах нормы без признаков асимметрии кровотока. Полученные данные можно объяснить исходным профессиональным отбором, динамическим наблюдением и отсутствием значимых клинических проявлений, т.к. обследование проводилось у бессимптомных лиц с целью скрининга.
4. Значимость субъективных клинических симптомов гипоплазии ПА у пилотов не велика. Основным скрининговым методом является триплексное сканирование ПА.
5. При экспертной оценке профессионального прогноза у лиц с проявлениями гипоплазии позвоночной артерии необходимо использовать комплексный подход, учитывая данные неврологического статуса, результаты объективного неврологического обследования в качестве обязательных методов обследования — ТС МАГ (для оценки состояния сосудистой стенки артерий); транскраниальное дуплексное сканирование, в том числе с функциональными пробами; ЭЭГ и при наличии показаний — магнитно-резонансная томография как в нативном режиме, так и с контрастированием ПА; ангиография ПА, рентгенография шейного отдела позвоночника с проведением функциональных проб (сгибание и разгибание); а также данные психологического и оториноларингологического обследования.
6. Все пилоты с гипоплазией ПА подлежат обязательному динамическому наблюдению с контролем основных гемодинамических параметров. Сочетание гипоплазии ПА с цереброваскулярной болезнью и ее факторами риска требует особенно тщательного контроля и проведения лечебно-профилактических мероприятий. ■

Литература

1. Куртусунов Б. Т. Вариантная анатомия позвоночных артерий на этапах онтогенеза человека. Автореф. дисс. д.м.н. Волгоград, 2011.
2. Пизова Н. В., Дружинин Д. С., Дмитриев А. Н.

- Гипоплазия позвоночных артерий и нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. № 7. С. 56–58.
3. Buckenham T. M., Wright I. A. Ultrasound of the extracranial vertebral artery // British Journal of Radiology. 2004. V. 913, № 7. P. 15–20.
4. Yen-Yu Chen, A-Ching Chao, Hung-Yi Hsu, Chih-Ping Chung, Han-Hwa Hu. Application of Vertebral Artery Ultrasonography in Enlistment-Age Male Student Pilots // Ultrasound in Medicine & Biology. 2014. № 1. P. 40–49.
5. Jiann-Shing Jeng, Ping-Keung Yip. Evaluation of vertebral artery hypoplasia and asymmetry by color-coded duplex ultrasonography // Ultrasound in Medicine & Biology. 2004. V. 30, № 5. P. 605–609.
6. Mitchell J., McKay A. Comparison of left and right vertebral artery intracranial diameters // Anatomical Record. 1995. V. 242, № 3. P. 350–354.
7. Moroviae S., Skaric-Juric T., Demarin V. Vertebral artery hypoplasia: characteristics in a Croatian population sample // Acta. clin. croat. 2006. V. 45, № 4. P. 325–329.
8. Nemati M., Shakeri Babil A., Taheri N. Comparison of normal values of Duplex indices of vertebral arteries in young and elderly adults // Cardiovascular Ultrasound. 2009. V. 7, № 2. <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/7/1/2> (дата обращения 13 июля 2016 г.)
9. Ogeng'o J., Olabu B., Sinkeet R., Ogeng'o N. M., Elbusaid H. Vertebral Artery Hypoplasia in a Black Kenyan Population. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/934510> (дата обращения 13 июля 2016 г.)
10. Park J. H., Kim J. M., Roh J. K. Hypoplastic vertebral artery: frequency and associations with ischaemic stroke territory // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 2007. V. 78, № 9. P. 954–958.
11. Spetzler R. F., Hadley M. N., Martin N. A. et al. Vertebrobasilar insufficiency: part I: microsurgical treatment of extracranial vertebrobasilar disease // J. Neurosurg. 1987. V. 66, № 5. P. 648–661.
12. Бирюкбаева Г. Н., Гоголев М. П. Патогенетические особенности возникновения синдрома позвоночной артерии // Дальневосточный медицинский журнал. 1999. № 3. С. 57–59.
13. Маркелова М. В. Анатомия канала и структурно-морфометрические особенности внутриканального отдела позвоночных артерий у человека. Автореф. к.м.н. Новосибирск, 2009.
14. Сусун Л. А. Морфологический субстрат синдрома позвоночной артерии // Международный медицинский журнал. № 3. 2008. С. 100–103.

Алгоритм ведения гинекологических пациенток с клиническими проявлениями простого герпеса в аногенитальной области и профилактики рецидивов

Легкое течение ГВИ* (менее 3 рецидивов в год)	Течение средней тяжести (4–6 рецидивов в год)	Тяжелое течение (более 6 рецидивов в год)
☐ Длительность рецидива = 3–7 дней ☐ Область поражения небольшая ☐ Эмоциональный фон не страдает	☐ Длительность рецидива = 7–14 дней ☐ Несколько очагов высыпаний ☐ Ухудшается эмоциональный фон	☐ Длительность рецидива = 16–20 дней (до 2 рецидивов в месяц) ☐ Очагов высыпаний много ☐ Симптомы общей интоксикации ☐ Нарушен эмоциональный фон
В четко очерченный период продромы** или в момент ожидаемых провоцирующих факторов рецидива (стресс, переутомление, переохлаждение, менструация, вирусные и бактериальные инфекции, гиповитаминоз и истощение, чрезмерное увлечение загаром¹⁾) валацикловир 500 мг 2 раза в день 5 суток² + Виферон® 1 000 000 МЕ 2 раза в день 10 суток³	1. С первого дня обострения: валацикловир 500 мг 2 раза в сутки до момента прекращения рецидива + Виферон® 1 000 000 МЕ 2 раза в день более 10 суток (по клиническим показаниям терапия может быть продолжена). 2. Затем: валацикловир 500 мг 1 раз в сутки в течение 12 месяцев. Через 12 месяцев: лечение прерывают для оценки количества рецидивов. Пациентам, у которых количество рецидивов продолжает оставаться неизменным: возобновить лечение и обследовать на наличие сопутствующих заболеваний и инфекций.	
В комплексной терапии острой и хронической рецидивирующей герпетической инфекции (при появлении первых признаков заболевания или в период предвестников): полоску геля Виферон® длиной не более 0,5 см наносят при помощи шпателя или ватного тампона/ватной палочки на предварительно подсушенную пораженную поверхность 3–5 раз в день в течение 5–6 дней, при необходимости продолжительность курса увеличивают до исчезновения клинических проявлений.		
ГВИ — герпесвирусная инфекция. ** Период продромы или период симптомов-предвестников — период перед появлением герпетических высыпаний, характеризуется появлением зуда, жжения, чувства покалывания. (Herpes oral, http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000606.htm) 1. Дидковский Н. А. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых // Лечащий Врач. 2006, № 9. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Валтрекс. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Виферон суппозитории, гель.	Необходимые обследования на наличие сопутствующих заболеваний и инфекций: 1. Общеклиническое — на наличие сопутствующих заболеваний и инфекций (органы дыхания, ЖКТ, урогенитального тракта — ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная терапия и др.). 2. ПЦР для выявления ВГЧ 4-го и 6-го типа, цитомегаловируса, вирусов гепатитов и внутриклеточной инфекции (хламидии и др.). 3. Полное иммунологическое обследование. 4. Исследование гормонального статуса. 5. Исследование уровня онкомаркеров в динамике. 6. Проведение ревмотестов в динамике. 7. При необходимости — онкопоиск.	

Тапильская Н. И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии СпГПМУ.

Болевой синдром при остеоартрозе — важная клиническая проблема

М. И. Шупина*, ¹, кандидат медицинских наук
 Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор
 Е. Н. Логинова*, кандидат медицинских наук
 Т. В. Кропотина**, кандидат медицинских наук
 Ю. В. Арбузова**

* ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

** БУЗОО ОКБ, Омск

Резюме. Рассмотрены патофизиология болевого синдрома при остеоартрозе и подходы к терапии с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Описаны клиническая эффективность и безопасность применения нимесулида для лечения боли при остеоартрозе.

Ключевые слова: остеоартроз, боль, терапия, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Abstract. Pathophysiology of pain syndrome in osteoarthritis and approaches to the therapy using non-steroidal anti-inflammatory preparations (NAIP) were considered. Clinical efficiency and safety of nemisulide application for relief of pain in osteoarthritis were described.

Keywords: osteoarthritis, pain, therapy, non-steroidal anti-inflammatory preparations (NAIP).

Остеоартроз (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, основная причина постоянного болевого синдрома [1] и инвалидизации [2].

Болевой синдром при ОА представляет собой важную клиническую проблему. Манифестация боли возможна на разных стадиях процесса и не имеет четкой корреляции с рентгенологической картиной: рентгенологические проявления ОА отмечаются примерно у 30% взрослого населения, а болевой синдром развивается у 10–12% [3].

Боль может сохраняться даже после хирургического лечения. Примерно 15% больных, которым проведено эндопротезирование коленного сустава в связи с выраженным ОА, продолжают испытывать боль, несмотря на отсутствие хирургических осложнений и нормальную рентгенологическую картину [4].

В основе успешного управления симптомами ОА лежит понимание патофизиологии и тщательная клиническая оценка болевого синдрома.

Механизмы формирования боли при остеоартрозе

Любой сустав, вне зависимости от его размеров, — это сложный орган, в состав которого входят синовиальная мембрана, синовиальная жидкость, хрящ, кость и мягкие ткани. При этом сустав — это еще и орган с едиными нейротрофическими, метаболическими, иммунными и функциональными составляющими, играющими важную роль как в патогенезе самого ОА, так и болевого синдрома при нем.

Известно, что прогрессивно протекающие дегенеративные процессы при ОА отмечаются во всех суставных струк-

турах и объединяют потерю матрикса гиалинового хряща, ремоделирование подлежащей кости, поражение костного мозга, вовлечение связок, растяжение капсулы сустава, ослабление прилегающих к суставу мышц [5]. По мере прогрессирования ОА существенно меняется биомеханика сустава.

Установлено, что в основе патогенеза ОА лежат изменения молекулярной структуры гиалинового хряща, принципиальное значение для нормального функционирования которого имеет соотношение в ткани коллагена, протеогликанов, неколлагеновых гликопротеинов и воды. Вследствие различных этиологических факторов возникают нарушения обмена и синтетической активности хондроцитов — высокодифференцированных клеток хрящевой ткани, которые начинают продуцировать «неполноценные» низкомолекулярные белки матрикса. Это, безусловно, отражается на амортизационных свойствах хряща. Нарушения обмена протеогликанов — основного вещества хряща — приводят к их уменьшению и изменениям, снижающим стабильность структуры коллагеновой сети. Хондроцит обладает высокой чувствительностью к содержанию протеогликанов в окружающем матриксе хряща и быстро реагирует на их изменения. Состояние хряща зависит от равновесия анаболических и катаболических процессов. Усиленный катаболизм компонентов хрящевой ткани стимулируется провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.), металлопротеиназами (коллагеназа, эластаза, стромелизин), циклооксигеназой-2 (ЦОГ-2), продуцируемыми хондроцитами, клетками синовиальной оболочки и субхондральной кости.

При ОА в процесс активно вовлекается периост из-за обнажения костной суставной поверхности [6]. Поверхность костной ткани внутри сустава, лишенная амортизирующих свойств из-за деструкции хряща, испытывает избыточную

¹ Контактная информация: mshupina@mail.ru

и неравномерную механическую нагрузку. В субхондральной кости появляются зоны динамической перегрузки, в которых развиваются изменения микроциркуляции. Это способствует возникновению субхондрального остеосклероза, кистовидной перестройки, изменению кривизны суставных поверхностей и образованию остеофитов. Повышение внутримедуллярного давления в субхондральной кости — это еще один источник боли при ОА.

Изменения также затрагивают связки, сухожилия, с развитием лигаментитов, теносиновитов, а также бурситов околоуставных сумок [7]. Прилегающие к суставу мышечные структуры страдают как от реактивного воспаления, развивающегося в суставах, так и от нарушения биомеханики больного сустава. В итоге повышенная механическая нагрузка на мышечный аппарат приводит к гипертонусу мышц, что также способствует нарастанию боли.

Значимая роль в патогенезе ОА отводится синовиту, деструктивно воздействующему на суставные структуры за счет активации фагоцитарных, воспалительных и иммунных реакций, способствующих высвобождению значительного числа медиаторов (цитокинов, простагландинов, матриксных металлопротеиназ, супероксидных радикалов, оксида азота и др.), играющих ключевую роль как в моделировании воспаления, так и восприятии боли [8, 9]. Воспаление синовиальной оболочки вносит существенный вклад в развитие боли, поскольку в ней достаточно широко представлены нервные окончания.

К настоящему времени накоплены данные о роли субстанции Р — нейропептида, способствующего возникновению и поддержанию боли за счет усиления продукции медиаторов воспаления в области суставов [10, 11]. По данным исследований при ОА субстанция Р обнаруживается в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке [12, 13], периосте, подхрящевых участках костей, суставных капсулах, где синтезируется в немиелинизированных чувствительных нейронах [14], то есть в тех суставных структурах, из которых чаще и больше происходит болевых импульсов [15]. В хрящевой ткани сустава субстанция Р не обнаружена.

Еще одним проявлением ОА, усиливающим боль, является синовиальный выпот, способствующий растяжению богатой нервными окончаниями капсулы сустава [16, 17].

Кроме того, в качестве весьма специфического для суставов фактора, способствующего развитию болевого синдрома при ОА, рассматривается ангиогенез, при котором помимо роста сосудов отмечается значительный рост новых немиелинизированных чувствительных нервных окончаний [18]. При ОА процесс ангиогенеза наблюдается в синовиальной оболочке, некальцифицированных участках внутрисуставных хрящей и в остеофитах. Интересно, что в периваскулярных немиелинизированных нервных волокнах также обнаруживается субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), которые в совокупности способствуют медиации устойчивой жгучей боли, как ее описывают больные ОА [19].

Поскольку внутрисуставной гиалиновый хрящ не имеет ноцицепторов, он, несмотря на существенные дегенеративные процессы в нем, не может служить источником болевой импульсации. Очевидно, что боль при ОА полиэтиологична и происходит из всех выполняющих сустав структур, за исключением хряща [10, 11].

Болевой синдром при ОА может быть острым и хроническим: с периодическими обострениями и их уменьшением. Острая боль является следствием раздражения

болевых рецепторов, расположенных в коже, связках, сухожилиях, сумках, костях, синовиальной оболочке, мышцах. Механизмы трансформации острой боли в хронический болевой синдром при ОА изучены недостаточно полно. Предполагается, что хронизации боли при ОА может способствовать длительное раздражение периферической ноцицептивной системы с постоянным вовлечением задних рогов спинного мозга [20]. При этом включаются принципиально иные механизмы формирования болевых импульсов. Ключевой вопрос касается связи между периферическим повреждением и воспалением структур суставов и стимуляцией выработки ЦОГ-2 в центральной нервной системе (ЦНС), где могут иметь значение как нервные, так и гуморальные механизмы. В частности, показано, что довольно продолжительная активность небольших сенсорных нейронов, обусловленная периферическим воспалением, сопровождается высвобождением глутамата/аспартата и субстанции Р в спинном мозге с последующей активацией рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартата) в нейронах задних рогов спинного мозга [21]. Доказательством этого является повышенное содержание субстанции Р в спинномозговой жидкости больных ОА [22]. Стимуляция этих рецепторов может вызвать повышение экспрессии ряда ферментов, включая ЦОГ-2, в спинном мозге, что в итоге ведет к усилению болевого синдрома. Гуморальный же механизм воспалительной реакции, связанной с повреждением периферических суставных структур, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β), которые в свою очередь усиливают экспрессию ЦОГ-2.

Кроме того, при ОА иногда возможен механизм эфферентной симпатической передачи болевых импульсов [23]. Высвобождаемые из поврежденных суставных структур медиаторы повышают чувствительность периферических нервных окончаний с развитием первичной гипералгезии. Когда же афферентные болевые импульсы воздействуют на нейроны спинного мозга длительно, то формируются «отраженные» эфферентные сигналы обратно в область повреждения, что становится причиной вторичной гипералгезии.

Разумеется, на ранних этапах ОА, по мере восстановления поврежденных тканей, боль проходит. Но в дальнейшем боль может хронизоваться. Вероятно, это связано с активацией межнейронного транспорта субстанции Р, чему способствует длительное воздействие адренергических моноаминов и усиленная продукция ЦОГ-2, которая происходит параллельно со значительным увеличением уровня простагландинов, в основном ПГЕ₂, в спинномозговой жидкости [24]. Сенсибилизация клеток заднего рога под действием возбуждающего нейромедиатора глутамата, нейропептидов (субстанции Р, кальцитонинподобного пептида) формирует некий «замкнутый круг»: болевой импульс поступает в задний рог, а там по механизму эфферентной симпатической передачи возвращается на периферию в область поражения. В итоге хронический болевой синдром начинает поддерживать сам себя [25, 26].

Исходя из представлений о патогенезе ОА и болевого синдрома при нем, становится очевидным, что подавление воспаления и предотвращение деструкции суставных структур, с целью снижения синтеза провоспалительных цитокинов, простагландинов (в особенности ПГЕ₂), ферментов синовиальной оболочки, металлопротеиназ, деградации коллагеновых волокон, протеолитической активности и т. п.,

является одним из приоритетных направлений в терапии ОА. Несомненно, назначение противовоспалительных препаратов не просто желательно, но и показано больным с ОА, испытывающим боль, особенно в тех случаях, когда развитие болевого синдрома тесно связано с тканевым воспалением, а простой анальгетик не оказывает должного эффекта. Подобный терапевтический подход соответствует ведущим рекомендациям национальных и международных руководств по купированию болевых синдромов у пациентов с ОА, где подчеркивается, что терапевтическим методом в таких случаях является использование парацетамола. При этом важно подчеркнуть, что парацетамол не оказывает действия на периферические ЦОГ, а посему не обладает противовоспалительным эффектом. И, кроме того, чтобы реализовать свою функцию, парацетамол должен достичь достаточного уровня концентрации в ликворе, поскольку оказывает комплексное воздействие на ЦНС, усиливая нисходящие от периферии к ЦНС процессы торможения. А это требует применения достаточной дозировки и обязательного соблюдения временного интервала между приемами (1 г трижды в день), чтобы полностью использовать потенциал препарата [27]. Эти аспекты оправдывают применение таких лекарственных препаратов, как НПВП, с учетом соотношения пользы и риска.

НПВП — препараты выбора при лечении болевого синдрома при ОА

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее назначаемый класс лекарственных средств, предназначенных для лечения болевых синдромов. Общими фармакологическими свойствами НПВП являются подавление биосинтеза простагландинов (ведущих факторов активации болевых рецепторов) за счет блокады изоферментов циклооксигеназы, в частности ЦОГ-2, и нормализация сниженного болевого порога. При назначении НПВП подавление синтеза простагландинов имеет место как на периферическом, непосредственно в месте повреждения и воспаления, так и на центральном уровнях, свидетельствуя о том, что и периферические и центральные механизмы принимают участие в антиноцицептивном действии этих препаратов. Центральный эффект НПВП связан с угнетением синтеза простагландинов, которые образуются в ЦНС и способствуют усилению болевого сигнала. Таким образом, ЦНС является дополнительным местом проявления антиноцицептивных эффектов НПВП.

В настоящее время спектр применяемых в реальной клинической практике НПВП настолько широк, что, с одной стороны, безусловно, предоставляет большие возможности для индивидуального подбора лекарственного средства, а с другой — не меньшие сложности в плане выбора «того самого» НПВП, позволяющего максимально эффективно управлять симптомами заболевания. Ключевым вопросом при планировании обезболивающей терапии при ОА является прогноз эффективности, что в первую очередь связано с установлением факторов, способных влиять на результат лечения. Поэтому, планируя назначение того или иного НПВП, лечащий врач, несомненно, должен учитывать фармакологические особенности и преимущества препарата, но и вместе с тем понимать, что ответ на НПВП может существенно отличаться от предыдущего опыта применения препарата и зависеть от конкретной клинической ситуации и особенностей самого пациента.

Место нимесулида в терапии боли при остеоартрозе

Одним из наиболее популярных средств среди НПВП является нимесулид. Многочисленные исследования и более чем 30-летний клинический опыт применения показали, что нимесулид (Найз) обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью [28].

В контексте данной статьи хотелось бы прежде остановиться на бесспорных достоинствах нимесулида как препарата выбора для лечения болевых синдромов при ОА, принимая во внимание данные об их механизмах, рассмотренные ранее.

Интересны, прежде всего, ЦОГ-зависимые механизмы действия, обуславливающие эффективность и безопасность нимесулида. Поскольку нимесулид оказывает преимущественное действие на ЦОГ-2, то его эффекты очевидны как на периферии, в суставных структурах, затронутых деструктивным процессом и связанным с ним воспалением, так и в ЦНС [29, 30]. Причем исключительной особенностью нимесулида является способность не только подавлять активность ЦОГ-2, но и блокировать ее образование [31].

Хотя нимесулид и обладает преимущественным эффектом в отношении ЦОГ-2, он оказывает сбалансированное влияние на обе изоформы ЦОГ. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1. При этом если воздействие на ЦОГ-1 прекращается через 24 часа после введения, то воздействие на ЦОГ-2 продолжается намного дольше [32], и это различие сохраняется при длительном применении [33, 34].

Неоспоримым преимуществом нимесулида является способность молекулы уменьшать высвобождение ФНО- α , ИЛ-6 и субстанции P [35–37].

Примечательны ЦОГ-независимые эффекты нимесулида. В частности, в терапевтических концентрациях нимесулид влияет на продукцию токсичных окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации [38], β -глюкуронидазы [39], что может усилить противовоспалительный и анальгетический эффект и потенциально уменьшать вероятность гастроинтестинальной ulcerогенности.

Наконец, трудно переоценить протективное действие нимесулида на суставной хрящ. Известно, что неселективные в отношении ЦОГ НПВП усугубляют тяжесть ОА при длительном применении. В наибольшей степени отрицательно влияют на хрящ производные индолуксусной кислоты (индометацин), чуть меньше — производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен и др.), что подтверждается данными рентгенографии. При этом доказано, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, в частности нимесулид, не оказывают отрицательного влияния на синтез протеогликанов хрящевой ткани, даже при применении высоких доз [40, 41]. Напротив, нимесулид обнаруживает способность снижать в синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава, уровень коллагеназы, вызывающей деградацию коллагена и протеогликанов [42].

Клиническая эффективность и безопасность нимесулида при ОА

С клинической точки зрения, многоплановость механизмов действия нимесулида, связанных или не связанных с ЦОГ, выражается в эффективности и быстром модулировании сложного воспалительного процесса и сопряженной с ним боли.

Клиническая эффективность нимесулида показана в многочисленных исследованиях. Известно, что препарат превосходит или как минимум столь же эффективен, как и классические НПВП, в отношении купирования значительного числа болевых синдромов, включая ревматоидный артрит, скелетномышечные боли в спине, послеоперационную и зубную боль, дисменорею. Преимущества нимесулида показаны и при лечении ОА. Так, использование нимесулида позволило добиться значимого уменьшения боли и улучшения самочувствия у подавляющего большинства пациентов с ОА, включенных в двойное слепое сравнительное исследование эффективности и безопасности нимесулида и диклофенака при гонартрозе и коксартрозе [43]. Этот результат представляется более значимым еще и потому, что примерно половина больных до назначения нимесулида получали другие НПВП и не отмечали при этом существенного улучшения своего состояния.

Сопоставление эффектов нимесулида и целекоксиба в отношении боли и уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и субстанции Р в синовиальной жидкости у больных с гонартрозом обнаружило, что нимесулид является более эффективным в отношении анальгезии: в 77,3% случаев эффект нимесулида и в 50,0% случаев целекоксиба были оценены как «хороший»/«очень хороший» ($p < 0,05$). Причем уже после первого приема нимесулида отмечалось статистически значимое снижение концентрации субстанции Р и ИЛ-6, а в ответ на введение целекоксиба — только уровня ИЛ-6 и лишь на 14-й день терапии [44].

По данным метаанализа 19 РКИ (продолжительностью от 2 до 8 недель, 4657 больных с ОА и РА), в котором сравнивались эффективность и безопасность 7 разных НПВП, нимесулид показал лучшую эффективность, чем мелоксикам и диклофенак: значимое улучшение на фоне применения препарата наблюдалось у 79,8% больных (ДИ: 75,7–84,0%). При этом хороший эффект мелоксикама обнаруживался у 68,4% больных (ДИ: 59,2–79,6%), а диклофенака — у 77,1% (ДИ: 69,2–85,0%) соответственно [45].

Нимесулид, несомненно, является весьма эффективным анальгетиком. Между тем крупномасштабных РКИ с прямым сравнением эффективности нимесулида с другими препаратами не проводилось. Более того, подавляющее большинство специалистов придерживаются точки зрения, что в средних и высоких дозах и достаточно продолжительном времени наблюдения все НПВП демонстрируют одинаковую эффективность. Поэтому главным критерием, отличающим один препарат от другого, является частота развития класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, печени, почек, существенно ограничивающих их применение.

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям ЖКТ чаще и больше всего страдает от побочных эффектов, обусловленных приемом НПВП. По крайней мере, ежегодное число госпитализаций из-за кровотечения или перфорации ЖКТ в результате приема НПВП составляет порядка 400 случаев на 100 тысяч человек [46].

Как указывалось ранее, в основе повреждения слизистой желудка на фоне приема НПВП лежит ингибирование ЦОГ-1. Однако по степени негативного влияния на слизистую желудка препараты существенно отличаются. Нимесулид, среди прочих НПВП, обладает лучшим профилем ЖКТ-безопасности, что связано с преимущественным блокиро-

ванием ЦОГ-2 и менее выраженным местным раздражением слизистой оболочки.

Преимущества нимесулида продемонстрированы в крупном, достаточно известном популяционном исследовании, выполненном в Италии в период с 1988 по 2000 гг., целью которого было оценить частоту серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ, связанных с использованием НПВП. В ходе исследования было обнаружено, что из 10608 зарегистрированных сообщений о побочных действиях лекарственных препаратов, на долю нимесулида приходится 10,4% серьезных гастродуоденальных осложнений, что в 2 раза меньше, чем у пироксикама (18,6%), диклофенака (21,2%) и кетопрофена (21,7%) [47].

Вопрос, касающийся гепатотоксичности нимесулида, представляет особый интерес.

Прежде следует заметить, что в структуре всех нежелательных явлений, возникающих на прием НПВП, гепатотоксичность является самым редким осложнением. Ежегодное число госпитализаций по причине гепатопатии в результате приема НПВП составляет до 30 случаев на 100 тысяч человек (для сравнения: со стороны ЖКТ 400 на 100000 человек). Популяционная частота гепатотоксических реакций на прием НПВП, зарегистрированных за период с 1997 по 2001 гг. (всего 397537 больных), составила 29,8 на 100000 пациентов-лет. Относительный риск гепатопатий у больных, которым были назначены препараты, по сравнению с теми, кто на протяжении 12 месяцев не принимали НПВП, в среднем составил 1,4. При этом частота эпизодов серьезных осложнений со стороны печени, возникающих при приеме нимесулида, была ниже, чем при применении диклофенака, ибупрофена и кеторолака (35,3 против 39,2, 44,6, 66,8 на 100000 пациентов-лет соответственно) [46].

В 2003 г. после того, как ряд стран приостановили торговый оборот нимесулида в связи с появившимися сообщениями о развитии серьезных гепатотоксических реакций со стороны печени на фоне приема данного препарата, Европейское агентство по надзору за лекарственными средствами (European Medicines Agency, ЕМА, ранее известное как ЕМЕА) инициировало повторную оценку профиля безопасности. По завершении этого процесса ЕМА сделало заключение о том, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у других НПВП, и сочло возможным продолжать его использование [48].

Если все-таки коснуться вопроса о причинно-следственной связи между приемом нимесулида и возникновением гепатопатии, то до сих пор точный механизм этих реакций остается неизвестным. Предполагается, что во многих случаях возникновение нежелательных явлений со стороны печени связано с приемом других потенциально гепатотоксических препаратов, или с неблагоприятным фоном со стороны печени, который предшествовал назначению нимесулида, или предрасположенностью к печеночной недостаточности. В настоящее время высказывается гипотеза о роли генетических факторов в развитии гепатопатий, которые компилируют с факторами внешней среды [49]. В любом случае, убедительных данных, доказывающих, что ответственность за возникновение гепатотоксических реакций следует отнести на счет нимесулида или его метаболитов, нет. А посему выводы о большей гепатотоксичности нимесулида, по сравнению с другими НПВП, нельзя считать убедительными.

В настоящее время не менее пристальное внимание привлечено к потенциальному влиянию НПВП на суммарный

сердечно-сосудистый риск. Концепция кардиоваскулярного риска, связанного с использованием высокоселективных НПВП, базирующаяся на их ЦОГ-зависимых эффектах, способствующих, в частности, ЦОГ-2 ингибиторам существенно блокировать синтез простагличина, не затрагивая при этом синтез тромбоксана (ЦОГ-1-зависимый процесс), в настоящее время не получила практического подтверждения. Умеренное повышение риска кардиоваскулярных осложнений при приеме НПВП является их класс-специфическим эффектом и не связано с селективностью к ЦОГ-2.

Кардиоваскулярная безопасность нимесулида изучена не столь подробно, как у эторикоксиба или целекоксиба, однако опубликованные к настоящему времени данные все-таки позволяют рассматривать его в качестве препарата выбора у определенной когорты пациентов. Так, довольно крупное популяционное исследование, выполненное на весьма репрезентативной выборке (33 309 больных, которые перенесли инфаркт миокарда, и 138 949 лиц без инфаркта миокарда в анамнезе, соответствующего возраста и пола), показало, что на фоне приема нимесулида риск кардиоваскулярных событий не выше, чем при использовании мелоксикама, набуметона, этодолака, и существенно ниже, чем при приеме эторикоксиба [50].

Заключение

Таким образом, болевой синдром при ОА может манифестировать на различных стадиях процесса и не зависит от выраженности рентгенологических проявлений. Источники болевых импульсов при ОА локализуются практически во всех суставных структурах за исключением хряща. Единого, общепринятого метода лечения, позволяющего быстро и максимально полно устранить боль при ОА, нет. Эффективное управление болью при ОА требует понимания патофизиологии, тщательной клинической оценки симптоматики и наряду с этим знания фармакологии, особенностей эффективности/безопасности лекарственных препаратов, применяемых для купирования болевых синдромов.

Целесообразность применения нимесулида (Найз) в лечении основана на доказанном многофакторном воздействии на боль и воспаление при ОА. Препарат является эффективным средством в лечении широкого круга болевых и воспалительных нарушений, отличается хорошей переносимостью и доказанным профилем безопасности. ■

Литература

1. Pereira D., Peleteiro B., Araujo J., Branco J., Santos R.A., Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19: 1270–1285.
2. Bijlsma J. W. Berenbaum F., Lefeber F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // *Lancet*. 2011; 377: 2115–2126.
3. Smith M. M., Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future directions // *APLAR J. Rheum.* 1998; V. 2: 27–33.
4. NIH Consensus Statement on Total Knee Replacement // *NIH Consensus State Sci Statements*. 2003; 20: 1–32.
5. Felson D. T., McLaughlin S., Goggins J. et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis // *Ann Intern Med*. 2003; 139: 330–336.
6. Felson D. T., Chaisson C. E., Hill C. L. et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis // *Ann Intern Med*. 2001; 134: 541–549.
7. Hill C. L., Gale D. R., Chaisson C. E. et al. Periarticular lesions detected on magnetic resonance imaging: prevalence in knees with and without knee symptoms // *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2836–2844.
8. Pelletier J. P., Martel-Pelletier J., Abramson S. B. Osteoarthritis,



Dr.Reddy's

Найз®

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



Доверие, основанное на опыте



*<http://Int.imshealth.com>

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1.
Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: inforus@drreddys.com
С полной инструкцией по медицинскому применению препарата «Найз»
Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

Реклама. Для медицинских и фармацевтических работников.

- and inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets // *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1237–1247.
9. Scanzello C. R., Goldring S. R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis // *Bone.* 2012; 51: 249–257.
10. Buchanan W. W., Kean W. F. Osteoarthritis: Pathology and pathogenesis // *Inflammopharmacology.* 2002; 10: 19–48.
11. Wyke B. The neurology of joints: a review of general principles // *Clin Rheum Dis.* 198; 57: 233–239.
12. Pelletier J. P., Caron J. P., Evans C. et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy // *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1012–1019.
13. Menkes C. J., Renaux M., Laoussadi S. et al. Substance P levels in the synovium and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *J Rheumatol.* 1993; 20: 714–117.
14. Wojtyś E. M., Beaman D. N., Glover R. A. et al. Innervation of the human knee joint by substance-P fibers // *Arthroscopy.* 1990; 6: 254–263.
15. Kellgren J. H., Samuel E. P. The sensitivity and innervation of the articular capsule // *J Bone Joint Surg Br.* 1950; 32: 84–92.
16. Hill C. I., Gale D. R., Chaisson C. E. et al. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis // *J Rheumatol.* 2001; 28: 1330–1337.
17. Torres L., Dunlop D. D., Peterfy C. et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14: 1033–1040.
18. Ashraf S., Walsh D. A. Angiogenesis in osteoarthritis // *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20: 573–580.
19. Dieppe P. A., Lohmander L. S. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis // *Lancet.* 2005; 365: 9–73.
20. Danzig L., Resnick D., Gonsalves M. et al. Blood supply to the normal and abnormal menisci of the human knee // *Clin Orthop Relat Res.* 1983; 172: 271–276.
21. Dickenson A., Stanfa L., Chapman V., Yaksh T. Response properties of dorsal horn neurons: pharmacology of the dorsal horn // *Anesthesia.* 1997; 611–624.
22. Lindh C., Lyrena S. et al. Elevated cerebrospinal substance P-like immunoreactivity in patients with painful osteoarthritis, but not in patients with rhizopatic pain from a herniated lumbar disc // *Scand J Rheumatol.* 1997; 26: 468–472.
23. Kontinen Y. T., Kemppinen P., Segerberg M. et al. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain // *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 965–982.
24. Choy E. H., Panayi G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis // *N Engl J Med.* 2001; 344: 907–916.
25. Nicol G. D., Klingberg D. K., Vasko M. R. Prostaglandin E2 increases calcium conductance and stimulates release of substance P in avian sensory neurons // *J Neurosci.* 1992; 12: 1917–1927.
26. Hingten C. M., Vasko M. R. Prostacyclin enhances the evoked-release of substance P and calcitonin gene-related peptide from rat sensory neurons // *Brain Res.* 1994; 655: 51–60.
27. Mattia C., Coluzzi W. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen) // *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75: 644–655.
28. Ward A., Brogden R. N. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and states // *Drug.* 1988; 36 (6): 732–753.
29. Barnett J., Chow J., Ives. H synthase 1 and 2 expressed in the baculovirus system. // *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1209: 130–139.
30. Famaey J.-P. In vitro and vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview // *Inflamm Res.* 1997; 46: 437–446.
31. Di Battista J. A., Fahmi H., He Y. et al. Differential regulation of interleukin-1 beta-induced cyclooxygenase-2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblasts // *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19 (1 suppl. 22): 3–5.
32. Dallegrì F., Ottonello L. Are there any Differences among Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs? Focus on Nimesulide // *Clin Drug Invest.* 2007; 27 Suppl. 1: 15–22.
33. Cullen L., Kelly L., Connor S. O., Fitzgerald D. S. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide on man // *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287: 578–582.
34. Tavares I. A., Bishai P. M., Bennet A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclo-oxygenases. *Arzneim-Forsch // Drug Res.* 1995; 45: 1093–1096.
35. Ferreira S. H. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics // *Drugs.* 1993; 46 (1): 1–9.
36. Pelletier J. P., Mineau F., Fernandes J. C. et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts // *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15: 393–398.
37. Bianchi M., Brogini M., Balzarini P., Franchi S., Sacer P. Effect of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib // *Int J Clin pract.* 2007; 61: 1270–1277.
38. Ottonello L., Dapino P., Pastorino G. et al. Inhibition of the neutrophil oxidative response induced by the oral administration of nimesulide in normal volunteers // *J Clin Lab Immuno.* 1992; 37: 91–96.
39. Capecchi P. L., Ceccatelli L., Beermann U. et al. Inhibition of neutrophil function in vitro by nimesulide. Preliminary evidence of an adenosine-mediated mechanism. *Arzneim-Forsch // Drug Res.* 1993; 43: 992–996.
40. Hentrotin Y. E., Labasse A. H., Simonis P. E. et al. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro // *Lin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 151–160.
41. Sharma S., Rastogi S., Gupta V. et al. Comparative efficacy and safety of nimesulide versus piroxicam in osteoarthritis with special reference to chondroprotection // *Am J Therap.* 1999; 6: 191–197.
42. Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in vitro study of inhibition of collagenase activity // *J Pharm Pharmacol.* 1998; 50: 1417–1423.
43. Omololu B., Alonge T. O., Ogunlade S. O. et al. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints // *West Afr J Med.* 2005 Apr-Jun; 24 (2): 128–133.
44. Bianchi M., Brogini M., Balzarini P. et al. Effects of nimesulide on pain and synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib // *Int J Clin Pract.* 2007 Aug; 61 (8): 1270–1277.
45. Shi W., Wang Y., Cheng N. et al. Meta-analysis on the effect and adverse reaction on patient with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with non-steroids anti-inflammatory drugs // *Zhong Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2003; 24: 1044–1048.
46. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abracha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003; 327: 18–22.
47. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Vello G. Adverse drug reaction related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italia area // *Drug Saf.* 2001; 24: 1081–1090.
48. EMEA. CPMP/1724/04. Annex II. Scientific conclusion and ground for amendment of the summaries of product characteristics presented by EMEA; 7 May 2004.
49. Licata A., Calvaruso V., Cappello M., Craxi A., Almasio P. L. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the implicated medication // *Dig Liver Dis.* 2010; 42: 143–148.
50. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland // *Eur Heart.* 2006; 27: 1657–1663.

Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Т. Е. Морозова¹, доктор медицинских наук, профессор

Д. Г. Шмарова

С. М. Рыкова, кандидат медицинских наук

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

Резюме. В статье рассматриваются вопросы выбора нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), особенно — отдельных представителей данного класса препаратов, а также обсуждаются факторы, определяющие индивидуальный ответ пациентов на препараты, такие как фармакогенетические особенности, наличие тех или иных заболеваний печени, которые могут нарушать процессы трансформации лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит в печени. **Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, кардиотоксичность, взаимодействие лекарственных средств, безопасность фармакотерапии.

Abstract. The article deals with the issues of choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), especially some representatives of this class of drugs, and describes the factors that determine an individual patient's response to drugs such as pharmacogenetic particular, the presence of certain diseases of the liver, which can disrupt the processes of transformation of drugs, which are metabolized in liver. **Keywords:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID, cardiotoxicity, drug interactions, pharmacotherapy safety.

Современную клиническую практику трудно представить без нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сочетающих в себе противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий эффекты. Этот класс препаратов широко используется при различных ревматологических заболеваниях (РЗ), которые имеют высокую распространенность в Российской Федерации, — ими страдают более 16 млн человек. В структуре РЗ лидирующую позицию занимает остеоартрит (ОА) (более 4 млн человек), далее следуют ревматоидный артрит (РА) (около 280 тысяч больных), остеопороз (более 150 тысяч больных) и спондилопатии (около 90 тысяч больных) [1, 2].

Большая распространенность различных РЗ во всех возрастных группах, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, тенденция к прогрессированию и хронизации течения, ранняя инвалидизация больных, негативное влияние заболеваний на качество

жизни пациентов делают РЗ серьезной медико-социальной проблемой, требующей особого внимания со стороны практикующих врачей [3].

Коморбидность в ревматологии

Особенностью течения РЗ в старших возрастных группах является частое наличие различных коморбидных заболеваний и состояний, которые оказывают дополнительное негативное влияние на течение заболевания, на качество жизни, на прогноз и, что не менее важно, зачастую затрудняют проведение эффективной и безопасной фармакотерапии. Последнее напрямую связано с часто встречающейся у этих больных необоснованной полипрагмазией, потенциально опасными межлекарственными взаимодействиями и, как следствие, высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

У больных старшего возраста наиболее частым коморбидным фоном при РЗ, прежде всего при остеоартрите, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также ожирение и сахарный диабет 2-го

типа (СД 2-го типа) [4]. Так, при ОА ожирение встречается в 2,25 раза чаще, а ИБС в 1,73 раза чаще, чем у больных без ОА [5]. У больных с РА часто встречаются АГ, дислипидемия, переломы костей различной локализации, ИБС и СД 2-го типа [6].

Следует отметить, что и АГ, и дислипидемия, и ожирение, часто встречающиеся у больных с различными РЗ, по сути являются компонентами метаболического синдрома (МС) — совокупности факторов риска ССЗ и СД 2-го типа, имеющих общие патогенетические механизмы, в основе которых лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [7]. Клинические проявления МС чрезвычайно многообразны, и к ним относятся, помимо вышеперечисленных, также жировая дистрофия печени, нарушения пуринового обмена, синдром поликистозных яичников, заболевания периферических сосудов, цереброваскулярные заболевания, эректильная дисфункция и хронические заболевания почек [8].

Высокая распространенность МС среди пациентов с РЗ по сравнению с общей популяцией объясняется общностью патогенеза отдельных ком-

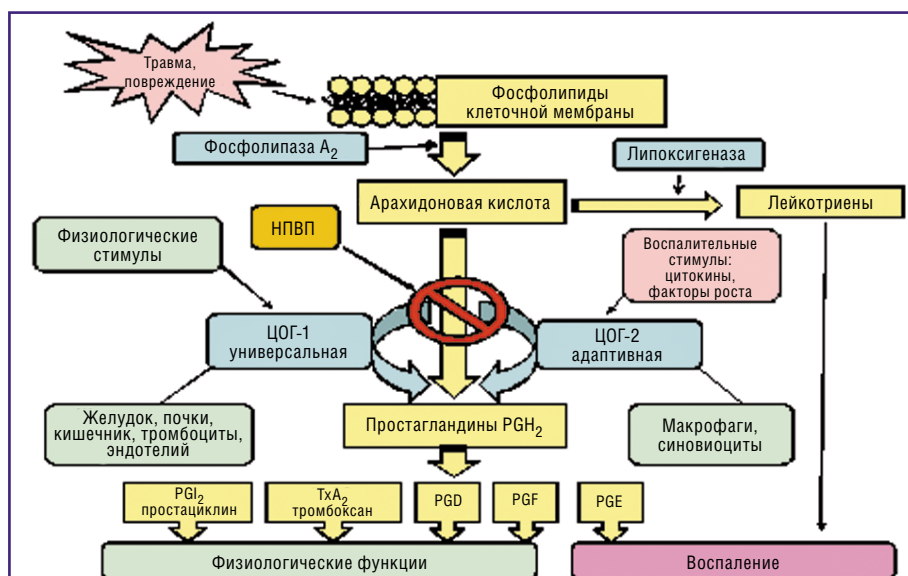


Рис. 1. Механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов [10, 11]

Таблица 1

Классификация НПВП по степени селективности

Группы НПВП	МНН	Торговое наименование
Неселективные ингибиторы (блокируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2)	Амтолметин гуацил	Найзилат
	Ацетилсалициловая кислота	Аспирин, Аспикор, Ацекардол, КардиАСК, Тромбо АСС и др.
	Диклофенак	Вольтарен, Диклак, Диклобене, Дикломакс, Диклоран, Наклофен, Ортофен, Ревмавек и др.
	Ибупрофен	Бурана, Деблок, Долгит, Ибупен, МИГ, Нурофен, Педва и др.
	Индометацин	Индобене, Индометацин, Метиндол и др.
	Кеторолак	Кетанов, Кеталгин, Кетоллак, Кеторол, Тороллак и др.
	Кетопрофен	Кетонал, ОКИ, Фламакс и др.
	Напроксен	Алив, Налгезин, Напроксен, Санапрокс и др.
	Сулиндак	Клинорил
	Этодолак	Нобедолак, Эльдерин
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Лорноксикам	Зорника, Ксефокам, Лорноксикам и др.
	Мелоксикам	Амелотекс, Би-ксикам, Мовалис, Мовасин, Оксикамокс и др.
	Набуметон	Релафен
	Нимесулид	Найз, Нимесил, Нимика, Пролид и др.
	Теноксикам	Тексамен, Теникам, Тилкотил и др.
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы)	Парекоксиб	Династат
	Рофекоксиб	Виокс
	Целекоксиб	Дилакса, Целебрекс и др.
	Эторикоксиб	Аркоксиа

понтон МС и РЗ. Так, доказано, что жировая ткань способна вырабатывать огромное количество биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих влияние напрямую или через различные нейроэндокринные механизмы на различные процессы в организме человека. В частности, изучение таких адипокинов, как лептин, адипонектин, висфатин и резистин, показало их роль в патогенезе как сердечно-

сосудистых (СС), так и ревматологических заболеваний [9].

Общая характеристика НПВП

НПВП — большая гетерогенная группа лекарственных средств (ЛС), обладающих обезболивающими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами.

В настоящее время в клинической практике известно более 20 различных

представителей этой группы, имеющих различия по химической структуре, особенностям механизма действия, показаниям к применению и переносимости.

Механизм действия всех НПВП основывается на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), и тем самым нарушается образование синтеза простагландинов, которые являются важными физиологическими и патологическими медиаторами. Простагландины принимают участие в таких процессах, как боль, воспаление, гипертермия, онкогенез, остеопороз, регуляция работы почек и т.д. Из арахидоновой кислоты с участием ЦОГ образуется простагландин H_2 , который является предшественником таких простагландинов, как тромбоксан (TxA_2), простаглицин (PGI_2), D_2 , E_2 и F_2 (рис. 1).

Известно две основные изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Выделение в экспериментальных условиях третьей изоформы ЦОГ-3 как варианта ЦОГ-1 остается дискуссионным [12, 13]. Первая изоформа ЦОГ-1 синтезируется постоянно и работает по универсальному механизму, т.е. независимо от того, в каком органе или ткани идет синтез. Синтез второй изоформы ЦОГ-2 стимулируется различными факторами воспаления (липополисахариды, интерлейкины, $ФНО-\alpha$) в различных клетках организма человека, таких как эндотелий, остеокласты, синовиоциты, моноциты и макрофаги [10].

Основные фармакодинамические свойства НПВП — это противовоспалительный, жаропонижающий и обезболивающий эффекты, обеспечиваются посредством ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [14, 15]. И именно ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2 обусловлены основные нежелательные реакции на фоне применения НПВП. Простагландины PGE_2 и PGI_2 , которые синтезируются с участием ЦОГ-1 в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), являются цитопротекторами слизистой оболочки за счет снижения секреции париетальными клетками желудка соляной кислоты, улучшения кровотока и стимуляции выработки слизи. Кроме того, с участием ЦОГ-1 происходит синтез тромбоксана TxA_2 в тромбоцитах, обладающего вазоконстриктивными и проагрегантными свойствами. НПВП, блокируя синтез ЦОГ-1, могут приводить к повреждению слизистой оболочки желудка и кишечника и нарушению агрегации тромбоцитов. Таким образом, НПВП увеличивают риск развития таких серьезных желудочно-кишечных забо-

леваний, как воспаление, кровотечение и пенетрация желудка или кишечника. Риск развития таких осложнений выше у людей пожилого возраста и не зависит от длительности применения ЛС [16].

НПВП принято разделять на три группы (табл. 1):

- традиционные — неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2;
- селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые в меньшей степени оказывают влияние на ЦОГ-1;
- высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, практически не действующие на ЦОГ-1.

Селективность НПВП в отношении изоформ ЦОГ принято оценивать по отношению степени ингибирования ЦОГ-1 к ЦОГ-2 (коэффициент селективности). Селективными ингибиторами ЦОГ-2 являются те НПВП, у которых данный коэффициент более 5, высокоселективными ингибиторами — если данный коэффициент более 50. НПВП, которые имеют высокую селективность в отношении ЦОГ-2, получили название коксибов (от англ. cyclo-oxygenase, сокращенный вариант СОХ).

В настоящее время на рынке лекарственных средств по статистике продаж самыми популярными из НПВП являются препараты первых двух групп — ибупрофен, кеторолак, диклофенак, нимесулид, мелоксикам, кетопрофен, индометацин [17].

Несмотря на значимость фармакологических эффектов НПВП и их широкое применение в клинической практике, следует помнить о потенциальном риске развития НЛР, в том числе и серьезных, таких как желудочно-кишечные кровотечения, острый инфаркт миокарда, острая почечная недостаточность и др. Чаше всего встречающиеся НЛР при приеме НПВП развиваются со стороны ЖКТ — 10–50%, со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) — до 5%, мочевыделительной системы — до 5% и др. [18].

Кардиоваскулярные осложнения при приеме НПВП

Учитывая высокую распространенность коморбидности сердечно-сосудистых и ревматических заболеваний, особую актуальность имеют вопросы кардиоваскулярной токсичности НПВП, а также безопасности сопутствующей фармакотерапии. Следует вспомнить, что первоначально разработка селективных ингибиторов ЦОГ-2 была направлена на преодоление ограничений применения НПВП из-за риска развития нежелательных реакций со сторо-

ны ЖКТ, однако внедрение в клиническую практику коксибов столкнулось с другой проблемой безопасности при длительном применении — увеличением риска сердечно-сосудистых тромбоцитарных осложнений, инфаркта миокарда и инсульта [19].

В основе повышения риска тромбоцитарных осложнений на фоне селективных ингибиторов ЦОГ-2 лежит нарушение баланса между тромбоксаном и простаглинном, регулирующими эндотелиальную функцию и агрегацию тромбоцитов. Селективные коксибы за счет избирательной блокады ЦОГ-2 нарушают баланс между уровнем тромбоксана и простагличина, что является основой для развития тромбоцитарных осложнений, однако результаты последующих клинических наблюдений показали, что и на фоне применения неселективных НПВП также повышается риск сердечно-сосудистых осложнений [20, 21].

Возрос интерес к влиянию НПВП на ССС после изъятия с рынка высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба в связи с увеличением риска фатальных СС-событий. Встал вопрос о безопасности других НПВП, как традиционных, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Многочисленный опыт применения различных НПВП во всем мире показал, что они оказывают неблагоприятное влияние на артериальное давление (АД), повышают риск развития тромбоцитарных осложнений и фибрилляции предсердий (ФП).

Современные международные рекомендации, основанные на результатах долгосрочных клинических исследований, ограничивают применение и коксибов, и неселективных НПВП у больных ИБС, инсультом или наличием высокого риска развития ИБС [22, 23].

Адекватный контроль АД один из важнейших факторов, влияющих на прогноз ССЗ. Было доказано, что НПВП способствуют повышению АД и снижают эффективность антигипертензивной терапии [24].

Другой нежелательной реакцией на фоне длительного применения НПВП является нарушение почечной функции, поскольку обе изоформы ЦОГ играют значимую роль в регуляции работы почек. Простагличины регулируют тонус сосудов, поддерживают нормальный кровоток, что является необходимым для поддержания нормальной функции почек. В настоящее время известно, что ингибирование ЦОГ-1 приводит к снижению клубочковой фильтрации, а ингибиро-

вание ЦОГ-2 замедляет реабсорбцию натрия у здоровых добровольцев и у людей пожилого возраста. Все это приводит к НПВП-индуцированному электролитному дисбалансу, который встречается почти у четверти больных, в сочетании со снижением уровня сосудорасширяющего простагличина приводит к увеличению АД и, следовательно, увеличивает риск осложнений со стороны ССС. Снижением уровня простагличина, участвующего в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, объясняется и развитие гиперкалиемии [25, 45].

По данным метаанализа селективные ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают риск развития почечной недостаточности и аритмии [26].

Еще один механизм действия НПВП на ССС был продемонстрирован в экспериментальных исследованиях: ингибирование сосудистой ЦОГ-2 НПВП приводило к более низкому содержанию PG M-I (основного метаболита простагличина) в моче и ассоциировалось с повышением риска гипертонии и тромбозов. Именно дисбаланс между ТхА₂ и простагличинами с антигипертензивной активностью приводит к увеличению риска тромбоцитарных осложнений. К тому же снижение уровня простагличидов, участвующих в активации NO-синтазы, и как следствие снижение биосинтеза оксида азота также способствуют дестабилизации АД.

Также одним из механизмов повышения АД может быть повышение периферического сопротивления, вследствие НПВП-ассоциированного склерозирования артерий [27].

Влияние НПВП на кальций-активируемые калиевые каналы также может способствовать развитию кардиоваскулярных осложнений [28].

Многочисленные исследования указывают на повышенный риск развития ФП, связанный с применением НПВП [29]. Механизм развития данного феномена до конца не изучен. Отмечено, что риск развития ФП выше у пациентов, принимающих НПВП более одного года [30].

И хотя все вышеописанные механизмы воздействия на ССС характерны для всех НПВП, независимо от ЦОГ-селективности, есть некоторые препараты, которые проявляют большую токсичность, чем другие. По наблюдениям, среди популярных НПВП диклофенак демонстрирует самый высокий риск развития осложнений со стороны ССС [31]. Однако считается, что низкие терапевтические дозы НПВП

Взаимодействие НПВП с антигипертензивными препаратами

НПВП	АГП	Результаты взаимодействия
Все НПВП	Ингибиторы АПФ	- Увеличение токсичности обоих препаратов: ухудшение функции почек, особенно у лиц пожилого возраста и обезвоженных - Снижение эффективности антигипертензивного эффекта на уровне фармакодинамического взаимодействия, снижение синтеза простагландинов в почках
	Блокаторы рецепторов ангиотензина II	- Увеличение токсичности обоих препаратов: ухудшение функции почек, особенно у лиц пожилого возраста и обезвоженных - Снижение антигипертензивного эффекта на уровне фармакодинамического взаимодействия, снижение синтеза простагландинов в почках - Обе группы препаратов увеличивают уровень сывороточного калия
	Антагонисты кальция	• Не взаимодействуют
	Тиазидные диуретики	- НПВП увеличивают, а ТД снижают уровень сывороточного калия, эффект данного взаимодействия не ясен - ТД могут увеличивать концентрацию НПВП в крови, так как препараты конкурентно экскретируются в почечных канальцах
	Петлевые диуретики	- НПВП увеличивают, а ПД снижают уровень сывороточного калия, эффект данного взаимодействия не ясен - Снижение антигипертензивного эффекта на уровне фармакодинамического взаимодействия, снижение синтеза простагландинов в почках
	Бета-адреноблокаторы	- Снижение антигипертензивного эффекта на уровне фармакодинамического взаимодействия, снижение синтеза простагландинов в почках - Обе группы препаратов увеличивают уровень сывороточного калия

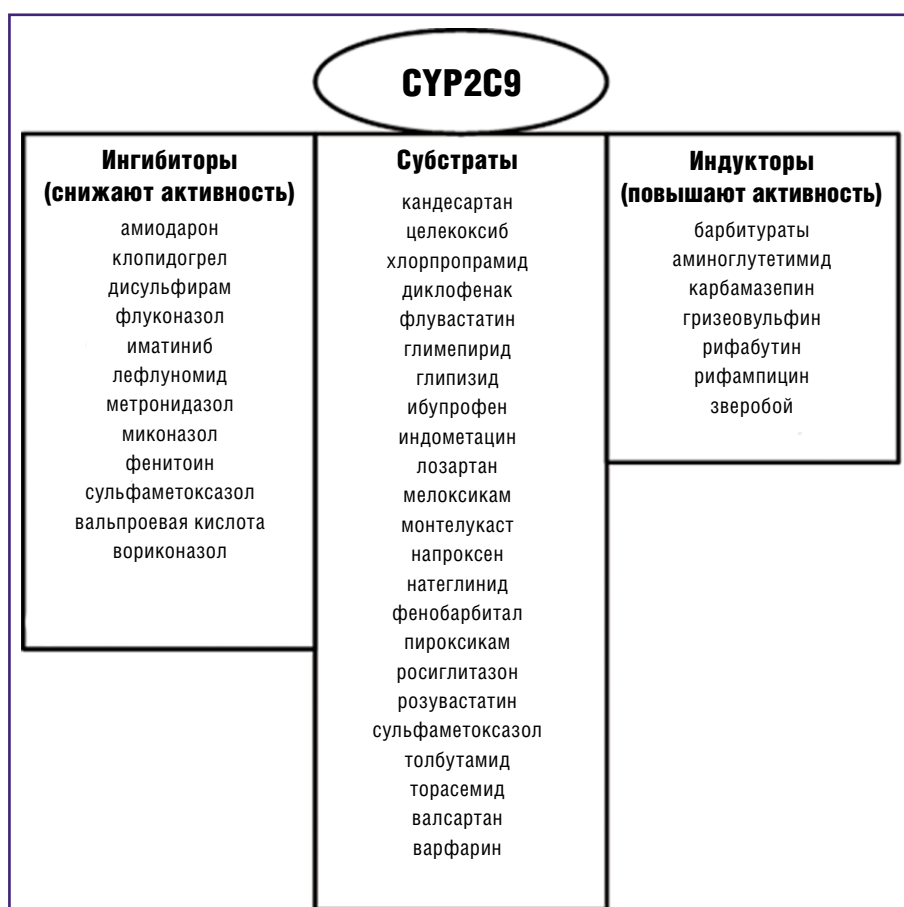


Рис. 2. Субстраты, ингибиторы, индукторы CYP2C9

амтолметин гуацил, имеющий сопоставимую с другими НПВП эффективность, при этом не имеющий серьезных побочных эффектов со стороны ССС и ЖКТ [33–36]. На нашем фармацевтическом рынке он представлен препаратом Найзилат. Найзилат обладает всеми характерными для НПВП свойствами: противовоспалительное, жаропонижающее, обезболивающее, а также хорошим профилем безопасности, принципиально отличающим его от других НПВП. Главное отличие состоит в том, что препарат обладает защитным действием на слизистую ЖКТ, и реализуется оно за счет стимуляции рецепторов капсаицина и последующего высвобождения оксида азота.

По данным ряда клинических исследований и проведенного на их основе метаанализа амтолметин гуацила не уступает другим НПВП (диклофенак, пироксикам, напроксен, индометацин, ибупрофен и др.), однако по эффективности превосходит их по параметрам безопасности и профилю переносимости. Так, при приеме амтолметин гуацила ниже частота развития НЛР, особенно со стороны ЖКТ (подтверждено при эндоскопических исследованиях) [37], нет значимого влияния на уровень АД [38]. Чрезвычайно важным представляется и тот факт, что, в отличие от селективных ЦОГ-2 НПВП, которые не влияют на агрегацию тромбоцитов [39], амтолметин гуацила обладает сравнимой с действием АСК антитромбоцитарной активностью [40]. Благодаря наличию этого фармакологического эффекта препарат может являться препаратом выбора для пациентов.

безопасны для назначения больным, не имеющим в анамнезе серьезных заболеваний почек и ССС. Более того, низкие дозы некоторых НПВП, таких как ибупрофен и напроксен, обладают антитромботической активностью. В свою очередь, высокие дозы НПВП, за исключением напроксена, ассо-

циируются с риском развития острого инфаркта миокарда.

По имеющимся на сегодняшний день данным наиболее безопасными НПВП являются амтолметин гуацил, напроксен и целексиксид [32, 33, 46].

Особый интерес среди них представляет неселективный ингибитор ЦОГ —

Наличие антитромбоцитарной активности и уникальный механизм защиты желудка, а также хорошая переносимость при длительных курсах терапии позволяют рассматривать амтолметин гуацила в качестве препарата выбора из группы НПВП у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, с наличием факторов сердечно-сосудистого риска и другой соматической патологии (в частности, желудочно-кишечного тракта).

Фармакогенетические аспекты выбора НПВП

Главным принципом рациональной фармакотерапии является максимальная ее эффективность в сочетании с безопасностью. Эти параметры зависят от множества факторов, среди которых большое значение имеет функциональное состояние печени. Особенно важно это в отношении тех ЛС, которые метаболизируются в печени с участием целого ряда различных ферментов биотрансформации. Большое количество ЛС метаболизируются через систему цитохрома P450, в том числе и НПВП. Генетические особенности пациентов также имеют важное значение в первую очередь для лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов цитохрома P450, различными аллельными вариантами которых и объясняется разнообразие фармакологических ответов у разных пациентов [41]. Знание генетических особенностей организма позволит практикующему врачу индивидуализировать фармакотерапию и персонализированно подходить к выбору ЛС и режима дозирования у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию. Такой подход позволит снизить частоту развития НЛР на лекарства, что напрямую связано с показателями приверженности пациентов к лечению. Для разных групп ЛС существуют свои гены-кандидаты, полиморфизмы в которых определяют фармакологический ответ и, следовательно, эффективность и безопасность фармакотерапии. Гены-кандидаты могут определять фармакокинетику (ферменты биотрансформации, транспортеры) и фармакодинамику (рецепторы, ферменты, ионные каналы, липопротеины, белки клеточного цикла, сигнальные белки, факторы свертывания) ЛС [41].

Для оценки эффективности и безопасности НПВП наиболее клинически значимо изучение гена-кандидата CYP2C9 [42].

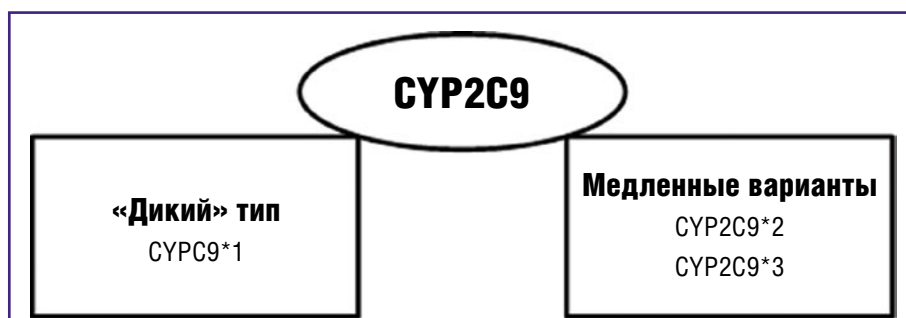


Рис. 3. Аллельные варианты CYP2C9

Взаимодействие НПВП с препаратами, применяемыми при ИБС

Таблица 3

НПВП	Группа препаратов	Результаты взаимодействия
Все НПВП	Антиромботические (клопидогрел)	• Увеличение эффекта обоих препаратов, за счет фармакодинамического синергизма
	Антиромботические (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК))	• Ибупрофен снижает эффекты АСК • АСК может увеличивать эффекты других НПВП, за счет конкурентной экскреции в почечных канальцах • АСК и другие НПВП увеличивают уровень сывороточного калия
	Ингибитор If-каналов	• Не взаимодействуют
	Донаторы оксида азота	• Не взаимодействуют
	Активатор К-каналов	• Не взаимодействуют

Взаимодействие НПВП с антиаритмическими препаратами и антикоагулянтами

Таблица 4

НПВП	Препарат	Результаты взаимодействия
Все НПВП	Амиодарон	• Усиление эффекта НПВП, за счет взаимодействия на уровне метаболизма с участием изофермента CYP2C9
	Дронедарон	• Не взаимодействуют
	Соталол	• Снижение эффекта соталола на уровне фармакодинамического антагонизма • Оба препарата увеличивают уровень сывороточного калия
	Дигоксин	• Обе группы препаратов увеличивают уровень сывороточного калия • Увеличение концентрации дигоксина в крови, за счет снижения его почечной экскреции
	Варфарин	• Повышение риска кровотечений
	НОАК	• Повышение риска кровотечений

Большинство НПВП являются субстратами CYP2C9, т. е. они метаболизируются с участием данного изофермента, и многие препараты, влияющие на активность CYP2C9 (индукторы или ингибиторы), могут менять фармакологический ответ на НПВП (рис. 2).

Имеет значение также полиморфизм гена CYP2C9. Так, у пациентов с аллельными вариантами CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечаются более высокие значения максимальной концентрации НПВП в крови и увеличение периода полувыведения по сравнению с носителями CYP2C9*1/1 и, как следствие, выше риск развития НЛР [43] (рис. 3).

Наличие поражений печени различной этиологии, в том числе имеющих место у больных с МС, также может нарушать процессы трансформации лекарственных препаратов, метаболизм которых

происходит в печени, изменять активность изоферментов цитохрома P450 и, как следствие, изменять фармакологический ответ на НПВП [44], т. е. у больных с МС выше риск развития НЛР или низкой эффективности терапии.

Межлекарственные взаимодействия НПВП

Еще один важный аспект фармакотерапии — это анализ межлекарственных взаимодействий НПВП с другими классами ЛС, также широко используемых у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Из антигипертензивных препаратов НПВП взаимодействуют практически со всеми, кроме антагонистов кальция (табл. 2).

Гиполипидемические препараты (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы или статины, секвестранты желчных кислот,

Таблица 5

Взаимодействие НПВП с сахароснижающими препаратами

НПВП	Сахароснижающие препараты	Результаты взаимодействия
Все НПВП	Бигуаниды (метформин)	Не взаимодействуют
	Производные сульфанилмочевины	Усиление гипогликемического эффекта
	Глиниды	Не взаимодействуют
	Глитазоны	Не взаимодействуют
	Инкретины	Не взаимодействуют
	Миметики инкретинов	Не взаимодействуют
	Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	Не взаимодействуют
	Препараты инсулина	Не взаимодействуют

эзетимиб, фибраты, никотиновая кислота, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты) не взаимодействуют с НПВП.

Из препаратов, используемых для лечения ишемической болезни сердца, клиническую значимость могут иметь межлекарственные взаимодействия с антиагрегационными препаратами (клопидогрелом, АСК) (табл. 3).

При ФП и других видах аритмий могут быть назначены антиаритмики различных классов, а также антикоагулянты, такие как варфарин и новые оральные антикоагулянты (НОАК). Потенциально возможные результаты взаимодействия НПВП с данными ЛС представлены в табл. 4.

Сахарный диабет 2-го типа — одно из самых серьезных проявлений метаболического синдрома, требующих обязательной и постоянной фармакотерапии. Из всех сахароснижающих препаратов неблагоприятные лекарственные взаимодействия возможны только с производными сульфанилмочевины (усиление гипогликемического эффекта) (табл. 5).

Заключение

Таким образом, широкое распространение в клинической практике коморбидных состояний и заболеваний, среди которых большую распространенность имеют ревматические заболевания и метаболический синдром, определяют необходимость выбора оптимальной фармакотерапии. В вопросах рационального выбора НПВП у ревматологических больных с коморбидными заболеваниями остается еще много нерешенных вопросов.

Наличие антиагрегационной активности и уникальный механизм защиты желудка, а также хорошая переносимость при длительных курсах терапии позволяют рассматривать амглотметин гуацила в качестве препарата выбора из группы НПВП у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, с наличием факторов сердечно-сосудистого риска и другой соматической патологией (в частности, желудочно-кишечного тракта).

Перспективным также представляется поиск новых подходов к прогнозированию и профилактике возможных НЛР при применении различных НПВП в зависимости от функциональных показателей печеночного метаболизма. ■

Литература

1. Балабанова Р. М., Эрдес Ш. Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120–124.
2. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015.
3. Насонова В. А., Фоломеева О. М., Эрдес Ш. Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики // Терапевтический архив. 2009; (6): 5–10.
4. Rosemann T., Laux G., Szezenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients // J Orthop Surg Res. 2007, Jun 30; 2: 12.
5. Kadam U. T., Jordan K., Croft P. R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales // Ann Rheum Dis. 2004 Apr; 63 (4): 408–414.
6. Панафидина Т. А., Кондратьева Л. В., Герасимова Е. В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (3): 283–289.
7. Reaven G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988; 37: 1595–1607.
8. Lam D. W., LeRoith D. Metabolic Syndrome. [Updated 2015 May 19]. In: De Groot L. J., Beck-Peccoz P., Chrousos G. et al., editors. Endotext.
9. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases // Journal of Immunology Research. 2014; 2014: 14.
10. Rao P., Knaus E. E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond // J. Pharm. & Pharm. Sci. 2008, 11, 81s–110s.
11. Herndon C. M., Hutchison R. W., Berdine H. J. et al. Management of Chronic Nonmalignant Pain with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Joint Opinion Statement of the Ambulatory Care, Cardiology,

- and Pain and Palliative Care Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy // Pharmacotherapy. 2008; 28 (6): 788–805.
12. Simmons D. L. Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine // Thromb Res. 2003, Jun 15; 110 (5–6): 265–268.
 13. Chandrasekharan N. V., Hu Dai, Lamar Turepu Roos K., Nathan K. Evanson, Joshua Tomsik, Terry S. Elton, Daniel L. Simmons. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression PNAS published September 19, 2002, 10.1073/pnas.162468699.
 14. Zidar N., Odar K., Glavac D., Jerse M., Zupanc T., Stajer D. Cyclooxygenase in normal human tissues — is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? // J Cell Mol Med. 2009 Sep; 13 (9 B): 3753–3763.
 15. Khan K. N., Stanfield K. M., Dannenberg A., Seshan S. V., Baergen R. N., Baron D. A. et al. Cyclooxygenase-2 expression in the developing human kidney // Pediatr Develop Pathol. 2001, Sep-Oct; 4 (5): 461–466.
 16. Henry D., Lim L. L.-Y., Rodriguez L. G. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual NSAIDs: results of a collaborative meta-analysis // BrMed J. 1996; 312: 1563–1566.
 17. Барскова В. Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? // Современная ревматология. 2011, № 3, с. 68–72.
 18. Hariforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications // J Pharm Pharm Sci. 2013; 16 (5): 821–847.
 19. Solomon S. D., Wittes J., Finn P. V. et al. For the Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis // Circulation. 2008; 117 (16): 2104–2113.
 20. Gislason G. H., Jacobsen S., Rasmussen J. N. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction // Circulation. 2006; 113: 2906–2913.
 21. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase // JAMA. 2006; 296: 1633–1644.
 22. Herndon C. M., Hutchison R. W., Berdine H. J. et al. Management of Chronic Nonmalignant Pain with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Joint Opinion Statement of the Ambulatory Care, Cardiology, and Pain and Palliative Care Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy // Pharmacotherapy. 2008; 28 (6): 788–805.
 23. Antman E. M., Bennett J. S., Daugherty A. et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2007, 115, 1634–1642.
 24. Forman J. P., Rimm E. B., Curhan G. C. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among

- men // Arch Intern Med. 2007, Feb 26; 167 (4): 394–399.
25. Stichtenoth D. O., Frolich J. C. COX-2 and the kidneys // Curr Pharm Des. 2000; 6 (17): 1737–53.
26. Zhang J., Ding E. L., Song Y. Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events Meta-analysis of Randomized Trials // JAMA. 2006; 296 (13): 1619–1632.
27. Yu Z., Crichton I., Tang S. Y., Hui Y., Ricciotti E., Levin M. D. et al. Disruption of the 5-lipoxygenase pathway attenuates atherogenesis consequent to COX-2 deletion in mice // Proc Natl Acad Sci USA. 2012, Apr 24; 109 (17): 6727–6732.
28. Brueggemann L. I., Mackie A. R., Cribbs L. L., Byron K. L. Novel Actions of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Vascular Ion Channels: Accounting for Cardiovascular Side Effects and Identifying New Therapeutic Applications Mol Cell Pharmacol. 2010; 2 (1): 15–19.
29. Schmidt M., Christiansen C. F., Mehnert F., Rothman K. J., Sorensen H. T. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study // Brit Med J. 2011; 343: d3450.
30. De Caterina R., Ruigomez A., Rodriguez L. A. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation // Arch Intern Med. 2010 Sep 13; 170 (16): 1450–1455.
31. Fosbol E. L., Gislason G. H., Jacobsen S., Folke F., Hansen M. L., Schramm T. K. et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study // Clin Pharmacol Ther. 2009 Feb; 85 (2): 190–197.
32. Fosbol E. L., Folke F., Jacobsen S., Rasmussen J. N., Sorensen R., Schramm T. K. et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2010 Jul; 3 (4): 395–405.
33. Пахомова И. Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий // Рус. мед. журн. 2014; 10: 772–776.
34. Пасечников В. Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты // Consilium Medicum. 2013; 9: 76–80.
35. Яков О. В. Есть ли возможность снизить риск развития НПВП-гастропатии // Фарматека. 2013; 6: 16–21.
36. Тавелла А., Урсини Дж. Клиническое исследование противовоспалительной активности и переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта Амтолметина гуацила (нового НПВП) по сравнению с диклофенаком у пациентов пожилого возраста с патологиями костно-суставной системы // Рус. мед. журн. 2013; 32.
37. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G. et al. Metanalysis of the tolerability of amtolmetin-guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs // Clin Drug Invest. 1999; 17: 89–96.
38. Гайдукова И. З., Ребров А. П., Хондкарян Э. В., Анапкина А. В. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования КОРОНА // Фарматека. 2016, № 7, с. 53–58.
39. Wilner K. D., Rushing M., Walden C. et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers // J Clin Pharmacol. 2002; 42: 1027–1030.
40. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C. M. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug // Arzneim Forsch Drug Res. 2001; 51: 737–742.
41. Сычев Д. А., Кукес В. Г. и соавт. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2004.
42. Сычев Д. А. и др. Фармакогенетика в ревматологии: перспективы индивидуализации фармакотерапии // Научно-практ. ревматология. 2005. № 5. С. 59–63.
43. Carmen Martı́nez, Gerardo Blanco, Jose M. Ladero and etc. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use // Br J Pharmacol. 2004, Jan; 141 (2): 205–208.
44. Merrell M. D., Cherrington N. J. Drug metabolism alterations in nonalcoholic fatty liver disease // Drug Metab Rev. 2011, August; 43 (3): 317–334.
45. Brater D. C. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition // Am J Med. 1999; 107 (6 A): 65 S–70 S.
46. Khan M., Fraser A. Cox-2 inhibitors and the risk of cardiovascular thrombotic events // Ir Med J. 2012, Apr; 105 (4): 119–121.



Dr.Reddy's

ПЕРВЫЙ и ЕДИНСТВЕННЫЙ* НПВП с ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



- Выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие
- Гастропротективный эффект
- Оказывает влияние на таламические центры болевой чувствительности
- Безопасен для пациентов с артериальной гипертензией
- Может применяться длительно до 6 месяцев

Найзилат
АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке



*grls.rosminzdrav.ru
Инструкция по применению лекарственного препарата Найзилат.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 783 29 01. e-mail: inforus@drreddys.ru

С полной инструкцией по применению препарата Найзилат Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru. Для медицинских и фармацевтических работников.

Реклама

Лефлуномид в лечении ревматоидного артрита и перспективы использования при других заболеваниях

Н. В. Чичасова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Исследованы возможности комбинированной терапии ревматических заболеваний лефлуномидом и биологическими агентами. Показано, что лефлуномид, созданный специально для лечения ревматоидного артрита, способен оказывать эффект при различных ревматических и не ревматических состояниях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, комбинированная терапия, лефлуномид, базисные противовоспалительные препараты.

Abstract. Possibilities of combined therapy of rheumatic diseases with leflunomide and biological agents were studied. It was shown that leflunomide which was created specifically for rheumatoid arthritis treatment can be effective in different rheumatic and non-rheumatic conditions.

Keywords: rheumatoid arthritis, combined therapy, leflunomide, basic anti-inflammatory preparations.

Ревматоидный артрит (РА) до сих пор остается одним из наиболее тяжелых заболеваний человека, хотя внедрение в клиническую практику новых классификационных критериев [1] и концепции контролируемого лечения РА «Лечение до достижения цели» (Treat to target) [2] привело к снижению частоты развития тяжелых, быстропрогрессирующих вариантов заболевания. На сегодняшний день неоспоримым является факт, что ранняя диагностика РА и как можно более раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) позволяют предотвратить развитие выраженных структурных разрушений сустава, определяющих формирование необратимых функциональных нарушений. Разработка классификационных критериев РА Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR)/Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2010 г. [1] и внедрение их в повседневную практику способствуют раннему началу эффективной терапии РА. Необходимость как можно более раннего назначения БПВП больным РА обусловлена еще и тем, что воспа-

ление в синовиальной оболочке может начать развиваться задолго до появления первых клинических симптомов заболевания. В крови больных РА за несколько лет до дебюта артрита (вплоть до 10–14 лет) выявляются серологические тесты, такие как ревматоидный фактор (РФ) и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [3]. Таким образом, дебют клинических проявлений РА может, по сути, быть на фоне длительно текущего синовита.

В соответствии с последними международными [4, 5] и национальными рекомендациями [6] ведущая роль в лечении РА остается за БПВП. По рекомендациям EULAR (2013) [4] и отечественным рекомендациям [5] лечение БПВП начинают сразу после установления диагноза РА, метотрексат (МТ) является препаратом первой линии, при невозможности его назначения лечение начинают с других БПВП — лефлуномида или сульфасалазина или с комбинации БПВП (независимо от использования препаратов с или без глюкокортикоидов). В рекомендациях ACR [5] указывается, что при раннем РА начинают терапию с БПВП, предпочтительнее с МТ. Во всех рекомендациях указывается, что у больных, ранее не получавших БПВП, начинать терапию можно с комбинации БПВП: с тройной комбинации [4, 6] или двойной/тройной [5]. При

этом авторы оговаривают, что при низкой активности РА нет строгих доказательств преимущества тройной комбинации перед монотерапией БПВП, монотерапия в большинстве случаев приводит к хорошему эффекту, проще для приема и дешевле для пациента и лучше переносится, чем комбинация трех БПВП. При исходно умеренно или высокой активности РА двойная комбинация БПВП имеет небольшую разницу в эффективности по сравнению с монотерапией БПВП, а тройная терапия может использоваться при необходимости достижения более быстрого эффекта при определенных социальных причинах (невозможность прервать работу), поскольку, как правило, тройная комбинация исследовалась вкуче с высокими дозами преднизолона в дебюте лечения, что ускоряло снижение активности РА, но не предотвращало развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [7, 8]. Введение в рекомендации по ведению больных РА возможности начинать терапию сразу с комбинации трех БПВП, одним из которых должен быть МТ, основывалось на результатах контролируемых исследований, показавших, что тройная комбинация имеет преимущества перед монотерапией и даже имеет сходный эффект с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [9–13]. Хотя эти исследования продемонстрирова-

ли сходные результаты, но определенные методические ограничения при их проведении не позволяют достоверно рекомендовать такой подход к лечению больных ранним РА [14]. Кроме того, недавние исследования показали, что последовательная монотерапия БПВП при использовании принципов Treat to target так же эффективна в отношении клинических, функциональных и структурных исходов РА, как и комбинация БПВП [15, 16]. А последовательное усиление терапии от монотерапии МТ до ГИБП достоверно эффективнее, чем комбинация БПВП [15].

Последние рекомендации EULAR при выборе препарата первой линии составлялись с учетом данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), обобщенных в систематическом обзоре [14]. В рекомендациях подчеркивается, что монотерапия МТ или его комбинация с глюкокортикоидами (ГК) у не получавших ранее БПВП больных приводит к достижению низкой активности или достижению 70% улучшения по критериям ACR у 25–50% с ранним РА за 6–12 месяцев. Более ранние Европейские рекомендации при оценке наиболее часто назначаемых препаратов (метотрексата и лефлуномида) основаны на систематическом обзоре 2008 г. [17], использовавшем данные метаанализа 2003 г. [18] двух исследований, в которых через 1 и 2 года терапии число больных, достигших эффекта лечения по критериям ACR20, было недостоверно больше на МТ. Соотношение шансов через год составило 1,43 (95% CI 1,15–1,77), через 2 года 1,28 (95% CI 0,98–1,67). При этом метотрексат продемонстрировал несколько меньшее улучшение качества жизни по опроснику SF-36, чем лефлуномид (OR физической компоненты SF-36 — 3,00 и 95% CI 5,41–0,59). Влияние на рентгенологическое прогрессирование у МТ и лефлуномида было одинаковым. При сравнении лефлуномида с сульфасалазином [19] было показано, что применение лефлуномида приводило к развитию эффекта по критериям ACR20 и ACR50 у большего числа больных и к большему улучшению функции больных (ACR20 82% vs 60%, $p = 0,008$; ACR50 52% vs 25%, $p = 0,040$; HAQ $-0,5$ vs $-0,29$, $p \leq 0,030$). Рентгенологические изменения были одинаковы для обоих препаратов [20]. Заключение по сравнению этих трех основных БПВП, зарегистрированных в РФ, представлено в табл. 1.

Таблица 1
Сравнительные данные по эффективности и безопасности препаратов для лечения РА в виде монотерапии

Сравниваемые БПВП	Эффективность	Безопасность
Лефлуномид vs МТ	Сходный клинический (ACR20) и рентгенологический эффекты	Нет больших различий в частоте нежелательных реакций и отмен из-за них
Лефлуномид vs сульфасалазин	Большой эффект по ACR20 и ACR50 и большее улучшение функции	Нет больших различий в частоте нежелательных реакций и отмен из-за них
Сульфасалазин vs МТ	Сходный эффект по ACR20, DAS, влиянию на функцию и рентгенологические изменения	Нет больших различий в частоте нежелательных реакций, больше больных получало МТ

Метаанализ по 7 РКИ [21], включившим 2861 пациента, получавших монотерапию БПВП (1432 получали лефлуномид, 312 — плацебо, 922 — МТ и 133 — сульфасалазин), показал: лефлуномид в сравнении с плацебо увеличивает возможность достижения 20% улучшения по критериям ACR в 2 раза (относительный риск [RR] 2,02; 95% CI 2,33–8,17) через 1 год лечения. Эффективность лефлуномида не уступала МТ по основным параметрам. Лефлуномид по сравнению с МТ у несколько большего процента больных приводил к 50% и 70% улучшению, к несколько большему снижению активности по оценке врача (Визуальная аналоговая шкала), снижению СРБ и улучшению функции по опроснику HAQ. Сульфасалазин несколько в большей степени снижал СОЭ, хотя при лечении лефлуномидом больше пациентов достигли 50% и 70% улучшения по критериям ACR, и также имел преимущества по улучшению функции по HAQ, уменьшению уровня СРБ.

Следует отметить удовлетворительную переносимость лефлуномида. Большинство нежелательных лекарственных реакций развиваются в первые 3–4 месяца лечения, не являются серьезными и приводят к отмене препарата по нашим данным в 10% случаев [25]. Наиболее часто развиваются кожные реакции (зуд, реже с сыпью), диарея и повышенное выпадение волос. Последнее прекращается через 3–4 месяца. Временные перерывы в лечении или временное уменьшение дозы до 10 мг в сутки, назначение антигистаминных препаратов позволяли купировать НЛР и успешно продолжить лечение лефлуномидом. Следует отметить редкое развитие респираторных инфекций на фоне приема лефлуномида, без утяжеления их течения, что отмечали и другие авторы [22], показавшие даже уменьшение риска развития респираторных заболеваний при лечении лефлуномидом (RR 0,64, 95% CI 0,41–0,97).

Таким образом, по европейским и национальным рекомендациям [4, 6] препаратом первой линии является МТ, а по рекомендациям ACR — любой БПВП, предпочтительнее метотрексат. Оба препарата — МТ и лефлуномид способны подавлять активность и прогрессирование РА у большинства больных, особенно при назначении их в первые месяцы болезни, имеют хороший спектр безопасности.

Лефлуномид (Арава) — препарат, созданный специально для лечения РА.

По данным ряда зарубежных и отечественных исследований можно заключить, что лефлуномид начинает действовать уже в течение первых четырех недель [23, 24–26], он эффективен и на ранней, и на поздней стадиях РА [27, 28]. Причем важно отметить, что все исследования эффективности и переносимости были проведены на оригинальном препарате Арава (с запатентованным составом), таким образом, все свойства лефлуномида можно отнести только к оригинальному препарату — Арава. По нашим данным уменьшение образования новых эрозий в суставах кистей и стоп было зарегистрировано через 6 месяцев лечения, в то время как при терапии метотрексатом замедление прогрессирования отмечается не раньше, чем через год приема [26].

Различные РКИ, в которых сравнивалась эффективность лефлуномида и МТ, подтверждают, что различия в эффекте зависят от подбора больных и не носят принципиального характера. Так, в исследовании Strand и соавт. (1999) [25] лефлуномид и МТ показали равную эффективность при РА в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$) в течение года терапии. Начало эффекта отмечалось в среднем через 8,6 недели при лечении лефлуномидом и 9,5 недель — метотрексатом; через 12 месяцев лечения количество больных с улучшением на фоне терапии

Таблица 2

Изменение индекса активности болезни DAS28 за 3 года лечения лефлуномидом (Арава) [31]

Месяцы лечения	n больных	Эффективность лечения по изменению DAS28			
		Количество больных, % от общего числа			
		Ремиссия	Хороший эффект	Умеренный эффект	Отсутствие эффекта
1	49	—	1–2	15–31	33–67
4	43	8–19	9–21	18–41	8–19
6	31	4–13	8–26	13–42	6–19
12	23	8–35	2–9	12–52	1–4
18	13	7–54	1–8	5–38	—
36	12	8–67	3–25	1–8,3	—

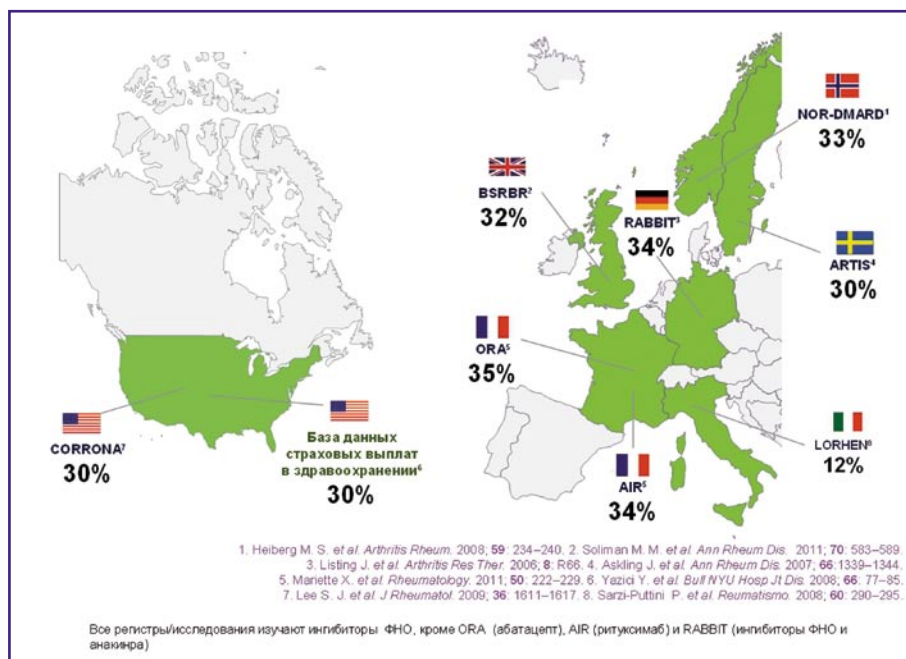


Рис. 1. Около трети пациентов с РА применяют ГИБП в режиме монотерапии: данные регистров биологических препаратов и базы данных США по претензиям

было сходным: 52% ACR20 и более в группе, получавшей лефлуномид, и 46% — в группе, получавшей метотрексат. Оба препарата вызвали явное замедление прогрессирования РА. Это исследование было продолжено до двух лет (Cohen, 2001 [29]): эффект лечения по критериям ACR20 и ACR50 при приеме лефлуномида наблюдался у большего числа пациентов, нежели при лечении метотрексатом ($p < 0,05$).

В крупном исследовании Р.Емегу и соавт. (2000) [24], включавшем 999 больных РА, через год лечения отмечался больший эффект МТ, нежели лефлуномида, а замедление рентгенологических проявлений деструкции было одинаковым. Через 2 года терапии влияние на проявления клинической активности РА в обеих группах больных сравнялось, а рентгенологически отмечено мень-

шее прогрессирование при лечении метотрексатом.

По нашим данным клинко-лабораторный эффект лефлуномида (Аравы) отмечен у 94% больных [30]. Параметры суставного синдрома и СРБ с высокой степенью достоверности уменьшаются через 6 и еще в большей степени — через 12 месяцев лечения ($p < 0,001$). При оценке выраженности уменьшения оцениваемых параметров (число болезненных и припухших суставов, СРБ) мы получили очень высокий процент улучшения уже через 6 месяцев — от 60% до 71%; через 12 месяцев лечения лефлуномидом выраженность положительного влияния на параметры суставного синдрома возросла и составила от 64% до 96% улучшения по сравнению с исходным уровнем.

Следует отметить стабильность эффекта лефлуномида. В нашем

исследовании в течение трех лет эффективность препарата не уменьшалась (табл. 2) [31], что согласуется с данными 5-летнего наблюдения зарубежных исследователей [32].

Таким образом, лефлуномид является активным БПВП, расширяющим возможности клинициста в лечении РА. По данным зарубежных и отечественных авторов лефлуномид:

- 1) подавляет как клинические, так и лабораторные параметры активности у больных РА;
- 2) противовоспалительное действие лефлуномида развивается уже через 4 недели от начала терапии;
- 3) лефлуномид подавляет прогрессирование деструкции в мелких суставах кистей и стоп [33];
- 4) лефлуномид эффективен на ранних и развернутых стадиях РА;
- 5) лефлуномид обладает стабильным эффектом в течение 3–5 лет;
- 6) лефлуномид хорошо переносится при лечении больных РА.

Среди больных РА имеются больные, не адекватно отвечающие на один или два БПВП. В этих случаях по современным рекомендациям врач должен ставить вопрос о назначении ГИБП. Сложность ситуации определяется при отсутствии эффекта или при непереносимости МТ. Данные национальных регистров [34–38] и страховой базы данных США [39, 40] свидетельствуют, что около 30% больных РА не могут принимать метотрексат (рис. 1). Среди них больные с непереносимостью МТ или с наличием противопоказаний к его назначению: болезни печени, рецидивирующий *Herpes zoster*, употребление алкоголя, что повышает риск гепатотоксичности. В США не рекомендуется назначение МТ при клинически значимом ревматоидном пневмоните или интестинальной болезни легких. При проведении рандомизированных контролируемых исследований доля пациентов, не получающих МТ по различным причинам, колеблется от 10% до 36% [41–47].

В этой связи встает вопрос о возможности проведения терапии ГИБП в комбинации с лефлуномидом. Такая комбинация имеет теоретическое обоснование, так как лефлуномид в основном действует на Т-клетки — ключевые клетки, которые передают сигнал на макрофаги, что сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов, и на фибробласты, продуцирующие медиаторы работы хондроцитов [48, 49]. Показано, что добавление

активного метаболита лефлуномида A771726 к культуре клеток синовиальных макрофагов приводит к снижению экспрессии ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 (рис. 2) [50].

Лефлуномид в комбинации с инфликсимабом. Рандомизированных контролируемых исследований комбинации лефлуномида и инфликсимаба до настоящего времени не проводилось. В ретроспективных исследованиях комбинация лефлуномида и инфликсимаба показала некоторое клиническое превосходство перед монотерапией, а побочные эффекты соответствовали известному для каждого из этих препаратов профилю переносимости [51, 52]. В наблюдательном исследовании терапии инфликсимабом в сравнении с монотерапией лефлуномидом или их комбинации у 260 больных не было замечено различий в эффективности, переносимости или продолжительности лечения [53]. Есть данные, что при комбинации лефлуномида с инфликсимабом число ответивших по критериям ACR20 достигает 100% [54].

В открытых проспективных исследованиях комбинация лефлуномида и инфликсимаба ассоциировалась с большим числом побочных эффектов, но данных за синергизм развития симптомов непереносимости не было получено [51, 55–57]. Сыпь была наиболее частым побочным эффектом в одном из них [54], чего не наблюдалось другими авторами [56, 57]. Такое расхождение данных может быть связано с тем, что в первом исследовании инфликсимаб добавлялся к 2-недельному лечению лефлуномидом, а в остальных пациенты получали лефлуномид в течение 16 недель до начала комбинированной терапии, так что пациенты с гиперчувствительностью к лефлуномиду не вошли в группу комбинированной терапии. Все 3 открытых исследования свидетельствуют о прекрасной клинической активности такой комбинации у большинства больных. Так, в исследовании С. Antoni и соавт. [55] ($n = 72$) ответивших по критериям ACR20 было 47,1% через 30 недель лечения, а число ответивших по критериям ACR50 достигло 21,4% (рис. 3). Частота побочных эффектов и их спектр при назначении комбинации инфликсимаба с лефлуномидом или инфликсимаба с другими БПВП по данным Голландского регистра больных [58], получающих биологические агенты, представлены в табл. 3.

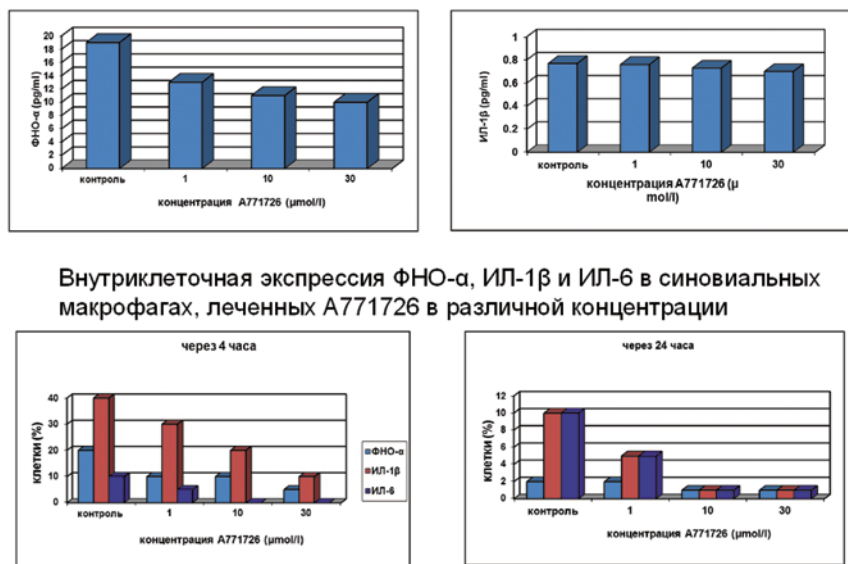


Рис. 2. Концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β в культуре макрофагов через 24 часа после инкубации клеток с A771726 в различной концентрации

Таблица 3

Переносимость комбинации лефлуномида и Ремикейда по данным Голландского регистра больных, получающих биологические агенты [58]

Симптомы непереносимости	Ремикейд + лефлуномид	Ремикейд + другие БПВП
Слабые побочные реакции, %		
Инфекции	35,1	31,4
Аллергические реакции	29,8	24,8
Кожные реакции	21,1	11,4
Неврологические	–	4,8
Легочные	–	1,9
Всего	86	74,3
Выраженные побочные реакции, %		
Инфекция	1,8	8,6
Инфаркт миокарда	3,5	1,0
Аутоиммунные синдромы	3,5	2,0
Малигнизация	–	1,0
Другие	3,6	13,3
Всего	12,3	13,3

Более частым симптомом непереносимости комбинации лефлуномида и инфликсимаба также была кожная сыпь, частота других нежелательных симптомов была сходной в обеих группах. По данным Голландского регистра больных, получающих ГИБП:

- комбинация лефлуномида и Ремикейда так же эффективна и безопасна, как и комбинация МТ и Ремикейда;
- индукция антинуклеарного фактора (АНФ) при лечении Ремикейдом не зависит от БПВП;
- наличие АНФ не оказывает влияния на эффективность или переносимость комбинации Ремикейда и различных БПВП, комбинация лефлу-

номида и инфликсимаба не отличается по эффективности от комбинации инфликсимаба с другими БПВП.

Учитывая различия в данных ретроспективных и проспективных исследований, международный совет экспертов рекомендовал проведение рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности и переносимости комбинации лефлуномида и инфликсимаба.

Лефлуномид в комбинации с другими биологическими агентами. Открытые исследования показали эффективность и безопасность комбинации лефлуномида и адалимумаба [59, 60]. В первом исследовании пациенты с активным РА

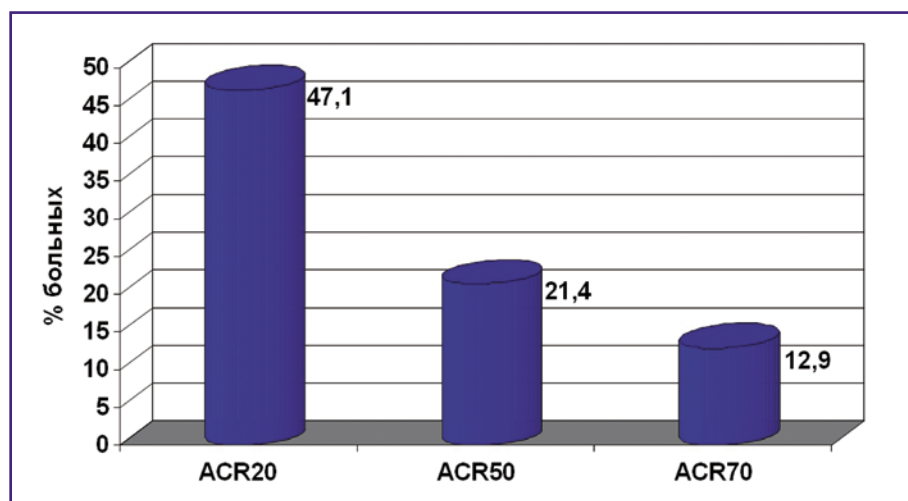


Рис. 3. Комбинация лефлуномида и инфликсимаба (ITT, n = 70)

Таблица 4

Оценка риска использования комбинированной терапии при РА [69]

Счет DAS28	Рентгенологическое прогрессирование	
	Нет	Есть
Низкий (< 3,2)	Низкий риск Монотерапия БПВП	Высокий риск Лефлуномид + биологические агенты
Умеренный (3,2–5,1)	Низкий риск Монотерапия БПВП	Высокий риск Лефлуномид + биологические агенты
Высокий (> 5,1)	Высокий риск Лефлуномид + биологические агенты	Высокий риск Лефлуномид + биологические агенты

были рандомизированы на две группы: терапия адалимумабом + плацебо или терапия адалимумабом в комбинации с ранее назначенными БПВП. Группа больных, в которой адалимумаб добавлялся к БПВП, продемонстрировала достоверно большее клиническое улучшение, чем группа с монотерапией адалимумабом и плацебо. Комбинация лефлуномида и адалимумаба была столь же эффективна, как и комбинация метотрексата и адалимумаба, число больных, достигших 50% улучшения по критериям ACR, достоверно не отличалось [59]. Всего во втором исследовании эффективности и переносимости адалимумаба в комбинации с различными БПВП [60] (n = 318) 88 больных получали лефлуномид. Группа больных, в которой адалимумаб добавлялся к БПВП, продемонстрировала достоверно большее клиническое улучшение, чем группа с монотерапией адалимумабом и плацебо. К сожалению, авторы не дают данных по эффективности и переносимости каждой из комбинаций адалимумаба и БПВП, хотя и не указывают на какие-либо особенности какой-либо комбинации.

Комбинация лефлуномида и этанерцепта была оценена в открытом исследовании, в котором пациенты

до начала комбинированной терапии получали лефлуномид ≥ 16 недель. Эта комбинация была эффективной: 8 из 11 больных к концу 24-недельного лечения ответили по критериям ACR20. При этом было зарегистрировано 2 серьезных побочных эффекта и 1 смерть (оцененные как не имеющие связи с препаратами) [60].

По данным Германского регистра RABBIT [61], полученным при анализе безопасности комбинации метотрексата или лефлуномида с разными блокаторами ФНО- α (всего 1769 больных), при лечении в сочетании с этанерцептом, адалимумабом или с инфликсимабом частота отмен составила соответственно 46%, 51% и 61,5%, а при комбинации лефлуномида с этими же препаратами — соответственно 53%, 63% и 67% ($p > 0,05$).

Уже в ходе открытых продолжений исследований с применением ритуксимаба на протяжении до 6 лет было установлено сохранение его эффекта в длительные сроки [62], а также возможность без потери эффекта и при хорошей переносимости использовать совместно с ритуксимабом другие БПВП (помимо метотрексата), в частности лефлуномид [63]. Имеются сообщения об использовании комбинации

лефлуномида и ритуксимаба в реальной клинической практике. В одном из них [64] ритуксимаб присоединялся к неэффективной терапии лефлуномидом у 15 больных с высокой активностью РА, через 6 месяцев хороший и умеренный эффект по критериям EULAR развился у 80% больных, а также отмечено длительное сохранение эффекта одного курса ритуксимаба — в среднем 46 недель. За период наблюдения отмечено развитие 12 банальных инфекций и 1 серьезной кишечной инфекции. По данным J. Hensen и соавт. [65] развитие хорошего и удовлетворительного эффекта по критериям EULAR отмечено у 7 из 10 больных, получавших лефлуномид и ритуксимаб, в 2 случаях была отмена терапии из-за непереносимости, а у 5 больных эффект после 1 курса ритуксимаба сохранялся 6–30 месяцев.

По данным Российского регистра больных, получающих ритуксимаб (АРБИТР) [66], из 802 больных 44 пациента с высокой активностью РА (средний DAS28 6,2) получали ритуксимаб в комбинации с лефлуномидом. Развитие клинически значимого снижения DAS28 (на 1,6 балла) отмечено через 8 недель, а через 24 недели DAS28 = 3,8 балла. При сравнении групп больных, получавших ритуксимаб в комбинации с метотрексатом или лефлуномидом, было получено: соответственно достижение низкой активности РА у 10,8% и 18,2% больных ($p = 0,09$), развитие ремиссии у 11,7% и 13,6% больных. Нежелательные реакции развивались с равной частотой: у 25,7% больных, получавших ритуксимаб и метотрексат, и у 21,7% больных, получавших ритуксимаб и лефлуномид.

Таким образом, в реальной клинической практике комбинация ритуксимаба и лефлуномида по эффективности и переносимости сопоставима с эффективностью и переносимостью комбинации ритуксимаба и метотрексата.

Комбинацию тоцилизумаба и лефлуномида можно оценить по результатам исследования TOWARD [67]. Метотрексат + плацебо получали 224 пациента, метотрексат + тоцилизумаб — 456, лефлуномид + плацебо — 50 и лефлуномид + тоцилизумаб — 78 пациентов. Эффект терапии по критериям ACR20 был примерно одинаков и составил в группе метотрексата 25% и 59%, а в группе лефлуномида — 18% и 65%. Переносимость терапии не менялась от вида БПВП.

В наблюдательном 6-месячном исследовании была сравнена эффективность и переносимость комбинации тоцилизумаба либо с МТ ($n = 62$), либо с лефлуномидом ($n = 29$) в лечении больных с активным РА, не ответивших на один или более БПВП и/или ГИБП [68]. Оценивались уменьшение активности РА, изменение функции больных, переносимость и профиль НЛР. К началу лечения группы были сопоставимы по основным клиническим и лабораторным параметрам, количеству ранее используемых БПВП и ГИБП. Через 6 месяцев достоверных различий в изменении активности РА и функции больных между группами не было. Серьезные НЛР были зарегистрированы у 11% и 10% больных, получавших комбинацию тоцилизумаба с МТ или лефлуномидом соответственно. Таким образом, лефлуномид по эффективности и переносимости может быть альтернативой МТ в комбинации с тоцилизумабом.

В совещании 18 экспертов [69] было высказано мнение об эффективности и переносимости комбинации лефлуномида и биологических агентов. Эксперты обсудили возможные ситуации для назначения комбинации лефлуномида и биологических агентов:

- при раннем тяжелом РА (5 из 18 экспертов);
- при быстром прогрессировании РА (14 из 18);
- при плохом прогнозе (4 из 18);
- при отсутствии ответа на БПВП (все 18);
- при отсутствии ответа на биологические агенты (11 из 18);
- при множественной непереносимости БПВП (14 из 18).

Оценка риска использования комбинированной терапии при РА, по мнению экспертов, представлена в табл. 4.

Таким образом, проведенные исследования, касающиеся комбинированной терапии лефлуномидом и биологическими агентами, позволяют сделать следующие выводы:

1. Комбинированная терапия лефлуномидом, инфликсимабом и другими биологическими агентами эффективна, хорошо переносится и может быть рекомендована пациентам, не отвечающим на монотерапию БПВП, или при быстром прогрессировании костной деструкции.
2. Мониторинг комбинированной терапии должен быть тщательным, так как возможно увеличение частоты побочных реакций.
3. При использовании комбинации лефлуномида и ингибиторов ФНО следует:

- не использовать насыщающую (100 мг/сутки в течение 3 дней) дозу лефлуномида;
- не назначать лефлуномид и ингибитор ФНО одновременно;
- при низком риске развития побочных эффектов лефлуномид используют в дозе 20 мг/сутки;
- при риске развития побочных эффектов или при назначении лефлуномида на фоне терапии ингибиторами ФНО лечение следует начинать с дозы 10 мг/сутки с последующим увеличением дозы (в течение 2–3 месцев) до 20 мг/сутки.

Для уточнения места лефлуномида в комбинированной терапии РА необходимы дополнительные контролируемые исследования, поскольку это может улучшить прогноз у больных с неблагоприятным течением РА.

Лефлуномид с успехом используется в лечении и других ревматических заболеваний: 1) псориатического артрита, эффект в отношении кожного псориатического артрита показан в открытых исследованиях [70–73] и в РКИ [74]; 2) ювенильного ревматоидного артрита [75, 76]; 3) при АНЦА-ассоциированных васкулитах [77]. Появились единичные пилотные испытания лефлуномида при системной красной волчанке, показавшие его эффективность [78, 79], в том числе при люпус-нефрите [80]. В открытых исследованиях была показана эффективность лефлуномида при болезни Крона [81, 82]. Лефлуномид оказался эффективным препаратом при ревматической полимиалгии: полный или частичный эффект развивался у большинства больных, при этом удавалось уменьшить дозу ГК [83, 84]. Есть данные об эффективности лефлуномида при миастении гравис [85].

Особый интерес представляют данные о позитивном действии лефлуномида в отношении цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. Известно, что ЦМВ инфекция является частой причиной смерти реципиентов при трансплантации органов, нередким инфекционным осложнением при массивной иммуносупрессивной терапии ревматических, онкологических заболеваний. В литературе появились данные об эффективности (противовирусной активности *in vitro* и *in vivo*) лефлуномида в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными препаратами в отношении ЦМВ инфекции [86–88]. Обсуждается даже возможность профилактики ЦМВ инфекции назначением лефлуномида [89]

Таким образом, лефлуномид (Арава), созданный специально для лечения РА, способен оказывать эффект при различных ревматических и не ревматических состояниях. ■

Литература

1. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1580–1588.
2. Smolen J. S., Aletaha D., Bijlsma J. W. J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 631–637.
3. Nielen M. M., van Schaardenburg D., Reesink H. W. et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurement in blood donors // *Arthr Rheum.* 2004; V. 50: 380–386.
4. Smolen J., Landewe R., Breedveld F. C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: EULAR 2013 update // *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 3, 492–509.
5. Singh J. A., Saag K. G., Bridges J. R. S. L. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.* 2016; 68: 1–25.
6. Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Карамеев Д. Е. и соавт. Проект Российских рекомендаций по лечению ревматоидного артрита // *Научно-практич. ревматология.* 2014, т. 52, № 5: 477–494.
7. Allaart C. F., Goekoop-Ruiterman Y. P. M., Vries-Bouwstra J. K. et al. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study // *Clin Exp Rheum.* 2006; 24 (Suppl 43): S77–S82.
8. Boers M. COBRA combination therapy in daily practice — getting back to the future // *Rheumatol.* 2008; 7: 1–2.
9. Van Vollenhoven R. F., Geborek P., Forslind K. et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial // *Lancet.* 2012; 379: 1712–1720.
10. De Jong P. H., Hazes J. M., Barandregt P. J. et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial // *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 72–78.
11. Moreland L. W., O'Dell J. R., Paulus H. E. et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial // *Arthr Rheum.* 2012; 64: 2824–2835.

12. *Lerjalo-Repo M., Kautainen H., Laasonen L.* et al. Infliximab for 6 months added of combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-Raco Study) // *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 851–857.
13. *Odell J. R., Mikus T. R., Taylor T. H.* et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate failure // *N Engl J Med.* 2013; 369: 307–318.
14. *Gaujoux-Viala C., Nam J. L., Ramiro S.* et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying drugs, glucocorticoids and tofacitinib — a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 510–515.
15. *Klarenbeek N. B., Gulten-Yukel M., van der Kooij S. M.* et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the —year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study // *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1039–1046.
16. *De Jong P. H. P. D., Hazes J. M., Luime J. J.* et al. Randomised comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy // *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (Suppl 3): 113.
17. *Donahue K., Gartlehner G., Jonas D. E.* et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis // *Ann Int Med.* 2008; 148: 124–134.
18. *Osiri M., Shea B., Robinson V.* et al. Leflunomide for the treating rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD002047. [PMID: 12535423].
19. *Scott D. I., Smolen J., Kalden J. R.* et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine // *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 913–923.
20. *Smolen J. S., Kalden J. R., Scott D. L.* et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. European Leflunomide Study Group // *Lancet.* 1999; 353: 259–266.
21. *Golicki D., Newada M., Lis J.* et al. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012; 122: 22–32.
22. *Conway R., Low C., Coughlan R. J., O'Donnell M. J., Carey J. J.* Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials // *J Rheumatol.* 2016; 43: 855–860.
23. *Scott D. I., Smolen J., Kalden J. R.* et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine // *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 913–923.
24. *Emery P., Breedveld F. C., Lemmel E. M., Kaltwasser J. P., Dawes P. T., Gomer B.* et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39: 655–665.
25. *Strand V., Cohen S., Schiff M.* et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate // *Arch Inter Med.* 1999; 159: 2542–2550.
26. *Чичасова Н. В., Чижова К. А., Иголкина Е. В.* и соавт. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита (Арава (лефлунонимид): опыт многомесячного применения // *PMЖ.* 2004; т. 12, № 2: 124–128.
27. *Scott D. L., Schattenkirchner M., Smolen J. S.* et al. Efficacy of leflunomide vs placebo vs sulfasalazine in rheumatoid arthritis: effect of disease duration // *Arthritis Rheum.* 1998; 41, S155 Abstract.
28. *Балабанова Р. М., Олюнин Ю. А.* Монотерапия лефлунонимидом у больных ранним ревматоидным артритом (результаты российского национального исследования Арава моно) // *Научно-практическая ревматология.* 2012; 52 (3): 13–18.
29. *Cohen S., Weaver A., Schiff M., Strand V.* Two-year treatment of active RA with leflunomide compared with placebo or methotrexate // *Arthr Rheum.* 1999; 159: 2542–2550.
30. *Чичасова Н. В., Бродяцкая К. А., Иголкина Е. В., Имамединова Г. Р., Насонов Е. Л.* Опыт длительного применения лефлунонимид (препарат Арава) у больных активным ревматоидным артритом // *PMЖ.* 2005; т. 13, № 8: 518–524.
31. *Чичасова Н. В., Чижова К. А., Иголкина Е. В.* и соавт. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита — АРАВА (лефлунонимид): опыт многомесячного применения // *PMЖ.* 2004; 12 (2): 124–128.
32. *Kalden J. R., Schattenkirchen M., Sorensen H.* et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up // *Arthr Rheum.* 2003; 48: 1513–1520.
33. *Sharp J. T., Strand V., Leung H., Hurley F., Loew-Friedrich I.* Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group // *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 495–505.
34. *Soliman M. M., Ashcroft D. M., Watson K. D.* et al. Impact of concomitant use of DMARD's on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologic Register // *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 583–589.
35. *Listing J., Strangfeld A., Rau R.* et al. Clinical and functional remission: even though biological are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low—results from RABBIT, the German biologics register // *Arthr Res Ther.* 2006; 8: R66.
36. *Asking J., Forel C. M., Brandt L.* et al. Time-dependent increase in risk hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists // *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1339–1344.
37. *Mariette X., Gottenberg J. E., Ravaud P.* et al. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from French registries // *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 222–229.
38. *Lee S. J., Chang H., Yazki Y.* et al. Utilization trends of tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in a United States observational cohort study // *J Rheumatol.* 2009; 36: 1611–1617.
39. *Yazici Y., Shi N., John A.* Utilization of biological agents in rheumatoid arthritis in the United States: analysis of prescribing patterns in 16752 newly diagnosed patients and patients new to biologic therapy // *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008; 66: 77–85.
40. *Engel-Nitz N. M., Ogale S., Kulakodlu M.* Use of anti-tumor necrosis factor monotherapy and adherence with non-biologic disease-modifying drugs in combination with anti-tumor necrosis factor therapy among rheumatoid arthritis patients in a real-world setting // *Arthr Rheum.* 2012; 64: S165.
41. *Aletaha D., Stamm T., Karpal T.* et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study // *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 944–951.
42. *De La Mata J., Blanco F. J., Gomez-Reino J. J.* et al. Survival analysis to disease-modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients // *Ann Rheum Dis.* 1995; 54: 881–885.
43. *Grove M. L., Hassell A. B., Hay E. M.* et al. Adverse reaction to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice // *Q J Med.* 2001; 94: 309–319.
44. *Papadopoulos N. G., Almanos Y., Papadopoulos I. A.* et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a long-term observational study // *J Rheumatol.* 2002; 29: 261–266.
45. *Galando-Rodriguez G., Vina-Zubieta J. A., Russell A. S.* et al. Disappointing long-term results with disease modifying antirheumatic drugs: a practice based study // *J Rheumatol.* 1999; 26: 2337–2343.
46. *Morand E. F., McCloud P. I., Littlejohn G. O.* et al. Life table analysis of 879 treatment episodes with slow acting antirheumatic drugs in community rheumatology practice // *J Rheumatol.* 1992; 19: 704–708.
47. *Fitzpatrick J. D., Goudie C. T., Badcock A.* et al. How well do patients with rheumatoid arthritis tolerate methotrexate? A retrospective review of discontinuation data from large UK cohort.



Препарат первого выбора
базисной терапии
ревматоидного
и псориатического
артрита*



RU_LEF_141102

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРАВА®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ЛЕФЛУНОМИД

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Содержит лефлуномид 10 мг, 20 мг или 100 мг и вспомогательные вещества. Активное вещество: Лефлуномид. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство. Код АТХ: L04AA13. Регистрационный номер: П N013884/01 – 210312. **Показания к применению:** как базисное средство для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов. Активная форма псориатического артрита. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к лефлуномиду или любому другому вспомогательному веществу. Нарушения функции печени. Тяжелый иммунодефицит. Серьезные нарушения костномозгового кроветворения или выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин. Тяжелые неконтролируемые инфекции. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность. Выраженная гипопроотеинемия. Беременность, детородный возраст у женщин. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом. Период кормления грудью. Мужчины, собирающиеся зачать ребенка. Во время лечения необходимо использовать надежные способы контрацепции. Возраст пациентов менее 18 лет. С осторожностью: пациенты с интерстициальными заболеваниями легких. Пациенты с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нарушениями костномозгового кроветворения в анамнезе, недавно получавшие или получающие одновременно лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием. Возраст более 60 лет, одновременный прием нейротоксических препаратов и сахарный диабет. Почечная недостаточность легкой степени. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение ревматоидного артрита: обычно однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. Возможно исключение применения нагрузочной дозы, а также снижение поддерживающей дозы до 10 мг. Лечение псориатического артрита: однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. **Побочные действия** (см. полную инструкцию по применению. Указаны часто встречающиеся): повышение артериального давления, диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки рта, боли в животе, слабое повышение КФК, снижение массы тела, головная боль, головокружение, парестезия, усиленное выпадение волос, экзема, зуд, охлость кожных покровов, легкое аллергическое реакции, лейкопения, повышение печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, анемия. **Передозировка:** Рекомендуется прием колестирамина, активированного угля. Гемодиализ не эффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Усиление побочных явлений в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксических или гематотоксических и иммуносупрессивных препаратов. **Особые указания** (см. Полную инструкцию по применению). Только после тщательного медицинского обследования. Перед началом лечения помнить о возможности увеличения числа побочных явлений у пациентов, ранее получавших базисную терапию препаратами с гепато- и гематотоксическими действиями. **Форма выпуска:** таблетки 10 мг, 20 мг в полистироловом флаконе с навинчивающейся крышкой. Таблетки 100 мг по 3 таблетки в блистере из ламинированной алюминиевой фольги в картонной упаковке. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Singh J.A, et al. Arthritis Care & Research, 2012. Vol. 64, No. 5: p. 625-639
Gossec L, et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1-4-12



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
www.sanofi.ru

реклама

- EULAR Annual Meeting, 69 June 2012, Berlin, Germany, 2012.
48. Elkaym O., Yaron I., Shirazi I., Judovitch R., Capsi D., Yaron M. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1 beta, tumor necrosis factor alpha, nitric oxide, and metalloproteinase -3 production in activated human synovial tissue cultures // *Ann Rheum Dis.* 2003; V.62: 440–443.
49. Cuoto M., Sulli A., Ghiorzo P. et al. Anti-inflammatory effects of leflunomide on cultured synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 297–302.
50. Cutolo M., Sulli A., Ghiorzo C. et al. Anti-inflammatory effects of leflunomide on cultured synovial macrophages from patient with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 297–302.
51. Bingham S.J., Buch M.H., Kerr M.A. et al. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide // *Arthr. Rheum.* 2004; 50: 4072–4073
52. Kalden J.R., Antoni C., Alvaro-Gracia J.M. et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheum.* 2005, 32: 1620–1631.
53. Finckh A., Dehler S., Gabay C. Effectiveness of leflunomide as co-therapy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. A population based study // *Ann. Rheum. Dis.* 2008, V. 69: 136–141.
54. Antanassioni C. Efficacy and safety of combination leflunomide and infliximab in patients with refractory rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* 2005, 51, Suppl.: S. 76–77.
55. Kiely P.D., Johnson L.M. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study // *Rheum. (Oxf.)*, 2002, 41: 631–637.
56. Antoni C., Manger B. Treatment of rheumatoid arthritis with TNF alpha-antagonist // *Z. Rheum.* 2003, 62: 235–239.
57. Flendrie M., Creemers M.C., Welsing P.M., van Real P.L. The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal observation study // *Rheum. Oxford.* 2005, 44: 472–478.
58. Van Riel P. Insights from Dutch DMARD and biological registries. In: *Rheumatoid arthritis: optimizing management trough education.* Abstr. Book, 17–18 March 2007, Vienna, Austria, p. 16–17.
59. Mariette X., Bijlsma J.W.J., Herold M. et al. Efficacy evaluation of Adalimumab (Humira) in combination with single and multiple disease modifying antirheumatic drugs in the REACT trial. Pres. at The Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2004 // *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64 (Suppl. 3): 424, SAT0048.
60. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) // *J. Rheum.* 2003, 30: 2563–2571.
61. Strangfeld A., Hierse F., Kekow J., von Hinueber U., Tony H.P., Dockhorn R., Listing J., Zink A. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide // *Ann Rheum. Dis.* 2009; 68: 1856–1862.
62. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham III C.O. et al. Long-term safety of rituximab: 6-year follow-up of the RA clinical trial and re-treatment population // *Arthr. Rheum.* 2008; 58 (suppl. 9): s300.
63. Vital E.M., Dass S., Rawstron A.C. et al. Combination rituximab and leflunomide produces lasting responses in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (suppl II): 90.
64. Vital E., Dass S., Rawstron A., Emery P. Combination rituximab and leflunomide produces lasting responses in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67 (suppl. II): 90.
65. Henes J., Schedel J., Kanz L. et al. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis // *Rheum. Int.* 2010, 30: 709–712.
66. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигудин Я.А. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР) // *Научно-практическая ревматология.* 2011, № 1, 16–20.
67. Genovese M., McKay J., Nasonov E. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduced disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs // *Arthr. Rheum.* 2008, 58: 2968–2980.
68. Narváez J., Díaz-Torné C., Magallanes B. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis // *PLoS ONE.* 2015; 10: e0123392.
69. Smolen J.S. Practical management of rheumatoid arthritis patients treated with leflunomide. An international expert panel meeting // *J. Rheum.* 2004; Suppl. 71: 1–12.
70. Liang G.C., Barr W.G. Leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis // *J Clin Rheum.* 2001; 7: 366–370.
71. Reich K., Hummel K.M., Beckmann I. et al. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with leflunomide // *Br J Dermat.* 2002, 146: 335–336.
72. Tlaculo-Parra J.A., Guevara-Gutierrez E., Rodriguez-Catellanos M.A. et al. Leflunomide in the treatment of psoriasis: results of a Phase II open trial // *Br J Dermat.* 2004; 150: 970–976.
73. Assiri, Thavanewaran A.A., Kalman-Lamb G. et al. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis // *Clin Exp Rheum.* 2014; 32: 728–731.
74. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D. et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial // *Arthr Rheum.* 2004; 50: 1939–1950.
75. Martini G., Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis and future treatment option // *Expert Jpn Pharmacother.* 2006; 7: 387–399.
76. Алексеева Е.И., Лутвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди, 2007. С. 246–249.
77. Metzler C., Fink C., Lampracht P. et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener’s granulomatosis // *Rheum.* 2004; 433: 315–320.
78. Remer C.F., Weisman M.H., Wallace D.I. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus: a pilot observation study // *Lupus.* 2001; 10: 480–483.
79. Tam L.-S., Li E.K., Wong C.-K. et al. Double-blind, randomized, controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2004; 13: 601–604.
80. Cao H., Rao Y., Liu L. et al. The Efficacy and Safety of Leflunomide for the Treatment of Lupus Nephritis in Chinese Patients: Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS ONE.* 2015; 10: e0144548.
81. Prajapati D.N., Knoch J.F., Emmons J. et al. Leflunomide treatment of Crohn’s disease patients intolerant to standard immunomodulator therapy // *J Clin Gastroent.* 2003, 3: 125–128.
82. Holtmann M.H., Gerts A.L., Weinman A. et al. Treatment of Crohn’s disease with leflunomide as second-line immunosuppression: a phase I open-label trial on efficacy, tolerability and safety // *Dig Di Sci.* 2008; 53: 10.
83. Adizie T., Christidis D., Dharmapaliah C. et al. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series // *Int J Clin Pract.* 2012; 66: 906–909.
84. Diamantopoulos A.P., Hetland H., Myklebust G. Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series // *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 120638.
85. Chen P., Feng H., Deng J. et al. Leflunomide treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis: an open-label pilot study // *J Neurol.* 2016; 263: 83–88.
86. Mori N., Vanichanan J., Tverdek F. et al. Use of Leflunomide in the Treatment of Recalcitrant CMV Infection in Immunocompromised Patients // *Biol blood marrow Transpl.* 2014; 20, Suppl: S242-S242.
87. Chacko B., John G.T. Leflunomide for cytomegalovirus: bench to bedside // *Transl Infect Dis.* 2012; 14: 1111–1120.
88. Orden A.O., Chuluyan J.C., Colombini A.C., Barbera R.F. Leflunomide use in a cytomegalovirus infection of a patient with dermatomyositis // *Rheumatol Int.* 2012; 32: 273–275.
89. Lu C.H., Tsai J.H., Wu M.Z. et al. Can leflunomide play a role in cytomegalovirus disease prophylaxis besides its antirheumatic effects? // *Antivir Ther (London).* 2015; 20: 93–96.

Случай рефрактерного течения и нежелательных явлений терапии ревматоидного артрита: описание клинического наблюдения

Е. А. Трофимов, кандидат медицинских наук
А. С. Трофимова¹

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Представлен случай ревматоидного артрита (РА) высокой степени активности, рефрактерного к проводимому лечению, а также развитие токсического поражения печени в виде лекарственного гепатита. Авторы обсуждают проблемы преодоления неэффективности лечения, развития осложнений и выбор оптимальных схем терапии РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, неэффективность, нежелательные явления, тофацитиниб, урсодезоксихолевая кислота, токсический гепатит.

Abstract. A case of rheumatoid arthritis (RA), with high extent of activity, refractory to therapy, and the development of toxic liver injury in drug-induced hepatitis was presented. The authors discuss the problem of overcoming the ineffectiveness of treatment, development of complications and selection of optimal therapy of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, basic anti-inflammatory preparations, inefficiency, adverse events, tofacitinib, ursodesoxycholic acid, toxic hepatitis.

Выбор тактики лечения больных с ревматоидным артритом (РА) на сегодняшний день связан с концепцией «Лечение до достижения цели», что обуславливает как можно более раннюю и достаточно агрессивную терапию [1].

Известно, что для лечения РА используется широкий спектр препаратов, обладающих противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью [2, 3]. Однако, несмотря на рациональное применение синтетических лекарственных средств (базовых противовоспалительных препаратов, БПВП), позволившее существенно улучшить прогноз и отсрочить развитие инвалидности, более чем у половины пациентов с РА не удается надежно контролировать прогрессирование заболевания.

При отсутствии эффекта от традиционной терапии с применением

БПВП и сохранении высокой активности иммуновоспалительного процесса больным РА назначаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [4]. Перечень ГИБП постоянно расширяется, однако наиболее изученными и чаще всего используемыми в клинической практике остаются ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) — основного цитокина, определяющего развитие иммуновоспалительного процесса и костных деструкций при РА, а также анти-В-клеточные моноклональные антитела против антигена CD20, находящегося на поверхности зрелых В-лимфоцитов (ритуксимаб). К препаратам, блокирующим стимуляцию Th1-лимфоцитов путем связывания молекул CD80/86, находящихся на поверхности антигенпрезентирующих клеток, которые взаимодействуют с рецепторами CD28 Т-лимфоцитов, относится абатацепт. Также применяется гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 — тоцилизумаб [4, 9, 11].

Несмотря на высокую клиническую эффективность ГИБП у пациентов с тяжелым РА, опыт длительного применения этих препаратов в реальной клинической практике свидетельствует, что 30% пациентов рефрактерны к этой терапии [9].

Следует подчеркнуть, что и синтетические БПВП, и ГИБП в равной степени способны токсически воздействовать на различные системы организма, включая сердечно-сосудистую, гепатобилиарную, вызывая развитие тяжелых состояний, что является существенным ограничением для применения данного вида терапии [1, 4].

Больная С., 59 лет, с апреля 2010 г. наблюдается в ревматологическом отделении клиники СЗГМУ им. И. И. Мечникова. На основании критериев ACR (1987 г.) верифицирован РА высокой степени активности (DAS28 = 5,8). Показатели функции печени на тот момент находились в пределах нормальных значений. Проведена пульс-терапия высокими дозами глюкокортикоидов и цитостатиков с улучшением, базисная терапия

¹ Контактная информация:
bukatsel_anna@mail.ru

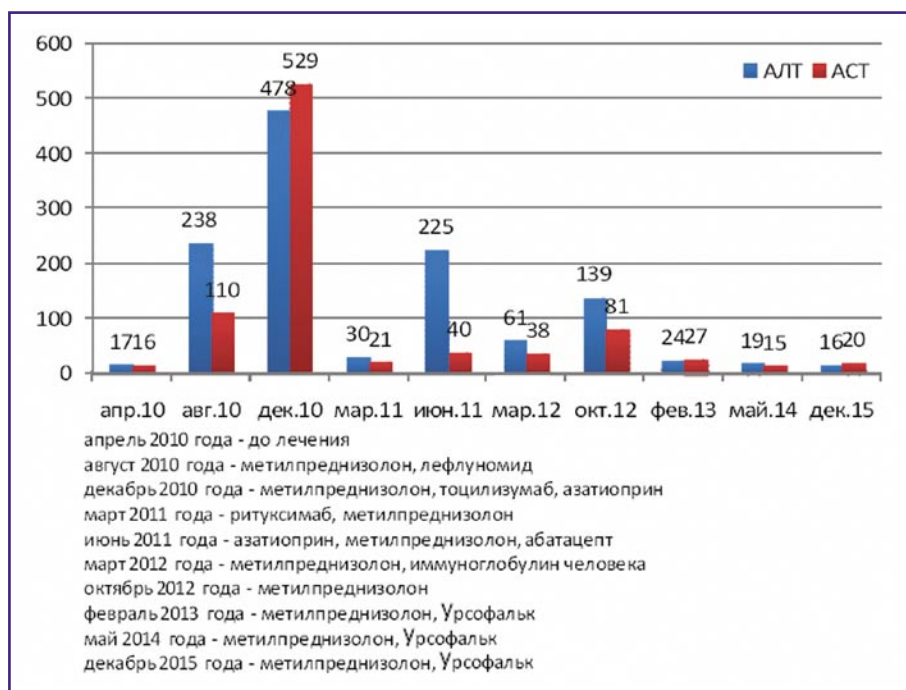


Рис. Больная С. Динамика уровня АЛТ, АСТ на фоне терапии РА. Нормализация уровня печеночных ферментов отмечается при применении препарата УДХК

лефлуномидом 20 мг в сутки совместно с глюкокортикоидами (метилпреднизолон 12 мг в сутки). От приема метотрексата решено воздержаться в связи с имеющимся участком фиброателектаза S5 правого легкого и участков локального пневмофиброза обоих легких.

В августе 2010 г. активность РА высокая (DAS28 = 6,4), впервые отмечается повышение уровня печеночных ферментов до 7–8 норм, прием лефлуномида отменен.

С ноября 2010 г. начата ГИБП — препаратом выбора стал тоцилизумаб (моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6). После первых трех инфузий лабораторная активность заболевания остается высокой. Параллельно проводилась пульс-терапия, плазмаферез без эффекта, а также начата базисная терапия азатиоприном 100 мг в сутки. В декабре 2010 г. уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) составлял 12 норм, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 17 норм, в связи с чем азатиоприн отменен.

В связи со стойкой высокой активностью РА, отсутствием эффекта от неоднократной комбинированной пульс-терапии, инфузий тоцилизумаба, непереносимости базисной терапии лефлуномидом, метотрексатом, в марте 2011 г. начата анти-В-клеточная терапия ритуксимабом. Первые 2 инфузии препарата

по 500 мг выполнены без осложнений. После лечения значительного улучшения больная не отмечала, сохранялись боли в суставах, синовиты, длительная утренняя скованность, субфебрильная лихорадка.

В июле 2011 г. активность РА сохраняется высокая (DAS28 = 6,19) и принято решение о переводе больной на биологическую терапию модуляторами Т-клеточной костимуляции — препарат абатацепт. Первое введение без осложнений, показатели функции печени находились на высоком уровне. Пациентке регулярно проводилось обследование на вирусные гепатиты, неоднократно проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, компьютерная томография (КТ) брюшной полости, но размеры и структура печени находились в пределах нормы.

На фоне терапии абатацептом впервые отмечалось улучшение самочувствия и регресс суставного синдрома. В декабре 2011 г. после пятой инфузии абатацепта уровень печеночных ферментов стабильно высокий и дальнейшее лечение данным препаратом прекращено.

В июле 2012 г. начата базисная терапия циклофосфаном внутримышечно в дозе 200 мг 2 раза в неделю, но попытка однократного введения препарата вызвала тошноту, слабость, головокружение, сердцебиение, кардиалгии, боли в животе.

От дальнейшего введения циклофосфана также было решено отказаться. Лабораторное обследование в это время демонстрировало стабильно высокий уровень печеночных ферментов (до 8 норм) при отсутствии повышения уровня билирубина. Для уточнения состояния печени больной проведена эластометрия печени, скintiграфия скелета, печени, селезенки, компьютерная томография брюшной полости, расширенное вирусологическое обследование, но патологии не выявлено. На фоне массивного курса гепатопротекторной терапии добиться значимого снижения уровня биохимических показателей не удалось. В ноябре 2012 г. проведена биопсия печени, по результатам которой обнаружен лобулярный гепатит минимальной степени активности, данных за вирусное поражение не получено. К лечению в это время добавлена урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозировке 1000 мг в сутки. Все изменения биохимических показателей были расценены как проявления лекарственного токсического гепатита. На фоне приема УДХК в феврале 2013 г. наблюдалась практически полная нормализация уровня ферментов. Обсуждался вопрос о назначении биологической терапии блокаторами ФНО-α (инфликсимаб), но больная отказалась от этого лечения.

До июня 2015 г. пациентка наблюдалась амбулаторно с коррекцией дозы метилпреднизолона (максимально до 16 мг в сутки). От приема базисной терапии, а также терапии биологическими препаратами и проведения пульс-терапии решено воздержаться.

Последнее стационарное обследование в декабре 2015 г. Сохраняется умеренная активность РА (DAS28 — 5,1) и нормальный уровень ферментативной активности печени. Значимых изменений и ухудшений со стороны внутренних органов не выявлено. До настоящего времени для лечения РА больная получает метилпреднизолон 8 мг в сутки, НПВП (рис.).

Данный клинический случай демонстрирует яркий пример неэффективности и развития побочного действия препаратов терапии РА при соблюдении концепции «Лечение до достижения цели».

Преодоление неэффективности остается одной из актуальных проблем

клинической ревматологии, в связи с чем разрабатываются лекарственные средства нового поколения для лечения данной патологии [6].

Одним из таких препаратов является тофацитиниб, отличающийся по механизму подавления провоспалительных цитокинов от других ГИБП [5]. Это единственный препарат для перорального приема, блокирующий сигнальные пути цитокинов через систему «янус-киназ» (ЯК, JAK). Сигналирование с помощью ЯК — основной сигнальный путь для многих важных цитокинов и факторов роста, задействованных в РА, в том числе ФНО- α/β и нескольких интерлейкинов.

На сегодняшний день активность РА у больной сохраняется на высоком уровне, что требует поиска решения проблемы дальнейшей тактики ее ведения. В мае 2016 г. после расширенного комплексного обследования планируется начать терапию с применением ингибиторов янус-киназ (тофацитиниб (Яквинус)) согласно рекомендациям Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2013 г. [10]

совместно с поддерживающей дозой препарата УДХК [7, 8]. ■

Литература

1. Smolen J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update // *Ann Rheum Dis*. 2013; 0: 1–18.
2. Мазуров В. И. Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний // *Мед. иммунология*. 2001. Т. 3, № 2. С. 187–193.
3. Мазуров В. И., Лиля А. М., Зоткин Е. Г. Клиническая ревматология. М.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2005. С. 515.
4. Насонов Е. Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / Под ред. академика РАМН Е. Л. Насонова. М.: ООО «ИМА-ПРЕСС», 2013. С. 549.
5. Насонов Е. Л., Денисов Л. Н., Станислав М. Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул // *Научно-практическая ревматология*. 2012. № 2. С. 66–75.
6. Keystone E. C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011 // *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 Suppl 2: i2–45.
7. Федосына Е. А., Маевская М. В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите // *РЖГГК*. 2010. Т. 20. № 3. С. 29–36.
8. Roma M. G., Toledo F. D., Boaglio A. C., Basiglio C. L., Crocenzi F. A., Sánchez Pozzi E. J. Ursodesoxycholic acid in cholestasis: Linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2011. Vol. 121. P. 523–544.
9. Чичасова Н. В. Возможные причины неэффективности генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите и пути ее предотвращения // *Современная ревматология*. 2012. № 2. С. 31–41.
10. Nam J. L., Winthrop K. L., Vollenhoven R. F. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendation for the management of RA // *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 976–986.
11. Saag K. S., Teng G. G., Patkar N. M. et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Care & Research*. 2008; 59: 762–784.

Набор реагентов для определения аномалии упаковки хроматина сперматозоидов человека с использованием микрококковой нуклеазы «TAPS»

Набор реагентов для определения аномалии упаковки хроматина сперматозоидов человека с использованием микрококковой нуклеазы «TAPS» разработан ООО «СФЕРА» совместно с НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ в 2013–2014 гг. Научными руководителями проекта выступили руководитель лаборатории структуры генома НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ д.б.н. Кирьянов Г. И. и д.б.н. Поляков В. Ю. В 2014 г. проект получил поддержку Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках программы «Коммерциализация». Благодаря поддержке Фонда в 2016 г. на российский рынок выйдет первый отечественный диагностический набор для определения мужской фертильности. Набор реагентов «TAPS» предназначен для диагностики и лечения мужского бесплодия у инфертильных пациентов, а также в программах экстракорпорального оплодотворения за счет отбраковки образцов спермы, содержащих клетки с нарушенной упаковкой хроматина; обладает прогностическим эффектом для выбора стратегии лечения специфической патологии, связанной с незавершенной дифференцировкой сперматозоидов (в том числе методами антиоксидантной терапии).

Набор реагентов для определения аномалии упаковки хроматина сперматозоидов человека с использованием микрококковой нуклеазы «TAPS» эффективно выявляет в популяции сперматозоидов аномальные формы сперматозоидов с нарушениями дифференцировки (по состоянию хроматина); количественно определяет соотношение нормальных и аномальных сперматозоидов в эякуляте, что может быть выражено в степени инфертильности сперматозоидов пациента; выявляет нарушения дифференцировки сперматозоидов, имеющие общий, системный характер. Набор реагентов «TAPS» может использоваться в центрах репродукции человека как для увеличения частоты наступления беременности, так и при установлении причины бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения и гомологичной инсеминации за счет отбраковки образцов спермы, содержащих клетки с нарушенной упаковкой ДНК.

Основные преимущества и характеристики:

- обладает доступностью для андрологических клиник и центров репродукции, не оснащенных уникальным оборудованием типа проточного цитометра, электронного микроскопа, ультрамикротомы и т.п. приборами, требующими для обслуживания специально подготовленного персонала;
- работает в режиме экспресс-анализа (около 2 часов) за счет упрощенной пробоподготовки образцов спермы по сравнению с методом электронной микроскопии (2 недели), что существенно сокращает время, затрачиваемое на проведение диагностики;
- одновременно позволяет анализировать от 10 до 20 образцов спермы;
- обладает прогностическим эффектом для выбора стратегии лечения специфической патологии, связанной с незавершенной дифференцировкой сперматозоидов (в том числе методами антиоксидантной терапии);
- позволяет получить принципиально новую по сравнению с известными рутинными методами диагностики мужского бесплодия информацию о половой сфере пациентов, характеризующую системную патологию всех сперматозоидов;
- обладает функциями контроля за работой тест-системы в условиях длительного хранения на доступных клеточных моделях.

реклама

Проблемы диагностики синдрома удлиненного интервала QT у новорожденных детей

А. Ю. Черемисина*

Е. В. Анциферова**, кандидат медицинских наук

Н. А. Воронина**

Т. В. Стельмашук***

Е. Ю. Емельянчик*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

С. Ю. Никулина*, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск

** КГБУЗ КККЦОМД, Красноярск

*** КГБУЗ КМДКБ № 1, Красноярск

Резюме. Представлены два клинических случая наблюдения новорожденных детей с удлиненным интервалом QTc. Первый отражает успешную терапевтическую тактику при высоком риске неблагоприятного исхода. Второй случай демонстрирует тревожные симптомы и условия развития жизнеугрожающего состояния в периоде новорожденности, требующие профилактического назначения лечения бета-блокатором для предотвращения необратимых последствий.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, новорожденные дети, синдром внезапной смерти младенцев.

Abstract. Two clinical cases of observation of newborn children with prolonged QTc interval were presented. The first one reflects successful therapeutic strategy in high risk of adverse outcome. The second case demonstrates dangerous symptoms and conditions for development of life-threatening state in neonatal period, which requires preventive treatment with beta-blocker to prevent irreversible outcomes.

Keywords: syndrome of prolonged QT interval, newborn children, sudden infant death syndrome.

В течение 30 лет синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) активно изучается, происходит накопление клинических данных, выявление генетических мутаций и полиморфизмов генов в различных комбинациях, детерминирующих гетерогенность фенотипических проявлений каналопатии.

Представленные P.J. Schwartz с соавт. в 1998 г. результаты электрокардиографического (ЭКГ) скрининга у новорожденных детей, определившие связь с внезапной смертью младенцев [1–4], во многом изменили представления о наблюдении новорожденных и детей раннего возраста. В ряде работ было показано, что ЭКГ-скрининг позволяет выявить группу риска — новорожденных детей с брадикардией и/или изменениями на электрокардиограмме. Кроме того, установлено

увеличение вероятности идиопатического СУИQT по мере удлинения периода реполяризации: так, у новорожденных с продолжительностью интервала QTc более 470 мсек, а также их бессимптомных родственников в 43% случаев выявляются мутации генов, подтверждающие клинический диагноз [1, 5, 6].

Новорожденные дети являются наиболее сложной категорией пациентов для своевременного выявления СУИQT. Причиной этому является широкий спектр перинатальных состояний и заболеваний, оказывающих негативное влияние на функции центральной нервной системы. С одной стороны, данные состояния маскируют нарушения сознания на фоне жизнеугрожающих состояний, с другой — могут инициировать раннюю манифестацию заболевания.

В то же время известно, что патология перинатального периода способна индуцировать вторичные нарушения электрических функций миокарда с развитием жизнеугрожающих состояний.

Исследование вторичного СУИQT установило, что он может быть транзиторным, но иметь такие же серьезные последствия, как и генетически детерминированные заболевания ионных каналов. Выявлена причастность повреждений миокарда, гипотермии, гипотиреоза, гипокальциемии к развитию вторичных нарушений электрических функций сердца и жизнеугрожающих аритмий [7].

Мы представляем клинические случаи наблюдения новорожденных детей, родившихся в марте-апреле 2016 г. в Перинатальном центре КККЦОМД, с целью обратить внимание неонатологов и детских кардиологов на проблему своевременной диагностики СУИQT и возможность профилактического назначения терапии. Электрокардиограмма у новорожденных оценивалась согласно рекомендациям, скорректированный интервал QT рассчитывался по формуле Базетта [8, 9].

Клинический случай 1. Пациент Н., родился на 38–39 неделе гестации, плановое кесарево сечение (по причине рубца

¹ Контактная информация:
lenacor@mail.ru

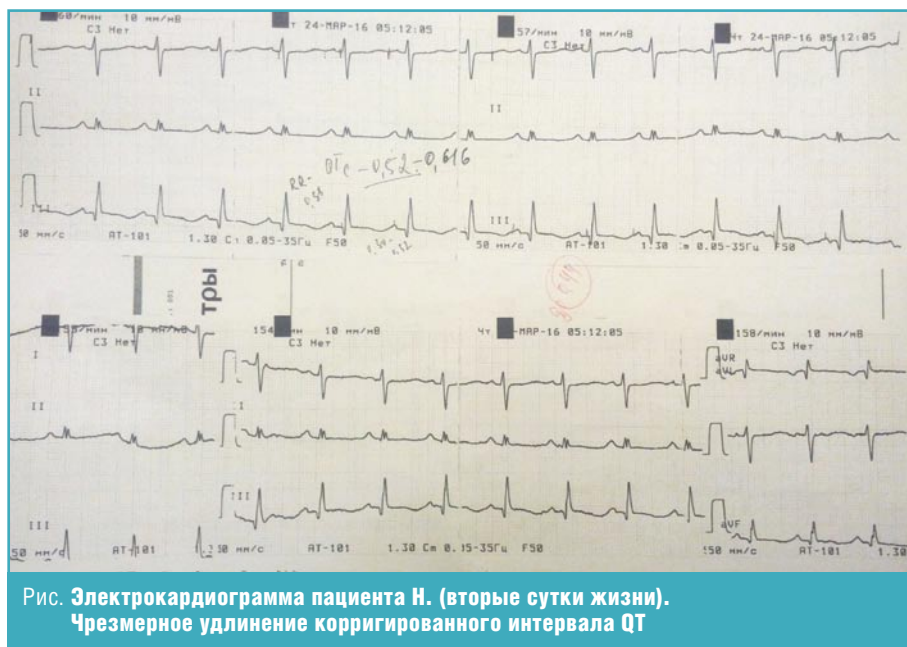


Рис. Электрокардиограмма пациента Н. (вторые сутки жизни). Чрезмерное удлинение корригированного интервала QT

на матке после аналогичных операций в 2010, 2014 гг.) с массой 3470 г, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Маме 32 г., хроническая железодефицитная анемия I ст.; отцу 37 лет, здоров. Предыдущие беременности — первая в 2005 г. — срочные роды, девочка развивается по возрасту, здорова; вторая в 2009 г. — срочные роды ребенка с массой 4200 г (Апгар — 8–9 баллов) — мальчик умер на седьмые сутки жизни; третья в 2010 г. — срочные роды ребенка (тазовое предлежание) с массой 3700 г — мальчик умер на седьмые сутки жизни; четвертая в 2014 г. — срочные роды, масса при рождении 2300, мальчик умер на четвертые сутки. Все случаи смерти новорожденных в данной семье произошли на дому и в родильном доме Республики Таджикистан — без выявленной причины, квалифицированы как синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ).

При рождении ребенок имеет клинический статус доношенного, функционально зрелого новорожденного. Состояние удовлетворительное, активно сосет грудь, кормится по требованию, глаза открывает. Физиологические рефлексы вызываются, симметричные, адекватная реакция на осмотр. Кожные покровы чистые. Пуповинный остаток — без признаков инфильтрации. Дыхание пуэрильное, 40 в минуту. Сердечные тоны достаточной громкости, с ЧСС — 136–144 в минуту, артериальное давление колеблется в пределах 57–84/39–55 мм рт. ст. Живот мягкий, печень выступает на 2 см из-под края ребра, край эластичный, селезенка не пальпируется. Стул 3 раза в сутки, желтый, кашицеобразный.

Учитывая семейный анамнез, принято решение дообследовать ребенка в условиях стационара. С пятых суток жизни начал прибавлять в массе по 15,0–30,0 г в сутки. В раннем неонатальном периоде отмечена желтуха с гипербилирубинемией до 250 мкмоль/л на вторые сутки и снижением на фоне фототерапии до 168 мкмоль/л. По данным эхокардиографии отмечено некоторое расширение правых отделов сердца, функционирующие фетальные коммуникации — аневризма межпредсердной перегородки с дефектом по типу овального окна 5,0 × 6,0 мм и артериальный проток размером 2,0 × 2,0 мм с лево-правым сбросом, недостаточность трикуспидального клапана I ст., среднее давление в легочной артерии (СДЛА) — 30 мм рт. ст. В течение 11 дней значение СДЛА снизилось до 20 мм рт. ст., документировано закрытие артериального протока, но сохраняется прежних размеров межпредсердный дефект с некоторым увеличением правых отделов.

По данным электрокардиографии на вторые сутки жизни отмечается синусовый ритм с ЧСС 143–156 в минуту, длительность корригированного интервала QT — 520–616 мсек, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (рис.). Анализ холтеровского мониторирования ЭКГ в течение суток установил синусовый ритм (средняя ЧСС — 136 в минуту, максимальная — 176 в минуту при проведении процедуры санитарной обработки), эпизоды брадикардии ниже критических цифр для периода новорожденности — 65 в минуту во время сна, длительность корригированного интервала QT в течение всего времени наблюдения — 460–500 мсек.

За 12 дней наблюдения эпизодов нарушения сознания и каких-либо других невро-

логических симптомов выявлено не было, мониторинг ритма не зафиксировал желудочковых тахикардий. Электролитных нарушений также не выявлено: натрий — 141 ммоль/л, калий — 4,6 ммоль/л, глюкоза — 4,6 ммоль/л.

Оценка симптомов по критериям Шварца для данного пациента была следующей: длительность спонтанного QTc > 480 мсек у пациента мужского пола — 3 балла, случаи внезапной необъяснимой смерти в семье — 0,5 балла, получена сумма ≥ 3,5 балла, то есть отмечается высокий риск идиопатического СУИQT.

Учитывая неблагоприятный семейный анамнез и критическое удлинение корригированного интервала QT, на вторые сутки жизни ребенку назначен бисопролол в дозе 0,3 мг (0,08 мг/кг в сутки) в сутки однократно под контролем артериального давления. На фоне терапии отмечено снижение артериального давления до 60–56/37 мм рт. ст. в первые двое суток терапии, что потребовало коррекции режима введения препарата — перевода на введение суточной дозы в два приема. Это привело к стабилизации артериального давления на уровне 65–72/40 мм рт. ст., ребенок был выписан под наблюдение участкового педиатра и детского кардиолога.

В настоящее время ребенку 5 месяцев, проводится постоянная поддерживающая терапия бета-блокатором, которая переносится удовлетворительно. Состояние стабильное: адекватные прибавки в массе, интеллектуальное развитие и нормальный темп формирования двигательных навыков, жизнеугрожающих состояний не зафиксировано. В возрасте 1 месяца интервал QTc на электрокардиограмме составляет 463 мсек, в 3 месяца — 457 мсек, то есть прослеживается позитивная клиническая динамика. Продолжается наблюдение педиатра и детского кардиолога, взят под наблюдение аритмолога ФЦССХ г. Красноярск. Проведен забор венозной крови для выделения ДНК и проведения молекулярно-генетического исследования у ребенка, сибса (сестры) и родителей.

Помимо драматичного семейного анамнеза, рассматриваемый клинический случай интересен чрезмерным удлинением корригированного интервала QT при полном клиническом «благополучии» пациента. В литературе описана ассоциация удлинения QTc более 600 мсек с летальным исходом в первую неделю жизни [10]. Вероятно, у данного пациента раннее начало терапии бета-блокатором оказало позитивное влияние на симпатическую регуляцию

сердечного ритма, позволило избежать развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и не повторить судьбы трех предыдущих sibсов.

Клинический случай 2. Пациентка В., от преждевременных третьих родов в 35 недель. Отягощенный медико-социальный и акушерский анамнез — курение матери во время беременности, рубец на матке после кесарева сечения в 2009, 2001 гг., угроза разрыва матки по рубцу, умеренная тромбоцитопения без геморрагического синдрома, экстренное кесарево сечение. Масса при рождении — 2170 г, длина тела — 49 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На 8-й минуте жизни стала подстанывать, появились бледность и акроцианоз, экскурсия грудной клетки снижена, одышка до 60 в минуту с втяжением межреберных мышц, проводные хрипы. Симптом «бледного пятна» — 3 секунды. Сердечные тоны ритмичные, достаточной громкости, с ЧСС — 138 в минуту. Живот доступен глубокой пальпации, печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги. Был выставлен диагноз «транзиторное тахипноэ новорожденного», девочка переведена в отделение патологии новорожденных.

В динамике появились крепитирующие хрипы, нарастание дыхательной недостаточности, АД — 57/26 мм рт. ст., артериальная гипоксемия (SaO_2 — 87%, pH — 7,162, pCO_2 — 62,6 мм рт. ст., pO_2 — 59,8 мм рт. ст.). По данным эхокардиографии выявляются функционирующие фетальные коммуникации — артериальный проток 2 мм и овальное окно 3 мм, СДЛА — 40 мм рт. ст. Состояние ребенка квалифицируется как респираторный дистресс-синдром. Начата респираторная поддержка (респиратор SLE 5000, режим SIMV, параметры: pIP 16 см H_2O , pEEP 5 см H_2O , MAP 9 см H_2O , FiO_2 0,3, f 60 мин, Ti 0,33 сек). Установлен катетер (линия, v. saphena) для проведения антибактериальной терапии — ампициллин (0,11 г дважды в сутки) и нетромицин (100 мг/мл — 0,0098 мл однократно в сутки). Введен Курсурф (80 мг/мл суспензия 1,5 мл) 480 мг однократно.

В течение суток состояние стабилизировалось: SaO_2 — 95%, дыхание пузырьное, проводится по всем полям, ЧСС — 158 в минуту, АД — 67/39 мм рт. ст. Переведена на самостоятельное дыхание, кормится через зонд, усваивает на третьи сутки жизни по 7 мл, продолжена антибактериальная терапия. На ЭКГ документирована синусовая брадикардия с ЧСС 106–120 в минуту, продолжительность интервала QTc — 482–540 мсек. В течение следующих трех суток состояние стабиль-

ное, увеличен объем кормления до 20 мл. На четвертые сутки жизни — внезапная клиническая смерть. Эпизод остановки дыхания и сердцебиения произошел на фоне стрессового состояния — ребенок беспокоился, в 11.00 было проведено удаление катетера (линии), в 11.13 — глубокое апноэ, зафиксирована клиническая смерть. В качестве причины нарушения электрических функций сердца и остановки сердца обсуждались кратковременный эпизод гипокальциемии (до 0,5 ммоль/л) и стресс (удаление катетера). Семейный анамнез жизнеугрожающих состояний, внезапной смерти — отрицательный.

Через 15 минут реанимационных мероприятий (интубация трахеи, ИВЛ, медикаментозная терапия, непрямой массаж сердца) зафиксированы сердечные сокращения более 100 уд. в мин. Начата интенсивная терапия, направленная на лечение постреанимационной болезни: ИВЛ в режиме нормовентиляции, иммобилизация головного мозга, инотропная стимуляция, инфузионная терапия 120 мл/кг, антибактериальная терапия в прежнем режиме. На фоне массивной медикаментозной седации — кома 3, после отмены — появление двигательной активности, постепенное восстановление рефлексов. Диагноз при выписке: «Аноксическое поражение головного мозга, тяжелое. Перивентрикулярная лейкомаляция в стадии образования кист. Синдром удлиненного интервала QT, вероятно вторичный (на фоне транзиторной гипокальциемии). Транзиторное тахипноэ новорожденного».

Через 1 месяц на ЭКГ удлинения интервала QTc не выявлено (416 мсек). Ребенок наблюдается неврологом, педиатром, детским кардиологом. Согласно критериям Шварца у ребенка документированы следующие: удлинение интервала QT более 480 мсек — 3 балла, эпизод редкого ритма — 0,5 балла, клиническая смерть на фоне стрессового состояния — 2 балла, то есть в сумме — более 3,5 балла, что характеризует также высокую вероятность идиопатического СУИQT. Поэтому у ребенка и членов семьи проведен забор крови для молекулярно-генетического исследования.

Особенностью данного клинического случая является то, что с одинаковой вероятностью причинами клинической смерти ребенка могли быть как транзиторное удлинение интервала QTc на фоне гипокальциемии и развитие аритмии под влиянием болевого стресса, так и генетически детерминированное заболевание ионных каналов кардиомиоцитов (mutation de novo).

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют настоятельную необходимость педиатров и неонатологов при наличии семейного анамнеза внезапной необъяснимой смерти детей, оперативность и правильность диагностики СУИQT, а также успешность терапии. С другой стороны, необходимо усилить внимание к комбинации таких условий, как нарушение электролитного баланса, брадикардия, нарушение реполяризации на электрокардиограмме у новорожденных и избегать создания стрессовых ситуаций (в том числе лечебных и диагностических манипуляций) без коррекции указанных симптомов. ■

Литература

1. Школьников М. А., Макаров Л. М., Безруничская В. В. и др. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная сердечная смерть у детей // Вестник аритмологии. 2000; 18: 57–58.
2. Schwartz P. J., Stramba-Badiale M., Segantini A., Austoni P. et al. Prolongation of the QT Interval and the Sudden Infant Death Syndrome // N Engl J Med. 1998; 338: 1709–1714. DOI: 10.1056/NEJM199806113382401.
3. Arrested M., Crotti L., Rognum T. O., Insolia R., Pedrazzini M., Ferrandi C., Vege A., Wang D. W., Rhodes T. E., George A. L. Jr., Schwartz P. J. Prevalence of long QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome // Circulation. 2007; 115: 361–367.
4. Schulze-Bahr E., Fenge H., Etzrodt D., Haverkamp W. et al. Long QT syndrome and life threatening arrhythmia in a newborn: molecular diagnosis and treatment response // Heart. 2004; 90 (1): 13–16.
5. Lupoglazoff J. M., Denjoy I., Villain E., Fressart V. et al. Long QT syndrome in neonates. Conduction disorders associated with HERG mutations and sinus bradycardia with KCNQ1 mutations // J Am Coll Cardiol. 2004; 43 (5): 826–830. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.049.
6. Schwartz P. J., Stramba-Badiale M., Crotti L., Pedrazzini M. et al. Prevalence of the Congenital Long QT Syndrome // Circulation. 2009; 120 (18): 1761–1767. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209.
7. Mu S. C., Sung T. C., Lin M. I. Transient Prolongation of QT Interval in a Neonate // Clin Neonatology. 1998; 5 (2): 27–29.
8. Torres F., Hernández M., García J., Martí-Almor J., García-Algar O. et al. Newborn Electrocardiography as a Screening Method for Long-QT Syndrome // J Clin Exp Cardiol. 2015; 6: 370. DOI: 10.4172/2155–9880.1000370.
9. Schwartz P. J., Garson A., Paul T., Stramba-Badiale M. et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram A Task Force of the European Society of Cardiology // Eur Heart Journal. 2002; 23: 1329–1334 DOI: 10.1053/ehj.2002.3274.
10. Perticone F., Ceravolo R., Mattioli P. L. Prolonged QT interval: A marker of sudden infant death syndrome? // Clin Cardiol. 1991; 14: 417–421.

Особенности микробиоты урогенитального тракта во время беременности: роль иммуномодулирующей терапии

Н. И. Тапильская*,¹, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Гайдуков*, доктор медицинских наук, профессор

Р. И. Глушаков**

С. А. Карпеев***

* ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ФГБ ВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

*** ФГБУ КДЦ с поликлиникой УДП РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Изучено использование адъювантного режима иммуномодулирующей терапии при лечении бактериального вагиноза (с высоким риском рецидива) у беременных.

Ключевые слова: беременные, бактериальный вагиноз, рецидив, иммуномодулирующая терапия.

Abstract. The use of adjuvant mode of immunomodulating therapy in treatment of bacterial vaginosis (with a high risk of relapse) in the pregnant is studied.

Keywords: the pregnant, bacterial vaginosis, relapse, immunomodulating therapy.

На сегодняшний день одними из самых распространенных акушерско-гинекологических заболеваний являются вульвовагинальные инфекции [1], особенное значение данные заболевания приобретают во время беременности, так как восходящая бактериальная инфекция ассоциирована с 40–50% случаев преждевременных родов [2]. Не является исключением из правил и бактериальный вагиноз (БВ): по данным кокрейновских обзоров скрининг и лечение во время беременности БВ, трихомониаза и урогенитального кандидоза снижают риски возникновения: преждевременных родов (ОР = 0,55; 95% ДИ 0,41–0,75) и рождения новорожденного с низкой и очень низкой массой тела (ОР = 0,48; 95% ДИ 0,34–0,66) [3], лечение БВ во время беременности снижает риски возникновения преждевременных родов (ОР = 0,64; 95% ДИ 0,47–0,88), преждевременного разрыва плодных оболочек (ОР = 0,34; 95% ДИ 0,15–0,78), послеродового метроэндометрита (ОР = 0,55; 95% ДИ 0,33–0,92) [4]. Немаловажно для сроков проведения диагностических и лечебных мероприятий, что в случае диагностированного БВ до 16 недель беременности риски преждевременных родов увеличиваются в 2 раза [5].

Определенная ограниченность использования противомикробной терапии, необходимость повышения эффективности эмпирической терапии БВ во время беременности провоцируют активный поиск терапевтических стратегий, направленных на длительное излечение от БВ во время беременности, особенно при рецидивирующем течении заболевания. Возможным вариантом лечения является добавление к стандартной противомикробной терапии разрешенных во время беременности иммуномодулирующих препаратов [6].

Целью нашего исследования явилось изучение использования адъювантного режима иммуномодулирующей терапии при лечении БВ (с высоким риском рецидива) у беременных.

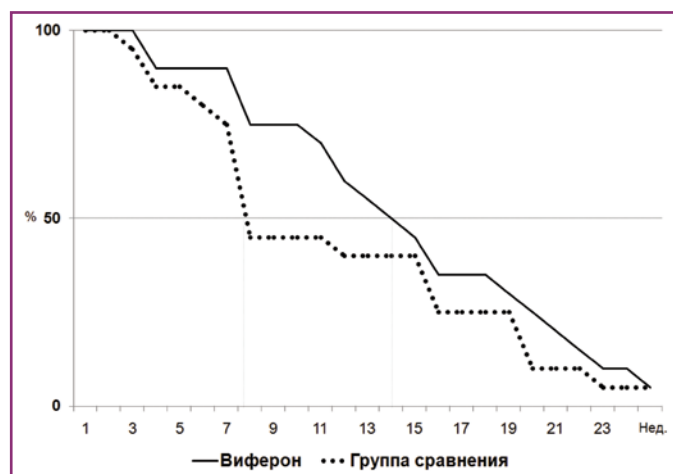


Рис. Кривые Каплана–Мейера, демонстрирующие удельный вес беременных основной и группы сравнения без рецидива бактериального вагиноза в течение времени наблюдения

Материалы и методы исследования

С сентября 2015 г. по январь 2016 г. проведен набор пациентов в рандомизированное исследование эффективности препарата Виферон® в комплексном лечении рецидивирующего БВ у беременных.

В исследование было включено 40 беременных в возрасте от 22 до 34 лет (средний возраст — $27,1 \pm 3,1$ года) в сроке беременности 14–18 недель в момент включения в исследование с лабораторно (на основании критериев Ньюджента) подтвержденным БВ в момент включения в исследование и не менее одним из нижеуказанных критериев:

- микроскопически подтвержденный БВ в первом триместре беременности;
- рецидив БВ в течение 1 месяца после ранее проведенной терапии (до включения в исследования);
- диагноз рецидивирующего БВ, установленный до беременности.

¹ Контактная информация: tapnatalia@yandex.ru

Таблица 1

Динамика микробного пейзажа вагинального отделяемого у беременных, определяемого с помощью «Фемофлор 16»

№ пациентки	Кратность исследования	Факультативно-анаэробные микроорганизмы			Облигатно-анаэробные микроорганизмы								Candida spp.	M. hominis	Ureaplasma spp.	Виферон®	Клинический исход
		Ent	Str	Staf	Gv+ Pb+ Ps	Eub	Sn+ Lep+ Fus	Meg+ Ve+ Di	La+ Cl	Mob+ Cor	Pep	Av					
1	3	xyz			x		x	xyz		x	x	xyz					MP2
2	3	xyz			xyz		x	x		x	x	x				+	MP2
3	3	yz		xyz			x	xz		x	x					+	MP2
4	2	xy			xy	xy		xy				xy					Г1
5	3	Z	xy		x		xyz		x		yz					+	MP3
6	3			z		x	x	xyz		xy	x		z				Г2
7	3				xy		xy	xy		xy	x						MP2
8	2	xy		y	x		x	x		y	x	xy	x			+	MP1
9	3	y	yz	z	x	x		x	xyz		xz			z		+	MP3
10	3	z		xyz	xy	xy		xy		x			xz			+	KP3
11	2	xy			x		x	x		x	y	xz			y		MP1
12	3			xyz	x	yz		xy	x	z	x						Г2
13	2	xy			xy		xy	y		xy	x	xy				+	MP1
14	3	z			x	x		x	x		z	x				+	ДР
15	3	xyz			xy		x	x			yz						MP3
16	3		z		x	x	xy			xyz			z			+	Г2
17	3		yz		xy	xy		x	y	yz					z		MP3
18	3	xyz		z	x	x		yz		x	x					+	Р
19	3		z	yz	x	x		x		x	xyz						KP3
20	3	xyz		y	y	x	x	x			xy		z				Г2
21	3		z		xyz		xyz	x	x	xyz	x					+	MP3
22	2	xyz	y		xy	xy	x	xy	x	x	x	x					MP1
23	3	z			x	x			yz	x		xyz				+	MP2
24	3			xz		x	x		yz			x	z			+	MP3
25	1		x		x		x	x			x	x					KP1
26	3		xyz		x	x	x	xyz				x				+	MP3
27	3	xyz			x	x	x	xyz		xy	x						Р
28	3			z	x	x	x		x		xyz					+	MP3
29	2	xy			x	x	x			x	x	x			y		MP1
30	3	xyz		z	x	x	x	xyz		xy	x		z				Г2
31	3			yz	x	x	x	x		xyz		x				+	MP3
32	3	xyz	z		x	x		x		x	x	xyz					MP2
33	3			z	x		x	x		yz	x						Р
34	3		z		xy	xy		x					z			+	MP3
35	3	xyz			xyz		xy	x		xy	x	xyz					MP2
36	3			xyz	x	x	x	xy			xy						MP2
37	3	xyz			xyz		xy	xy		xy	x					+	Г2
38	3		y			yz	x	x	xz	x	x		yz			+	MP3
39	3				xy		xy	xy		xy	x	xyz					KP2
40	3	xyz	yz		x	x	x	xyz		y	x		z			+	KP3

Примечание. x — качественно положительный результат в отделяемом из влагалища перед включением в исследование; y — качественно положительный результат в отделяемом из влагалища на 28 ± 5 день наблюдения; z — качественно положительный результат в отделяемом из влагалища на 56 ± 5 день наблюдения; KP1 — клинический рецидив заболевания в течение 28 ± 5 дней наблюдения; KP2 — клинический рецидив заболевания в течение 56 ± 5 дней наблюдения; KP3 — клинический рецидив заболевания после 56 ± 5 дней наблюдения; MP1 — микробиологический рецидив заболевания в течение 28 ± 5 дней наблюдения; MP2 — микробиологический рецидив заболевания в течение 56 ± 5 дней наблюдения; MP3 — микробиологический рецидив заболевания после 56 ± 5 дней наблюдения; Г1 — госпитализация в акушерский или гинекологический стационар в течение 56 ± 5 дней наблюдения; Г2 — госпитализация в акушерский или гинекологический стационар после 56 ± 5 дней наблюдения; Р — родоразрешение в срок (без рецидива заболевания в течение периода наблюдения); ДР — другое; Av — Atopobium vaginae; Cl — Clostridium spp.; Cor — Corynebacterium spp.; Di — Dialister spp.; Ent — семейство Enterobacteriaceae; Eub — Eubacterium spp.; Fus — Fusobacterium spp.; Gv — Gardnerella vaginalis; La — Lachnobacterium spp.; Lep — Leptotrichia spp.; Meg — Megaeosphera spp.; Mob — Mobiluncus spp.; Pep — Peptostreptococcus spp.; Pb — Prevotallabivia spp.; Ps — Porphyromonas spp.; Sn — Sneathia spp.; Str — Streptococcus spp.; Staf — Staphylococcus spp.; Ve — Veillonella spp.

Всем пациенткам перед включением в исследование выполнялись микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции, для чего использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, а также тест «Фемофлор 16» для выявления ДНК факультативных и облигатных анаэробов, в том числе

Gardnerella vaginalis, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Candida* spp. и др.

Также выполнялись клинический анализ крови, биохимическое исследование венозной крови, исследование полиморфизма генов II и V факторов свертывания крови, уровень суммарных антител к аннексину V, β2-гликопротеину, кардиолипину.

Критерии исключения: госпитализация в стационар по поводу угрожающего/начавшегося аборта в первом триместре беременности,

наличие репродуктивно значимых инфекций (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*), наличие положительного ВИЧ-статуса, вирусные гепатиты В и С, злокачественное новообразование любой локализации в анамнезе, нарушения углеводного обмена, наследственная тромбофилия, повышенный уровень антифосфолипидных антител, любые отклонения от референсных значений, установленные в клиническом и биохимическом анализах крови перед включением в исследование, любые другие клинически значимые острые и хронические заболевания.

Пациентки методом закрытых конвертов были рандомизированы на две равные группы. Все пациентки получали Флуомизин® в течение 6 суток по 1 таблетке вагинально на ночь. Первая группа беременных ($n = 20$) дополнительно получала суппозитории Виферон® 500 000 МЕ ректально 10 дней 2 раза в сутки, далее Виферон® 500 000 МЕ ректально 1 раз в 4 дня по 2 свечи в день приема 3 цикла, затем Виферон® 150 000 МЕ каждые четыре недели циклом по 1 свече 2 раза в сутки в течение 5 дней.

В периоде наблюдения независимо от клинических проявлений 1 раз в 28 ± 5 дней начиная от момента окончания местной терапии проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, при появлении клинических проявлений урогенитальной инфекции и/или других жалоб беременной проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование отделяемого из цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции методом RT-PCR. При наличии лабораторных данных за бактериальный вагиноз и/или урогенитальную инфекцию беременным назначалась этиотропная терапия с последующей оценкой ее эффективности, после чего пациентки исключались из исследования. В случае госпитализации пациентки в гинекологический или акушерский стационары по поводу угрожающего/начавшегося самопроизвольного аборта или угрожающих преждевременных родов данное состояние приравнивалось к рецидиву БВ, после чего пациентки также исключались из исследования.

Для оценки динамики качественного состава влагалищной микрофлоры всем пациенткам, находящимся в протоколе, проводился тест «Фемофлор 16» на 28 ± 5 и 56 ± 5 день с момента окончания этиотропного лечения.

Разница в исходах терапии определялась по длительности безрецидивного периода с помощью анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности по Каплану–Мейеру.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003, было одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты исследования

Кривые Каплана–Мейера, отражающие удельный вес беременных до развития БВ после окончания этиотропного лечения в течение всего периода наблюдения, представлены на рис. По данным исследования расчетная средняя продолжительность безрецидивного периода составила в группе беременных, получающих адъювантную терапию препаратом Виферон®, — $13,8 \pm 3,3$ недели, в группе сравнения — $11,9 \pm 3,6$ недели, медиана времени до развития рецидива составила 7,4 и 13,6 недели соответственно, $p < 0,5$. Следует отметить, что 11 (55%) беременных группы сравнения выбыли из исследования в течение 56 ± 5 дней после окончания этиотропной терапии, в то время как в группе беременных, получающих иммуномодулирующую виферонотерапию, за аналогичный период времени выбыло из исследования 5 (25%) беременных. Обращает на себя внимание, что количество госпитализированных в гинекологические или акушерские стационары (табл. 1) составило 2 (10%) и 5 (25%) беремен-

ВИФЕРОН®
Бережная защита от вирусов

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

БЛОКИРУЕТ
размножение вируса

ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения

ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы

РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности

СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами

Р N 001142/02
Р N 000017/01

Виферон Суппозитории

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

ферон | (499) 193 30 60 | viferon.su

Таблица 2

Влияние наличия *Atopobium vaginae* в вагинальном отделяемом на время наступления рецидива заболевания

Наличие <i>Atopobium vaginae</i> при включении в исследование	Количество пациентов	Средняя продолжительность безрецидивного периода	Медиана времени до прогрессирования
+	17	9,3 ± 3,2*	6,7*
–	23	15,7 ± 3,9*	14,7*

Примечание. *P < 0,05.

ных из группы, получающей иммуномодулирующую терапию препаратом Виферон®, и группы сравнения соответственно.

Молекулярно-биологическое исследование выполнено всем 40 беременным. Согласно дизайну клинического исследования пациентки с выявленными *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* исключались из дальнейшего наблюдения. В отделяемом влагалища или в полости матки при включении в исследование не были выявлены также *Mycoplasma hominis*, однако у одной пациентки зафиксировано наличие *Mycoplasma hominis* в отделяемом из влагалища при втором после лечения исследовании (56 ± 5 дней) влагалищной микрофлоры методом «Фемофлор 16». У трех беременных при контрольном обследовании через 28 ± 5 (2 случая) дней и 56 ± 5 (1 случай) дней диагностирована *Ureaplasma* spp. (*Ureaplasma urealyticum* исключена при обследовании отделяемого цервикального канала методом полимеразной цепной реакции в реальном времени).

При включении в исследование *Candida* spp. были обнаружены у двух пациенток, однако при контрольных обследованиях качественная реакция на кандиды имела места в 9 (22,5%) случаях. *Atopobium vaginae* выявлен в 17 случаях (42,5%), причем после лечения элиминация данного инфекта отмечалась у 7 пациенток. Количественные данные по влиянию наличия *Atopobium vaginae* в вагинальном отделяемом на время наступления рецидива заболевания представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, наличие *Atopobium vaginae* в вагинальном отделяемом является независимым прогностическим фактором рецидива заболевания, достоверных данных по влиянию эффективности терапии в отношении элиминации *Atopobium vaginae* на продолжительность безрецидивного периода не получено.

Обсуждение результатов

С накоплением фундаментальных знаний начинает трансформироваться осознание причин невынашивания беременности, преждевременных родов: на первое место выступает инфекционный фактор как ведущий, образующий в цепи патогенетических звеньев причинно-следственные связи или придающий модальность другим факторам (гематологическим, иммунным, эндокринным и т. д.). Инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта, включая бактериальный вагиноз, во время беременности, в том числе и при бессимптомном течении, представляют серьезную угрозу нормальному течению гестационного процесса. Одной из причин рецидивирующего течения воспалительных заболеваний урогенитального тракта наряду с качественными и количественными особенностями микрофлоры являются особенности локального и/или системного иммунитета макроорганизма. В настоящее время происходит накопление знаний о патологии и/или особенностях функционального состояния иммунной системы (полиморфизм TLR, NLR и других типов рецепторов, участвующих в регуляции иммунной системы, измененная экспрессия регуляторных цитокинов и др.), которая может проявляться хроническим и/или рецидивирующим течением тех или иных инфекционных заболеваний [4].

В нашей работе при динамическом исследовании отделяемого из влагалища из всех групп идентифицированных микроорганизмов только наличие *Atopobium vaginae* достоверно коррелировало со снижением «безрецидивного периода» бактериального вагиноза. В целом, применение иммуномодулирующей терапии (Виферон®)

в пролонгированном режиме в качестве дополнения к этиотропной терапии было ассоциировано с увеличением периода «безрецидивного интервала» бактериального вагиноза, что, в итоге, сопровождалось снижением удельного веса госпитализаций в акушерско-гинекологические стационары (10 и 25% соответственно, p > 0,5).

Добавление Виферона® — иммуномодулятора с высоким профилем безопасности во время беременности на основе рекомбинантного интерферона альфа-2b улучшает результаты лечения, а наличие в препарате Виферон® антиоксидантов (витамина Е и С) потенцирует активность рекомбинантного интерферона в 10–14 раз [1, 3].

Беременность в иммунологическом контексте, обеспечивая иммунологическую толерантность в отношении эмбриона, является физиологическим иммуносупрессивным состоянием, при котором функциональная неполноценность локального иммунитета является провоцирующим фактором для рецидивирующего течения инфекционных заболеваний урогенитального тракта [5]. С другой стороны, иммунологические изменения во время беременности могут способствовать функциональной перестройке микробного сообщества в устойчивые биопленки, которые при определенных условиях способны реализовать свой экспансивный потенциал в виде восходящей инфекции, которая может быть триггером прерывания беременности, преждевременных родов или другого неблагоприятного акушерского события [1, 7]. Накопленные знания о полимикробных биопленках наряду с повсеместно возрастающей резистентностью микроорганизмов к противомикробной химиотерапии, а также ограниченность применения антибактериальной терапии, обусловленная наличием беременности, указывает на необходимость амплификации эффектов этиотропной терапии [2, 4, 7]. В условиях иммуносупрессии, ассоциированной с беременностью, иммуномодулирующая терапия представляется патогенетически обоснованной в лечении рецидивирующих воспалительных заболеваний урогенитального тракта, включая бактериальный вагиноз [1]. ■

Литература

1. Радзинский В. Е., Тигиева А. В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2014; 4 (45): 38–42.
2. Witkin S. S. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth // BJOG. 2015; 122 (2): 213–218.
3. Sangkomkamhang U. S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery // Cochrane Database Syst Rev. 2015; (2): CD006178.
4. Thinkhamrop J., Hofmeyr G. J., Adetoro O., Lumbiganon P., Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity // Cochrane Database Syst Rev. 2015; (6): CD002250.
5. Guaschino S., De Seta F., Piccoli M., Maso G., Alberico S. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis // BJOG. 2006; 113 Suppl 3: 46–51.
6. Бабанов С. А., Агаркова И. А. Клиническая фармакология препаратов интерферона и их место в терапии инфекций урогенитального тракта // Медицинский совет. 2012; 7: 31–36.
7. Тапильская Н. И., Карпеев С. А., Кузнецова И. В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза // Гинекология. 2014; 16 (1): 104–109.
8. Espinoza J., Erez O., Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery // Am J Obstet Gynecol. 2006; 194 (3): 630–637.
9. Nobile C. J., Mitchell A. P. Microbial biofilms: e pluribus unum // Curr Biol. 2007; 17: 349–353.
10. Прошин С. Н., Глушаков Р. И., Шабанов П. Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия // Гены и клетки. 2011; 6 (1): 91–97.

Сравнительное исследование комплексного гомеопатического препарата и селективного ингибитора ЦОГ-2 при остеоартрозе коленного сустава*

Х. Бирнессер

П. Кляйн

М. Вайзер

Институт антигомотоксической медицины и исследований в области основной регуляции, Баден-Баден, Германия

Резюме. Проведено сравнение эффективности комплексного гомеопатического препарата с ингибиторами ЦОГ-2. Показано, что лечение комплексным гомеопатическим препаратом можно рассматривать как альтернативу стандартной терапии остеоартроза коленного сустава легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, лечение, гомеопатический препарат.

Abstract. Comparison of efficiency of complex homeopathic preparation with COX-2 inhibitors was done. It was shown that the treatment with complex homeopathic preparation may be considered as an alternative to standard therapy of knee-joint osteoarthritis of slight and medium severity level.

Keywords: knee-joint osteoarthritis, treatment, homeopathic preparation.

Купирование боли и воспаления — основные задачи медикаментозной терапии остеоартроза коленного сустава. В зависимости от симптоматики, терапия может быть либо системной, либо топической и включать обезболивающие препараты с периферической активностью, противовоспалительные препараты, такие как ингибиторы ЦОГ-1 или ЦОГ-2, топические стероиды, гиалуроновую кислоту или инъекции местных анестетиков. Все больше врачей предпочитают использование средств натуропатической медицины.

Например, в натуропатии потенцированные экстракты *Rhus toxicodendron*, *Solanum dulcamara* и *Sanguinaria canadensis* применяются для купирования боли и воспаления при ревматических заболеваниях. Эти три компонента в сочетании с другими ингредиентами входят в состав комплексного гомеопатического препарата Цель Т.

В ходе предыдущего контролируемого, двойного слепого клинического исследования эффективности комплексного гомеопатического препарата Цель Т было доказано, что терапия этим препаратом по своему действию на остеоартроз коленного сустава легкой и средней степени тяжести сравнима с ингибиторами ЦОГ-1 [2, 3]. Целью настоящего исследования стало сравнение эффективности препарата Цель Т (таблетки) с ингибиторами ЦОГ-2.

Методы исследования

Был выбран следующий дизайн исследования: открытое, проспективное, мультицентровое, контролируемое, когортное. Во избежание предвзятого отношения к препарату 127 врачей были разделены на две группы, причем врачи одной группы назначали только препарат Цель Т, а врачи другой группы назначали только ингибиторы ЦОГ-2.

В исследовании приняли участие 592 пациента с остеоартрозом коленного сустава I или II степени тяжести по Richter [4]. Критериями исключения служили степени III или IV, а также сопутствующее лечение другими

препаратами. Немедикаментозные виды терапии и кратковременное использование безрецептурных обезболивающих средств допускалось.

В каждом случае оценка эффективности проводилась как врачом, так и самим пациентом. После начала терапии и в течение курса лечащим врачом оценивалась степень тяжести четырех основных симптомов (стартовая боль при движении; боль во время движения или упражнений, боль при утомлении и ригидность суставов) по 4-балльной шкале (отсутствие симптомов, легкая симптоматика, симптомы средней тяжести, выраженные симптомы).

Врачи также регистрировали время улучшения симптомов и оценивали общий результат терапии по 5-балльной шкале (отлично, хорошо, удовлетворительно, без успеха, плохо). Пациенты оценивали улучшение состояния по утвержденной немецкой версии индекса WOMAC [5].

Регистрация индивидуальных данных проводилась в каждом случае; обследования проводились при первичном осмотре, а также в ходе терапии, через четыре недели после начала лечения. По завершении курса терапии, в среднем через шесть недель лечения, но не позднее десяти недель лечения, проводилось заключительное обследование.

Предмет исследования

Изучалась эффективность препарата Цель Т (таблетки) по сравнению с эффективностью ингибиторов ЦОГ-2, в частности Целебрекса (активное вещество цефекоксиб, 100 или 200 мг, твердые капсулы) и Виокса (активное вещество рофекоксиб, 12,5 мг или 25 мг, таблетки).

Статистическая обработка данных

Для компенсации различий между видами лечения применялся метод логистической регрессии Розенбаума [11, 12]. Данный статистический метод позволяет рассчитывать предвзятость шкал оценки и, в конечном итоге, снизить риск искажения результатов при сравнении нерандомизированных групп терапии [11, 13]. Скорректированные различия эффективности рассчитывались с 95% доверительным интервалом. С помощью статистического анализа был подтвержден тот факт, что терапия препаратом Цель Т (таблетки) не менее эффективна по сравнению с терапией ингибиторами ЦОГ-2 в рамках 10% предела эквивалентности (односторонняя вероятность ошибки = 0,025).

Контактная информация: birnesser@msm1.ukl.uni-freiburg.de

* Реферат статьи H. Birnesser, P. Klein, M. Weiser. A Modern Homeopathic Medication Works as well as COX 2 Inhibitors // Der Allgemeinarzt. 2003; 25 (4): 261–264.

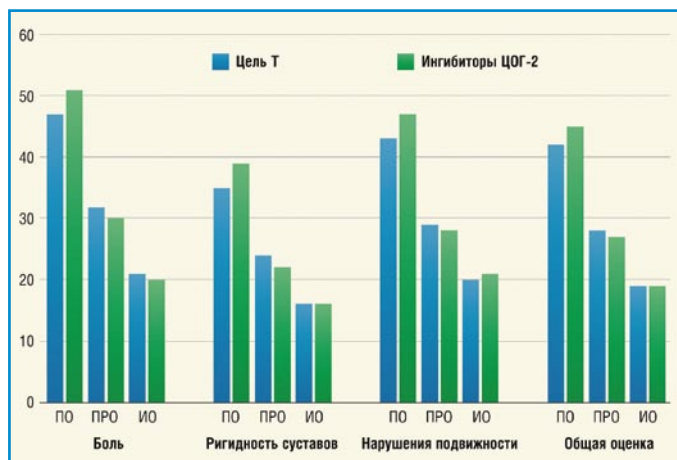


Рис. Динамика показателей в ходе терапии (согласно индексу WOMAC и его подшкалам). ПО = первичное обследование, ПРО = промежуточное обследование (обычно через 30–32 дня после начала терапии), ИО = итоговое обследование (после 60 дней терапии)

Результаты исследования

В группе пациентов, получавших терапию препаратом Цель Т ($n = 323$), 44% пациентов получали препарат в дозировке 1 таблетка 3 раза в день, 24% пациентов получали по 1 таблетке 4 раза в день, а 27% пациентов принимали Цель Т по 1 таблетке 5 раз в день. Для 88% пациентов основной группы дозировка оставалась неизменной в течение всего курса терапии. В группе сравнения ($n = 269$) 109 пациентов получали препарат целекоксиб, 160 — получали рофекоксиб. Лечащий врач самостоятельно выбирал тот или иной препарат из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 для назначения его пациенту.

К началу исследования выраженность четырех основных симптомов характеризовалась как средняя в обеих группах, группы также были сравнимы в отношении показателей тяжести симптоматики ($p > 0,05$). Через 4 недели терапии достоверное улучшение симптоматики отмечалось в обеих группах. Улучшение имело более ярко выраженный характер в группе ингибиторов ЦОГ-2, что объясняется более ранним началом действия, типичным для этой группы препаратов. Через 6 недель терапии отмечалось, что эффективность терапии препаратом Цель Т не уступала таковой в группе сравнения.

К моменту начала терапии пациенты обеих групп жаловались на боли средней степени тяжести; при этом степень определялась согласно визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ). Через 4 недели терапии была проведена оценка эффективности лечения по индексу WOMAC, выявившая, как и в отношении четырех основных симптомов, более выраженное снижение болевых ощущений в группе, получавшей лечение ингибиторами ЦОГ-2. Тем не менее, по окончании курса лечения разница между группами терапии находилась в рамках доверительного интервала, т.е. эффективность терапии была одинаковой в обеих группах.

Улучшение состояния по четырем основным симптомам наступило несколько раньше в группе, получавшей лечение ингибиторами ЦОГ-2. 48% пациентов этой группы (по сравнению с 20% в основной группе) сообщили о первом улучшении в течение первых двух недель. Это различие между группами было выравнено в течение 2–3 последующих недель терапии.

Общая оценка терапевтической эффективности в целом была сравнимой для обеих групп терапии. Комплаентность пациентов оценивалась как «хорошая» или «отличная» для 98% пациентов основной группы и для 97% пациентов группы сравнения ($p = 0,129$). Соответственно, 79% и 86% пациентов оценили результат лечения как «хороший» или «отличный» ($p = 0,160$). 63% пациентов из основной группы и 59% пациентов из группы ингибиторов ЦОГ-2 продолжили терапию после окончания исследования.

В аспекте переносимости отмечается достоверное преимущество гомеопатического препарата над ингибиторами ЦОГ-2 ($p < 0,0001$). 90% пациентов, получавших гомеопатический препарат, оценили его переносимость как «отличную» по сравнению с 74% пациентов группы сравнения.

В ходе терапии у пациентов группы ингибиторов ЦОГ-2 были зарегистрированы три случая побочного действия препарата: отек, диарея/тошнота/головокружение, а также (в третьем случае) неспецифические жалобы на желудок. Врачами была отмечена следующая связь с приемом препарата: «вероятная» в случае жалоб на желудок и «возможная» в случае отека; без комментариев осталась связь между терапией и случаем диарея/тошнота/головокружение. В группе препарата Цель Т побочных эффектов зарегистрировано не было.

Обсуждение

Представленное когортное исследование было выполнено согласно критериям Venson и Concato [21, 22]. По завершении максимального по длительности (10 недель) курса терапии клиническая эффективность препарата Цель Т не отличалась от таковой в группе ингибиторов ЦОГ-2, о чем свидетельствует оценка эффективности по индексу WOMAC, а также улучшение состояния в отношении четырех основных симптомов. Также между двумя группами терапии не было отмечено статистически значимых различий в отношении оценки комплаенса и общей эффективности терапии. Кроме того, для группы препарата Цель Т были характерны как более высокие показатели переносимости, по сравнению с группой ингибиторов ЦОГ-2, так и полное отсутствие побочных эффектов. Два из трех случаев побочных эффектов в группе сравнения врачи оценили как вероятно/возможно связанные с приемом ингибиторов ЦОГ-2 (рис.).

Основной задачей медикаментозной терапии остеоартрита коленного сустава является купирование боли на фоне восстановления подвижности и предупреждения развития воспалительного процесса. В связи с этим обычно назначаются обезболивающие, противовоспалительные препараты, такие как топические стероиды, неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и селективные ингибиторы ЦОГ-2 [1]. Однако существуют различия в характере фармакологической активности перечисленных групп препаратов. Традиционные НПВП ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 [15, 16], в то время как побочные эффекты данной группы препаратов на желудочно-кишечный тракт, почки и сердечно-сосудистую систему возникают в связи с комплексной активностью ЦОГ-1 [15–18]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые характеризуются менее выраженными побочными эффектами на организм, считаются более «продвинутой» группой средств — в аспекте безопасности лечения симптоматики [15–17, 20]. Частота сердечно-сосудистых и почечных заболеваний растет с увеличением возраста пациентов, и в среднем 40% пациентов, страдающих артрозом, начинают со временем испытывать гипертензию и/или атеросклероз [17–19]. Но несмотря на то, что ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются меньшим отрицательным воздействием на организм, известно о их отрицательном действии на сердечно-сосудистую систему [17]. Из-за того что изоферменты ЦОГ-2 играют важную роль в процессах выздоровления (включая рубцевание язв), а также в поддержании гомеостаза (в отношении артериального давления и вазорегуляции, функций почек, функций центральной нервной системы и костного метаболизма), ингибирование ЦОГ-2 не представляется абсолютно безопасным для организма [17].

Более органичным представляется подход, связанный со снижением концентрации протеолитических ферментов (серинпротеиназы и металлопротеиназы), которые поддерживают воспалительный процесс в экстрацеллюлярном матриксе. Подавление этих энзимов также предупреждает эффект избыточной экспрессии ЦОГ-2. Этот наиболее оптимальный подход реализуется при терапии препаратом Цель Т: исследования, проведенные *in vitro*, показали, что компоненты препарата Цель Т эффективно ингибируют как серинпротеиназы, так и металлопротеиназы [23–24].



Цель Т

Натуральная комплексная терапия артрозов

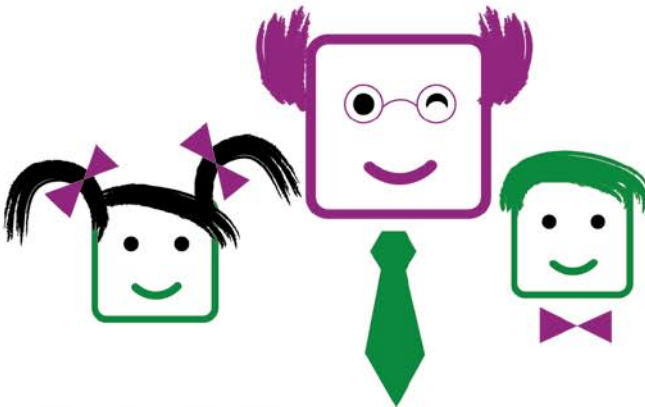
Комплексный препарат Цель Т, включающий 14 натуральных компонентов, показан для терапии артрозов различной этиологии, спондилоартрозов и плечелопаточного периартрита. Препарат обеспечивает комплексное противовоспалительное действие, питает, ремоделирует и регенерирует суставной хрящ, препятствуя его васкуляризации.

- Достоверно выраженное противовоспалительное, хондропротекторное и регенеративное действие на артрозы различной локализации
- Действенность препарата и его отличная переносимость (в том числе, в сравнении с НПВП) подтверждена при разных видах артрозов
- По своему действию не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2
- Сочетается с другими НПВП и хондропротекторами в комплексных схемах терапии артрозов и других дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, также может использоваться для монотерапии в качестве альтернативы традиционным средствам
- Три разные лекарственные формы позволяют варьировать схему терапии, адаптируя ее к конкретным обстоятельствам и индивидуальным особенностям пациента



-Heel

www.heel.com



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета
1980 руб.

Реклама

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

СИМПТОМЫ
И
СИНДРОМЫ
«КРАТКИЙ СЛОВАРЬ-СПРАВОЧНИК»
Под редакцией профессора А.Н. Савельева

ДЕТСКАЯ
ДЕРМАТОЛОГИЯ
Д. П. Крочук, А. Дж. Манн
перевод с английского под редакцией
Н. Г. Королёвой

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

Цена действительна до 31 декабря 2016 г.

16+

Выводы

Данное исследование показало, что препарат Цель Т обладает эффективностью, равной эффективности селективных ингибиторов ЦОГ-2, и при этом характеризуется лучшей переносимостью. Таким образом, комплексный гомеопатический препарат Цель Т можно рассматривать как альтернативу стандартной терапии остеоартроза коленного сустава легкой и средней степени тяжести. С точки зрения практического применения, отсутствия необходимости применения дополнительных препаратов для элиминации побочных эффектов, а также с учетом хорошей переносимости препарат Цель Т может быть рекомендован для длительной терапии остеоартроза коленного сустава. ■

Литература

1. Dt. Ges. f. Orthopädie und Traumatologie + Berufsverb. d. Ärzte f. Orthopädie (eds.). Leitlinien der Orthopädie. Köln: Dt. Ärzte-Verlag 1999; 41.
2. Strosser W., Weiser M. Patienten mit Gonarthrose gewinnen ihre Mobilität zurück // Biol Med. 2000; 29 (6): 295–299.
3. Marrona U., Weiser M., Klein P. Orale Behandlung der Gonarthrose mit Zeel comp // Orthopädische Praxis. 2000; (5): 285–291.
4. Richter M. Arthrose. München: PVG Pharmazeutische Verlagsgesellschaft mbH 1983; 100–107.
5. Stucki G., Meier D., Stucki S., Michel B.A., Tyndall A.G., Dick W., Theiler R. Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Osteoarthritis Index // Z Rheumatol. 1996; 55 (1): 40–49.
6. Geba G.P., Weaver A.L., Polis A.B. et al. Efficacy of Rofecoxib, Celecoxib, and Acetaminophen in osteoarthritis of the knee // JAMA. 2002; 287 (1): 64–70.
7. Fuchs B. Celecoxib und Rofecoxib, zwei COX-2-selektive Entzündungshemmer // Pharm Ztg. 2001; 146 (15): 1229–1238.
8. Hinz B., Brune K. Cyclooxygenase-2–10 years later // J Pharmacol Exp Ther. 2002; 300 (2): 367–375.
9. Fachinformation Celebrex. Date: October 2002.
10. Fachinformation Vioxx. Date: January 2001/
11. Rosenbaum P.R., Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects // Biometrika. 1983; 70 (1): 41–55.
12. Rubin D.B. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores // Ann Intern Med. 1997; 127 (8 Pt2): 757–763.
13. D'Agostino R.B. Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group // Stat Med. 1998; 17 (19): 2265–2281.
14. Bundesanzeiger No. 299 of December 4, 1998: Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 12. November 1998.
15. Brune K., Kalten J., Zacher J. et al. Selektive Inhibitoren der Zyklooxygenase 2. Evolution oder Revolution? // Dtsch Arztebl. 2000; 97: A1818–1825.
16. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors // Arthritis Rheum. 2000; 43: 4–13.
17. John S., Schmieder R.E. Beeinflussen COX-2-Inhibitoren das kardiovaskuläre Risiko? // DMW. 2002; 127: 156–159.
18. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs effect blood pressure? // Ann Intern Med. 1994; 121: 289–300.
19. Spence J.D. The arthritic patient with hypertension: selection of an NSAID // Scand J Rheumatol Suppl. 1986; 62: 36–40.
20. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // JAMA. 2001; 286 (8): 954–959.
21. Benson K., Hartz A.J. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials // N Engl J Med. 2000; 342 (25): 1878–1886.
22. Concato J., Shah N., Horwitz R.I. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs // N Engl J Med. 2000; 342 (25): 1887–1892.
23. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. 2 nd ed. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1997; 39–41.
24. Stancikova M. Hemmung der Leukozytenelastase-Aktivität in vitro mit Zeel T, Zeel comp. und ihren verschiedenen Bestandteilen // Biol Med. 1999; 28 (2): 83–84.

Эффективность гранулированной формы нимесулида в терапии обострений подагрического артрита

М. И. Удовика

ФКУЗ МСЧ МВД России по Ульяновской области, Ульяновск

Резюме. В работе приводится оценка противовоспалительной эффективности и безопасности гранулированной формы нимесулида в сравнении с диклофенаком и эторикоксибом у пациентов с обострением подагрического артрита. Показано, что нимесулид сопоставим по обезболивающему и противовоспалительному эффектам с диклофенаком и эторикоксибом в максимальных суточных дозировках, не оказывает патологического воздействия на функцию печени, почек и сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: подагра, артрит, боль, нимесулид, диклофенак, эторикоксиб.

Abstract. The work gives assessment of anti-inflammatory efficacy and safety of the granular form of nimesulide compared with diclofenac and etoricoxib in patients with acute exacerbation of gouty arthritis. By its anesthetic and anti-inflammatory effect, nimesulide is comparable to diclofenac and etoricoxib in maximum daily dosages, has no pathologic effects on the liver, kidneys and cardiovascular system.

Keywords: gout, arthritis, pain, nimesulide, diclofenac, etoricoxib.

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

В развитии подагры выделяют три стадии:

- 1) острый подагрический артрит (ПА);
- 2) периоды между приступами подагрического артрита (межприступная подагра);
- 3) хроническая тофусная подагра.

Клиническими особенностями артрита при подагре являются его острота — приступ артрита развивается внезапно, часто по типу моно- или олигоартрита, сопровождается интенсивным болевым синдромом в сочетании с гиперемией, гипертермией, в течение нескольких часов достигающими максимальной интенсивности. Примечательна локализация воспалительного процесса: поражаются суставы нижних конечностей, в частности I плюснефаланговые суставы. Но необходимо помнить, что у части больных с хроническим течением подагры, у женщин в процесс могут вовлекаться суставы верхних конечностей; формируется полиартрит с более мягким течением [2].

В последние годы значительно выросла заболеваемость подагрой [3].

В 2015 г. были разработаны новые классификационные критерии подагры, утвержденные Советом директоров Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Исполнительным комитетом Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR). Критерии созданы на основе количественной оценки данных, полученных при обследовании пациента, и имеют высокие чувствительность (92%) и специфичность (89%). Данные классификационные критерии позволят стандартизировать подход к формированию относительно однородных групп пациентов, имеющих клинические признаки подагры, для включения в исследования [4].

Американские эксперты считают, что наилучший эффект при купировании атаки ПА достигается при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в максимальных суточных дозах на 1–3 дня в зависимости от тяжести атаки с последующим ступенчатым снижением дозы препарата в течение нескольких дней до средней суточной дозы вплоть до полного исчезновения симптомов [5, 6]. Такая схема подходит для применения препаратов группы НПВП с периодом полувыведения 6–8 ч. Это также отражено в рекомендациях ACR 2012 г. по противовоспалительному лечению подагры как наиболее целесообразный подход применения НПВП, в том числе и во избежание нежелательных реакций.

Если обратиться к рекомендациям Британского общества ревматологов (British Society for Rheumatology, BSR) по лечению больных с острым подагрическим артритом, то одна из рекомендаций гласит: быстродействующие НПВП в максимальных дозах являются препаратами выбора в случае отсутствия противопоказаний [7, 8].

Вместе с тем при подагре неправильным является длительный период амбулаторного лечения НПВП (более 10 дней) без назначения оптимальной противовоспалительной терапии. В соответствии с современными подходами к оптимизации лечения при подагре оценку адекватности ответа на противовоспалительное лечение следует проводить в ближайшие 24 ч от начала лечения, в случае его отсутствия рекомендовано перейти на другое, более рациональное противовоспалительное лечение, в том числе комбинированное. Недостатком назначения НПВП следует считать одновременное применение двух или даже трех препаратов группы НПВП почти у половины пациентов. Известно, что назначение двух, а тем более трех НПВП одновременно значительно увеличивает риск развития нежелательных реакций [9].

Нимесулид относится к классу сульфонанилидов и является одним из первых на фармацевтическом рынке НПВП, который селективно ингибирует изофермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2).

Наличие в молекуле нимесулида метилсульфоновой группы делает его нейтральным и тем самым более безопасным для слизистой желудка по сравнению с НПВП, имеющими карбоксильную или кетозонолатовую группу, создающую кислотную среду.

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа, n = 62	2-я группа, n = 55	3-я группа, n = 55
Возраст, годы (M ± σ)	46,34 ± 3,22	48,51 ± 3,26	47,24 ± 3,26
Длительность заболевания, годы (M ± σ)	7,58 ± 3,36	7,82 ± 3,25	8,11 ± 3,14
Продолжительность обострения, дни (M ± σ)	9,32 ± 1,48	10,12 ± 1,56	10,05 ± 1,41
СОЭ до начала терапии, мм/ч (M ± σ)	41,09 ± 8,26	40,67 ± 8,45	42,09 ± 7,40
СРБ до начала терапии, мг/л (M ± σ)	10,95 ± 3,07	11,16 ± 3,17	11,47 ± 2,90
Боль по ВАШ до начала терапии, мм (M ± σ)	65,16 ± 8,24	65,45 ± 8,34	66,36 ± 8,07

Примечание. M — среднее; σ — стандартное отклонение; СРБ — С-реактивный белок; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

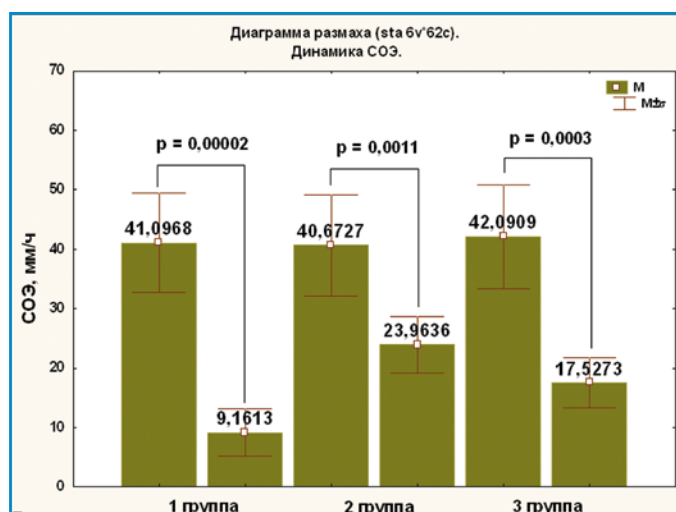


Рис. 1. Динамика СОЭ на фоне терапии

Метаболизм нимесулида происходит в две фазы: вначале через цитохром Р-450 с образованием ацетилированных метаболитов, превращающихся в активный метаболит 4 гидроксид-2 феноксиметансульфоанилид, далее через N-ацетилтрансферазу и глюкуронилтрансферазу с образованием малоактивных метаболитов. Нимесулид связывается с белками плазмы на 90%. Элиминация препарата происходит за счет метаболической трансформации, при незначительном выведении в неизменном виде с мочой и калом, в связи с чем фармакокинетика не меняется при клиренсе креатинина от 30 до 80 мл/мин и снижение дозы не требуется [10–12]. Активная субстанция нимесулида в терапевтической концентрации снижает активность миелопероксидазы и высвобождение цитокинов, подавляет синтез стромелизина и коллагеназы, разрушающих протеогликаны и коллаген. Нимесулид обладает антиоксидантной активностью, подавляя синтез супероксидных ионов и других токсических субстанций [10]. Нимесулид обладает анальгетической, противовоспалительной и антипиретической активностью благодаря уникальным химической и фармакокинетической характеристикам, а также мультифакторному механизму действия. В международных рандомизированных клинических исследованиях доказано быстрое наступление анальгезии (в течение 20–30 минут) в сочетании с хорошей переносимостью препарата в сравнении с плацебо и другими НПВП [10]. Наименьшее время для достижения максимальной концентрации в плазме крови требуется для гранулированной формы нимесулида (менее 2 часов), таблетированная форма занимает промежуточное место — более 3 часов [13, 14].

Целью настоящего исследования была оценка противовоспалительной эффективности и безопасности гранулированной формы

нимесулида (Немулекс) в сравнении с диклофенаком и эторикоксибом у пациентов с обострением подагрического артрита.

Материал и методы исследования

Для изучения эффективности и безопасности гранулированной формы нимесулида (Немулекс) было проведено рандомизированное проспективно-ретроспективное клиническое исследование, в котором приняли участие 172 пациента, страдающие подагрическим олигоартритом, отвечающим классификационным критериям ACR 1977 г. [15], с частыми обострениями. Пациенты были рандомизированы на три группы случайным методом. Первую (основную) группу составили 62 пациента, получавшие для купирования обострения подагрического артрита нимесулид в гранулированной форме (Немулекс) в саше в дозе 100 мг дважды в сутки в течение 10 дней. Во вторую (контрольную) группу были включены пациенты (55), принимавшие в периоды обострения ПА диклофенак перорально в суточной дозе 200 мг в 2 приема в течение 10 дней. В третью (контрольную) группу вошли 55 пациентов, получавших в периоды обострения ПА эторикоксиб перорально в дозе 120 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Средний возраст пациентов составил 47,24 ± 3,26 года. 100% больных составляли мужчины. Средняя длительность подагры 7,06 ± 3,25 года, средняя продолжительность обострения ПА 10,05 ± 1,41 дня (табл. 1). Все пациенты получали урикоостатическую терапию — аллопуринол перорально в суточной дозе от 100 до 300 мг в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Критериями включения в исследование были соответствующая диагностическим критериям суставная подагра продолжительностью не менее трех лет, назначение на амбулаторном этапе НПВП для купирования атак ПА, длительность применения НПВП не менее 5 дней, возраст не более 55 лет.

Критериями исключения из исследования считались впервые установленный диагноз подагры, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни печени, хроническая болезнь почек (ХБП) V стадии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

При развитии обострения ПА пациентам, обратившимся в поликлинику к ревматологу, назначали НПВП до полного купирования артритов (но не более 10 дней), в день обращения или на 2-й день определяли концентрацию в сыворотке крови мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), креатинина и мочевины, общего билирубина, аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Контрольное лабораторное обследование проводилось у всех пациентов по окончании курса противовоспалительной терапии (НПВП). Кроме того, у всех пациентов до и после курса терапии исследовались: боль по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), индекс припухлости суставов в баллах (0 — нет припухлости, 1 — пальпируемая припухлость, 2 — видимая припух-

Таблица 2

Динамика исследуемых показателей на фоне терапии, $M \pm \sigma$

Показатель		1-я группа, n = 62	2-я группа, n = 55	3-я группа, n = 55
СОЭ, мм/ч	Исходно	41,09 ± 8,26	40,67 ± 8,45	42,09 ± 7,40
	Через 10 дней	9,16 ± 3,96	23,96 ± 4,73	17,52 ± 4,13
P		0,00002	0,0011	0,0003
СРБ, мг/л	Исходно	10,95 ± 3,07	11,16 ± 3,17	11,47 ± 2,90
	Через 10 дней	3,80 ± 0,91	6,69 ± 2,18	5,81 ± 1,78
P		0,00002	0,003	0,0001
Боль по ВАШ, мм	Исходно	65,16 ± 8,24	65,45 ± 8,34	66,36 ± 8,07
	Через 10 дней	14,83 ± 5,65	35,81 ± 5,67	16,54 ± 4,79
P		0,00001	0,0013	0,005
АЛТ, МЕ/л	Исходно	18,41 ± 2,33	16,82 ± 2,56	16,51 ± 2,42
	Через 10 дней	33,11 ± 3,12	67,34 ± 3,22	59,12 ± 3,14
P		0,15	0,0001	0,001
АСТ, МЕ/л	Исходно	17,23 ± 2,18	17,26 ± 2,71	16,93 ± 2,53
	Через 10 дней	32,34 ± 2,82	62,19 ± 3,16	58,17 ± 2,19
P		0,13	0,0018	0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	Исходно	7,12 ± 2,19	8,16 ± 2,43	7,92 ± 2,36
	Через 10 дней	10,11 ± 2,62	14 ± 2,12	13,8 ± 2,17
P		0,12	0,14	0,15
Креатинин, мкмоль/л	Исходно	78,27 ± 3,65	76,22 ± 3,71	72,82 ± 3,73
	Через 10 дней	81,43 ± 3,74	118,22 ± 3,92	78,33 ± 3,82
P		0,12	0,001	0,13
Мочевина, мкмоль/л	Исходно	5,82 ± 1,66	5,91 ± 1,53	5,96 ± 1,73
	Через 10 дней	6,11 ± 1,58	6,46 ± 1,72	6,23 ± 1,82
P		0,12	0,12	0,10

Примечание. M — среднее; σ — стандартное отклонение; p — достоверность отличий от исходных значений.

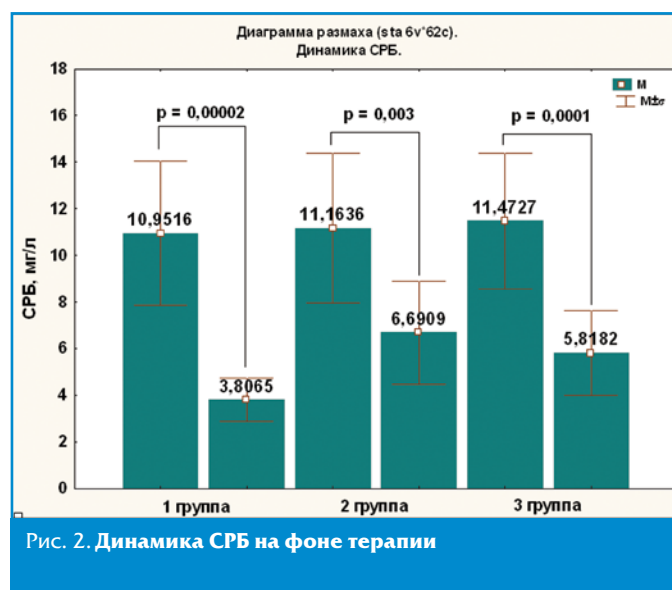
лость, 3 — выраженная припухлость), гиперемия кожных покровов над суставом в баллах (0 — нет, 1 — неяркая, слабая, 2 — средняя, умеренная, 3 — выраженная), суставной индекс в баллах (0 — нет боли, 1 — боль при пальпации, о которой больной говорит, 2 — боль при пальпации, заставляющая больного скорчить гримасу, 3 — боль при пальпации, заставляющая больного отдернуть пораженную конечность).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica base 6.0. Использованы непараметрические методы вариационной статистики. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни. Для выявления зависимостей использовали корреляционный анализ Спирмена и Краскелла-Уоллиса. Статистическую значимость различий констатировали при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

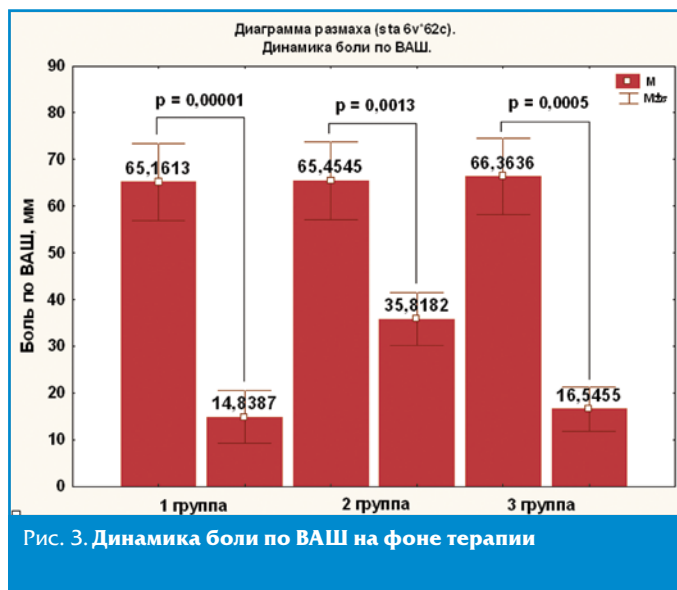
У пациентов во всех трех группах на фоне терапии НПВП было достигнуто статистически значимое снижение уровня острофазовых показателей крови (СОЭ и СРБ).

У пациентов 1-й группы, принимавших нимесулид в гранулированной форме, после 10-дневного курса терапии была отмечена нормализация уровня СОЭ: с 41,09 ± 8,26 до 9,16 ± 3,96 мм ($p = 0,00002$, $r = 0,6731$; рис. 1). У пациентов, получавших диклофенак перорально в суточной дозе 200 мг, уровень СОЭ снизился с 40,67 ± 8,45 мм до 23,96 ± 4,73 мм ($p = 0,0011$, $r = 0,4270$; рис. 1). У пациентов 3-й группы уровень СОЭ снизился с 42,09 ± 7,40 до 17,52 ± 4,13 мм ($p = 0,0003$, $r = 0,5287$; рис. 1).



Уровень СРБ у пациентов в 1-й и 3-й группах снизился до нормальных значений: в 1-й группе с 10,95 ± 3,07 до 3,80 ± 0,91 мг/л ($p = 0,00002$, $r = 0,7858$), в 3-й группе с 11,47 ± 2,90 до 5,81 ± 1,78 мг/л ($p = 0,0001$, $r = 0,5902$), рис. 2. У пациентов 2-й группы по окончании курса терапии сохранялось незначительное повышение уровня СРБ: с 11,16 ± 3,17 до 6,69 ± 2,18 мг/л ($p = 0,003$, $r = 0,4723$), рис. 2.

Использование нимесулида в гранулированной форме (Немулекс) в суточной дозе 200 мг в течение 10-дневного курса терапии не при-



вело к отрицательной динамике биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек (табл. 2). У пациентов во 2-й группе в 46% случаев (у 25 пациентов) было отмечено повышение уровня креатинина более 115 мкмоль/л, в 52% случаев (у 27 пациентов) выявлено повышение уровня трансаминаз (АЛС, АСТ) более 60 МЕ/л (табл. 2). В 3-й группе у 19 пациентов (34%) по окончании курса терапии было зарегистрировано повышение уровня трансаминаз более 50 МЕ/л (табл. 2).

Во 2-й группе 7 пациентов (12%) отказались от применения диклофенака ввиду появления изжоги. В 3-й группе у 5 пациентов (8%) был отменен эторикоксиб ввиду развития стойкой артериальной гипертензии.

По своей суммарной переносимости нимесулид превосходит многие «традиционные» НПВП: он относительно редко вызывает диспепсию и другие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. В отношении иных класс-специфических осложнений, в частности кардиоваскулярных, а также риска развития гепатотоксических реакций нимесулид имеет выгодный профиль безопасности по сравнению с другими наиболее часто применяемыми НПВП [16].

Переносимость Немулкса была оценена как хорошая и отличная подавляющим большинством пациентов. На отличную эффективность препарата указали 48 больных, на хорошую — 12, на удовлетворительную — 2, на неудовлетворительную — 0.

У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ: в 1-й группе с $65,16 \pm 8,24$ до $14,83 \pm 5,65$ мм ($p = 0,00001$, $r = 0,7600$), во 2-й группе с $65,45 \pm 8,34$ до $35,81 \pm 5,67$ мм ($p = 0,0013$, $r = 0,3873$), в 3-й группе с $66,36 \pm 8,07$ до $16,54 \pm 4,79$ мм ($p = 0,0005$, $r = 0,5615$), рис. 3. При этом у пациентов во 2-й группе, принимавших диклофенак, к концу курса терапии сохранялась умеренная боль ($35,81 \pm 5,67$ мм) у 50% пациентов.

У пациентов в 1-й группе к концу курса терапии индекс припухлости и суставной индекс составляли 0 баллов. У пациентов во 2-й группе по окончании курса терапии индекс припухлости составил $1,03 \pm 0,12$ балла, суставной индекс $1,2 \pm 0,12$. У пациентов в 3-й группе после проведенного курса терапии индекс припухлости составил 0 баллов, суставной индекс $1,06 \pm 0,08$ балла.

Таким образом, нимесулид в гранулированной форме (Немулекс) в среднетерапевтической дозе 200 мг в сутки сопоставим по обезболивающему и противовоспалительному эффектам с диклофенаком и эторикоксибом в максимальных суточных дозировках. В то же время Немулекс, по результатам проведенного исследования, в отли-

чие от диклофенака и эторикоксиба не вызывает развития нежелательных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. Нимесулид в гранулированной форме (Немулекс) оказывает выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект у пациентов с обострением подагрического артрита.
2. Применение Немулкса в среднетерапевтической суточной дозе 200 мг коротким курсом в течение не более 10 дней не вызывает патологического воздействия на функцию печени, почек и сердечно-сосудистую систему.
3. Немулекс может быть рекомендован как препарат выбора для купирования обострений подагрического артрита. ■

Литература

1. Насонова В. А., Барскова В. Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Научно-практическая ревматология. 2004; 1: 5–7.
2. Шамсутдинова Н. Г., Якупова С. П. Подагрический артрит в общей врачебной практике // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7, приложение 2. С. 208–211.
3. Zhu Y., Pandya B., Choi H. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // Arthr. and Rheum. 2011; 63: 3136–3141.
4. Елисеев М. С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) // Научно-практическая ревматология. 2015. № 6, т. 53. С. 581–585.
5. Wortmann R. Treatment of acute gouty arthritis: One physician's approach and where this management stands relative to developments in the field // Curr. Rheum. Rep. 2004; 6: 235–239.
6. Wortmann R. Gout and hyperuricemia. In: Firestein G., ed. Kelly's textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:1481–1524.
7. Jordan K., Cameron J. S., Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British health Professionals in Rheumatology Guideline for the management of Gout // Rheumatology. 2007; 46: 1372–1374.
8. Елисеев М. С., Барскова В. Г. Применение эторикоксиба у больных подагрой в реальной клинической практике // Современная ревматология. 2013. № 2. С. 52–56.
9. Lewis S., Langman M., Laporte J. Dose-response relationship between individual nonaspirine antiinflammatory drug (NANSIDS) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data // Br. J. Clin. Pharmacol. 2002; 54: 320–326.
10. Rainsford K. D. Nimesulide: overview of properties and applications // Drugs today, suppl B, 2001; 37: 3–7.
11. Bennet A., Vila D. Nimesulid — a non-steroidal anti-inflammatory drug, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor // Vutr Boles, 2000; 32 (1): 33–36.
12. Rainsford K. D. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. // Curr Med Res Opin, 2006, Jun; 22 (6): 1161–1170.
13. Барскова В. Г., Кудяева Ф. М. Применение гранулированной формы нимесулида при подагре // РМЖ. 2007; № 26: 2020–2022.
14. Кудяева Ф. М., Елисеев М. С., Барскова В. Г., Насонова В. А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите // Тер. архив. 2007; № 5: 35–40.
15. Wallace S. L., Robinson H., Masi A. T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout // Arthr. and Rheum. 1977; 20: 895–900.
16. Лебедева М. В. Подагрическая суставная атака: клиническая картина и тактика лечения // Фарматека. № 9. 2011. С. 24–28.

НЕМедленно РАСТВОРЯЕТ БОЛЬ

**НИМЕСУЛИД
ГРАНУЛЫ**
для приготовления
суспензии 100 мг
№10
№30

Информация для специалистов здравоохранения.
Для медицинских конференций.
Регистрационный номер: ЛСР-006686/10



Клиническая эффективность гомеопатического биорегуляционного препарата при лечении пациентов с острыми и подострыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата

А. А. Марьяновский, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Рассмотрено применение гомеопатического препарата в лечении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Гомеопатическое лечение лучше переносится пациентами, чем нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и может рассматриваться в качестве альтернативы традиционным НПВП, что особенно оправдано в случаях непереносимости НПВП, а также при наличии к ним противопоказаний.

Ключевые слова: заболевания суставов, травмы, гомеопатия, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства.

Abstract. Application of homeopathic preparations in treatment of patients with musculoskeletal diseases was considered. Homeopathic treatment has better tolerance than non-steroid anti-inflammatory preparations (NAIP) and may be considered as an alternative to traditional NAIP, which is particularly reasonable in case of NAIP intolerance, as well as in case of contraindications against them.

Keywords: joint diseases, injuries, homeopathy, anti-inflammatory and immunomodulating features.

Комплексный гомеопатический препарат Траумель С по результатам различных исследований и накопленного практического опыта применения используется в терапии различных травм, а также при дегенеративных и иммунологических нарушениях. Он содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента в гомеопатических разведениях. Препарат Траумель С оказывает обезболивающее, противоотечное и антиэкссудативное действие, его назначение способствует быстрому купированию воспаления и боли, исчезновению геморрагий.

Клиническое применение препарата Траумель С основано на понимании происхождения заболеваний как нарушения биорегуляционных процессов. Концепция биорегуляции рассматривает болезнь как защитный механизм, который возникает при воздействии токсичных экзогенных и эндогенных факторов. Такие факторы способны нарушать обмен веществ в клетках и во внеклеточном матриксе (ВКМ). В биорегуляционной медицине важнейшим этапом в восстановлении считается достижение биорегуляционного баланса между про- и противовоспалительными цитокинами.

Биорегуляционная концепция имеет много общего с современным пониманием иммунологии как психонейроэндокринно-иммунологической комплексной системы. Концепция учитывает современные гипотезы о способе действия микродоз или сверхнизких доз (концентраций веществ), такие как

вспомогательная иммунологическая реакция [1], и объединяет ретикулоэндотелиальную и аденогипофизарную системы, нервные рефлексы, процессы детоксикации соединительной ткани и печени [2, 3].

В данной статье рассмотрены результаты клинического применения препарата Траумель С. Особое внимание уделяется вопросу, связанному с влиянием иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств препарата Траумель С на его клиническую эффективность. Кроме того, представлены материалы о клиническом применении данного препарата, который, не уступая по эффективности нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), лучше переносится пациентами и может рассматриваться в качестве альтернативы традиционным НПВП [17]. Биорегуляционный подход к терапии можно считать особенно оправданным в случаях непереносимости НПВП, а также при наличии к ним противопоказаний. В отличие от обычных НПВП, Траумель С не ингибирует каскад арахидоновой кислоты и, соответственно, синтез простагландинов.

Поиск и оценка

Был проведен поиск статей по применению препарата Траумель С в базах данных AMED, Medline, Embase и Cochrane Library. Для определения таких публикаций использованы названия препарата Траумель С и его компонентов. Проанализированы все материалы с 1966 г., содержащие данные об эффективности лечения, дозировках, противопоказаниях, побочных реакциях (при этом учитывались клинические

и лабораторные показатели), использовании во время беременности/лактации и механизмах действия. Все клинические исследования, связанные с препаратом Траумель С и/или его компонентами, рассмотрены, внесены в список и проанализированы. Качество рандомизированных контролируемых исследований оценивалось с помощью шкалы Джадада [4], валидизированного инструмента для оценки методологического качества по шкале от 0 (плохо) до 5 (хорошо).

Данные о клинической эффективности и безопасности препарата Траумель С, его компонентов, плацебо и активного контроля рассмотрены в контексте современных иммунологических понятий. Наряду с возможным участием ряда компонентов Траумель С в иммунологических процессах, обсуждены некоторые механизмы, вероятно, влияющие на проявление клинической эффективности Траумель С при некоторых показаниях.

Результаты

Обзор работ и исследований

Доклинические исследования. В доклинических исследованиях Траумель С продемонстрировал широкий спектр противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств *in vitro* и *in vivo*. При использовании на животных также показано антиоксидантное воздействие Траумель С и его влияние на заживление ран.

Клиническая эффективность. Рассмотренные клинические исследования препарата Траумель С включали шесть рандомизированных контролируемых исследований, 19 нерандомизированных контролируемых исследований, а также четыре когортных исследования. Существует также немало описаний клинических случаев использования данного препарата. Все галеновые формы препарата Траумель С (раствор для инъекций, таблетки, капли, мазь) были изучены в широком диапазоне зарегистрированных и незарегистрированных показаний.

Эффективность при зарегистрированных показаниях

Острые спортивные травмы

В рандомизированном двойном слепом исследовании влияния терапии на подвижность суставов (основной показатель эффективности), боль при движении и углы супинации (пораженного сустава по сравнению с неповрежденным контралатеральным (противоположным) суставом) мазь Траумель С ($n = 36$) сравнивалась с плацебо (мазевой основой, $n = 37$) у пациентов с растяжением связок голеностопного сустава [5]. Также в качестве базисного лечения все пациенты получали электротерапию. Мазь Траумель С достоверно повышала подвижность суставов к десятому дню ($p < 0,05$) и снижала боль при движении ($p < 0,0001$). Исследование рассматривается как правильно проведенное и представленное (4 балла по шкале Джадада), хотя процедура рандомизации не была описана.

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании 102 пациента с острыми спортивными травмами (вывихи, ушибы первой или второй степени) получали мазь Траумель С ($n = 34$), Траумель в усеченном составе (содержит только пять компонентов, $n = 34$) или плацебо (мазевая основа, $n = 34$) [6]. Терапия (2 раза по 10 г мази в сутки) начата не позднее 4-го дня после травмы. Отек (основной показатель) существенно купирован при использовании Траумель на 15-й день, но снижение относительно плацебо статистически

значимым оказалось только для группы Траумель. Такие показатели, как увеличение мышечного усилия, снижение боли и времени до возвращения к тренировкам были лучше в группе полной мази Траумель С. Методологическое качество данного исследования оценено как хорошее (4 балла по шкале Джадада). В работе присутствуют описание процедуры рандомизации, статистическая оценка, критерии включения/исключения, а также непрерывный контроль качества в ходе исследования.

При сравнении эффективности применения мази Траумель С ($n = 25$) и мази Траумель С в сочетании с гальванотерапией ($n = 25$) у спортсменов с растяжением латеральной связки голеностопного сустава (травма супинации-деформации), боль в состоянии покоя снижалась к 7-му дню в обеих группах [7]. Однако эффект монотерапии препаратом Траумель С оказывался более выраженным при болях, возникающих при сдавлении и движении.

Применение капель Траумель С (дозировка по 10 капель 3 раза в сутки) сравнивалось в рамках нерандомизированного исследования с обычной стандартной терапией у 75 больных с ушибами мягких тканей и переломами. У большинства пациентов положительные результаты проводимого лечения отмечались в течение первых 5 дней [8]. Пр продемонстрирован дозозависимый эффект; схема «30 капель 3 раза в сутки» является более эффективной, чем «10 капель 3 раза в сутки». Дозозависимый эффект наблюдался также при сравнении капель Траумель С — в дозах «15 капель 3 раза в сутки» и «10 капель 3 раза в сутки», используемых в качестве дополнения к применению мази Траумель [9]. Оказалось, что при отеке мягких тканей, развивающемся при переломах, высокие дозы рассматриваемого препарата более эффективно по сравнению с низкими дозами уменьшали окружность пораженной конечности после снятия гипсовой повязки (26 пациентов).

Еще одно свидетельство эффективности мази Траумель С обнаружено при многоцентровом мониторинговом исследовании, которое включало 3422 пациента с различными повреждениями опорно-двигательного аппарата [10]. Эффективность препарата Траумель С была оценена как «отличная» или «хорошая» соответственно у 48,3% и 38,4% пациентов.

Гемартрозы

Проведено рандомизированное двойное слепое исследование, в рамках которого сравнивали эффективность применения раствора для инъекций Траумель С (внутрисуставные инъекции — 2 мл в 1-й, 4-й и 8-й день) с плацебо (внутрисуставные инъекции раствора хлорида натрия — 2 мл в 1-й, 4-й, 8-й день) у 73 пациентов с травматическим гемартрозом коленного сустава. При оценке таких показателей, как окружность и подвижность сустава, интенсивность болевого синдрома и объем выпота, показано, что эффективность Траумель С превосходила плацебо [11].

У пациентов с острыми травматическими выпотами в коленный сустав (гемартроз и гидартроз) инъекции Траумель С (внутрисуставные инъекции по 2,2 мл) после аспирации гематомы снижали частоту рецидивов через 3 недели по сравнению со стандартными основными видами терапии [12]. У 89% (25 из 28) пациентов, получавших Траумель С, по сравнению с 21% (4 из 19) пациентов

контрольной группы суставные выпоты не обнаруживались.

Эпикондилиты

В открытом нерандомизированном многоцентровом исследовании лечение местными инъекциями (2,2 мл) Траумель С сравнивали с внутримышечными инъекциями НПВП (преимущественно, диклофенаком) у 184 пациентов с эпикондилитом [13]. Дополнительные методы лечения и физиотерапия были разрешены в течение 2 недель во время наблюдения, но пациенты, получавшие Траумель С, не должны были получать НПВП, а пациенты, получавшие НПВП, не должны были получать никаких лекарственных средств в микродозах или сверхнизких разведениях. Исследование показало, что Траумель С не менее эффективен, чем НПВП. После лечения препаратом Траумель С, по сравнению с НПВП, отмечалось значительное купирование боли в состоянии покоя и при движении (при торсионной (вращении) и при экстензионной (разгибании) подвижности суставов).

Тендиниты

Пациенты с тендинитами изучались в открытом нерандомизированном контролируемом исследовании, где сравнивалась термотерапия (Hydrosun, $n = 84$), инъекции Траумель С (по 1 ампуле [2 мл] раствора для инъекций 2 раза в неделю, $n = 48$) и сочетание термотерапии и инъекций Траумель С (по 1 ампуле [2 мл] раствора для инъекций 2 раза в неделю, $n = 79$) [14]. Траумель С смешивали с 1% мекаином* и вводили в болевые точки, лечение проводили на протяжении 4–6 недель. Установлено, что наиболее эффективным методом лечения являлись инъекции Траумель С, следующей по эффективности была комбинированная терапия. Оценка с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) до и после терапии показала, что степень выраженности боли у пациентов, получавших Траумель С в качестве монотерапии, значительно снижалась после 3–4 недели ($p < 0,001$) и эффект сохранялся в течение по крайней мере 12 месяцев после прекращения лечения.

Наблюдательное исследование, в котором участвовало 357 пациентов с острыми и хроническими тендинопатиями, также показало, что эффективность местного применения мази Траумель С в течение 28 дней была сопоставима с таковой для геля диклофенак [15]. У большинства пациентов улучшения наблюдались уже на 3–7 день лечения. Степень выраженности болевого симптома (при измерении боли по баллам) снизилась на $5,7 \pm 2$ и $5,0 \pm 2,7$ соответственно в группах Траумель С и диклофенака; сопоставимые улучшения отмечались и при оценке подвижности.

Дегенеративные и травматические заболевания опорно-двигательного аппарата

В большом наблюдательном исследовании, в котором участвовал 3241 пациент с дегенеративными и травматическими поражениями опорно-двигательного аппарата, включая артрозы, изменения в мышцах (миогелозы), деформации, периартропатии плечевого сустава, эпикондилиты и тендовагиниты, лечение проводилось с помощью инъекций Траумель С [18]. Все пациенты получали инъекции Траумель С в рамках обычного лечебного курса от нескольких дней до более чем 6 месяцев. Врачи оценивали эффек-

тивность препарата Траумель С как «хорошую» или «отличную» у 78,8% пациентов и сообщили, что никакого улучшения не произошло лишь в 3,5% случаев.

В другом крупном наблюдательном исследовании, в котором участвовало 1359 амбулаторных пациентов, также сообщается о «хорошей» или «отличной» эффективности таблеток и капель Траумель С при лечении поражений и воспалительных изменений у 80% пациентов [19]. Сходные результаты отмечались и при терапии препаратом симптомов фибромиалгии [16].

Эффективность при незарегистрированных показаниях *Мукозиты, ассоциированные с химиотерапией*

Согласно шкале выраженности стоматита (ВОЗ), препарат Траумель С продемонстрировал значительные преимущества при лечении стоматитов, возникающих при аллогенной ($n = 16$) или аутологичной ($n = 16$) трансплантации стволовых клеток [20]. В этом исследовании пациенты были рандомизированы следующим образом: для полоскания полости рта применялся раствор для инъекций Траумель С — по 1 ампуле 5 раз в сутки ($n = 17$) либо использовалось плацебо (раствор без активных компонентов, $n = 15$) в течение 4 недель. Сообщалось о немедленном купировании боли после применения препарата Траумель С. Показатели выраженности стоматита по критериям ВОЗ у пациентов, получавших Траумель С, были значительно ниже, чем у пациентов в группе плацебо (10,4 против 24,3; $p < 0,01$). Развитие (66% против 93%) и ухудшение (47% против 93%) стоматита в группе Траумель С наблюдались также значительно реже, по сравнению с группой плацебо (4 балла по шкале Джадада).

В нерандомизированном исследовании, в котором участвовало 27 пациентов с индуцированным химиотерапией стоматитом, показано снижение продолжительности и выраженности симптомов мукозита у пациентов, использовавших раствор для инъекций Траумель С в качестве полоскания для рта, по сравнению со стандартной терапией [21]. Наблюдалось также довольно быстрое (в течение 20 минут — 2,5 часов) купирование боли после применения препарата Траумель С.
Кортикостероид-зависимая бронхиальная астма

В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с кортикостероид-зависимой бронхиальной астмой продолжительностью более 5 лет, получавших триамцинолон (4–8 мг в сутки), наблюдался положительный результат при лечении препаратом Траумель С [22]. В дополнение к основному лечению кортизоном и метилксантином пациенты получали инъекции Траумель С (1 ампула каждые 5–7 дней в течение 20 недель, $n = 71$) или плацебо ($n = 32$). В группе Траумель С улучшились показатели спирометрии и снизились уровни IgE. Более того, если в группе плацебо потребность в стероидах возрастала, то у пациентов, получавших Траумель С, необходимость применения данных препаратов, наоборот, снижалась. Недостатки исследования, касающиеся отчетности по рандомизации и применению процедуры двойной анонимности («двойного ослепления»), послужили причиной для оценки 3 балла по шкале Джадада.

В нерандомизированном исследовании пациенты с тяжелой кортикостероид-зависимой бронхиальной астмой ($n = 50$) были отнесены к одной из двух групп: одна группа получала стандартное лечение стероидами/метотрексатом, другая — стандартное лечение стероида-

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

ми/циклоспорином [23]. Пациенты каждой из этих групп были затем еще раз разделены на группы, дополнительно получавшие инъекции Траумель С и Энгистол, плацебо или вообще не получавшие дополнительного лечения. Это исследование показало, что сочетание препаратов Траумель С и Энгистол может способствовать улучшению состояния больных бронхиальной астмой: наиболее выраженное снижение потребности в стероидах наблюдалось у пациентов, получающих данную комбинированную терапию.

Тонзиллэктомия (послеоперационное лечение)

В исследовании участвовало 80 пациентов, которым была проведена операция по поводу гнойного тонзиллита. В послеоперационном периоде пациенты получали либо Траумель С (раствор для инъекций, 1 ампула в сутки, внутримышечно, $n = 40$), либо стандартную терапию ($n = 40$) [24]. Через 5 дней пациенты, получавшие Траумель С, сообщали о более существенном снижении болевого симптома (которое оценивали по ВАШ) по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение ($p = 0,04$). Также у пациентов, получавших Траумель С, отмечалось снижение болевого симптома при открывании рта на следующий день после операции; они начинали принимать пищу раньше, чем пациенты группы плацебо.

Безопасность

Основные побочные реакции. Реакции гиперчувствительности наблюдались в единичных случаях применения препарата Траумель С, при использовании мази Траумель С отмечались локальные кожные аллергические реакции. В редких случаях системная терапия препаратом Траумель С может быть связана с повышенным слюноотделением.

Здоровые добровольцы. В открытом исследовании, в котором изучалась безопасность препарата Траумель С, отмечено 36 проходящих побочных реакций, от легких до умеренных, у 11 из 20 здоровых добровольцев, получавших таблетки Траумель С (6 таблеток в сутки) [28]. Наиболее часто наблюдались: головная боль ($n = 15$), диарея, дискомфорт/вздутие живота ($n = 6$) и тошнота ($n = 3$). Ни одно из указанных событий не может считаться связанным с приемом препарата Траумель С, и все эти неблагоприятные реакции исчезали самостоятельно, несмотря на продолжение лечения.

Раствор для инъекций Траумель С. В рандомизированном клиническом исследовании, в которое были включены пациенты с мукозитами, ассоциированными с химиотерапией, показано, что профиль неблагоприятных реакций, наблюдавшихся у пациентов, получавших инъекции Траумель С, отличался от профиля неблагоприятных реакций у пациентов, получавших плацебо [20]. Реакция «трансплантат против хозяина», сепсис, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта чаще наблюдались у пациентов группы Траумель С, а веноокклюзионная болезнь и пневмония — у пациентов группы плацебо. В двух других наблюдательных исследованиях переносимость инъекций Траумель С для большинства пациентов была оценена как «хорошая» или «отличная»: в одном исследовании участвовало 184 пациента с эпикондилитом, в другом — 3241 пациент с различными ортопедическими нарушениями [13, 18].

Мазь Траумель С. В мониторинговом многоцентровом исследовании, включающем более 3400 пациентов, под-

тверждена хорошая переносимость мази Траумель С [10]. Побочные реакции, в том числе временное местное раздражение или аллергические кожные реакции, наблюдались только в 13 случаях. Из-за аллергических реакций лечение было прекращено у 3 пациентов.

Наблюдательные исследования. Безопасность всех существующих на рынке лекарственных форм препарата Траумель С была рассмотрена в масштабном исследовании с участием более 3,6 млн пациентов [29]. Неблагоприятные побочные реакции наблюдались лишь в 0,0035% случаев. Большинство побочных реакций составляли легкие кожные реакции после нанесения мази и зуд в месте инъекции препарата Траумель С, оба эффекта исчезали после прекращения лечения.

Сравнение с НПВП. Наблюдательное нерандомизированное исследование продемонстрировало отличную переносимость инъекций Траумель С по сравнению с инъекциями НПВП на 184 пациентах с эпикондилитом [13]. По результатам данного исследования переносимость была оценена как «отличная» у 87,7% пациентов, получавших Траумель С, и у 44,9% пациентов, получавших НПВП.

Обсуждение

В данном обзоре представлены доказательства клинической эффективности комплексного (многокомпонентного) препарата Траумель С и входящих в его состав компонентов, учитывая широкий диапазон показаний к применению рассматриваемого препарата. Показания к применению включают ушибы, переломы, эпикондилиты, заболевания опорно-двигательного аппарата, тендиниты и тендинопатии. Кроме того, в обзоре обсуждаются механизмы действия препарата Траумель С и его компонентов — биорегуляторный, иммуномодулирующий и противовоспалительный. В общей сложности 6 рандомизированных контролируемых исследований, 19 нерандомизированных контролируемых исследований, 4 когортных исследования, а также многочисленные описания клинических случаев подтверждают целесообразность клинического применения препарата Траумель С при определенных показаниях, а несколько контролируемых исследований свидетельствуют также о соответствующей активности компонентов, входящих в состав препарата Траумель С.

Эффективность препарата Траумель С при всех указанных показаниях предполагает существование различных механизмов действия данного препарата и НПВП. В отличие от НПВП, Траумель С и входящие в его состав компоненты не влияют непосредственно на метаболизм арахидоновой кислоты, но оказывают биорегуляторное действие посредством ингибирования различных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α); модулирования регуляторных Т-клеток/трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β), а также ингибирования секреции ИЛ-8 и ФНО- α . Рассмотренные данные свидетельствуют о значительном иммуномодулирующем влиянии по крайней мере на две важные терапевтические системы: внеклеточный матрикс (ВКМ) и регуляторные Т-клетки.

В современной клинической практике мазь Траумель С широко используется при лечении поражений и травм, полученных при тяжелой физической нагрузке, а также при лечении спортивных травм. Эффективность

Траумель С при данных показаниях подтверждена исследованиями ряда компонентов Траумель С (в том числе *Arnica montana*, *Calendula officinalis* и *Chamomilla*), которые продемонстрировали иммуномодулирующий, противовоспалительный и обезболивающий эффекты. Кроме того, эффективность Траумель С подтверждена довольно масштабной программой клинических исследований, в которую были включены рандомизированные и нерандомизированные исследования. Два правильно проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (4 балла по шкале Джадад) продемонстрировали более выраженное снижение отека и боли и улучшение подвижности у пациентов, применявших мазь Траумель С, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [5, 6]. Согласно результатам дополнительных исследований Траумель С не менее эффективен, чем НПВП, в том числе диклофенак [13, 15]. К тому же эти данные подкрепляются многоцентровым мониторинговым исследованием с участием более 3000 пациентов, проходивших соответствующее лечение [10]. «Хорошая» и «отличная» эффективность препарата Траумель С была продемонстрирована более чем у 80% пациентов.

Наиболее вероятное объяснение эффективности препарата Траумель С при лечении травм, полученных при тяжелых физических и спортивных нагрузках, связано с индуцированием ремоделирования ВКМ и восстановления тканей. Заживление ран кожи начинается с изменения взаимодействия кератиноцитов и ВКМ на краях раны, где мигрировавшие в эту область клетки подвергаются воздействию дермального коллагена. В конечном счете, этот процесс приводит к изменениям в ВКМ и развитию более благоприятных условий для миграции клеток [30].

Считается также, что Траумель С играет определенную роль в модулировании активности фактора роста, которая приводит к регенерации скелетных мышц после травмы [25]. Регенерация регулируется фактором роста фибробластов, тромбоцитарным фактором роста, инсулиноподобным фактором роста и ТФР- β , что оказывает существенное воздействие на реорганизацию клеточного матрикса. В ходе исследований показано, что ТФР- β 1 и ТФР- β 3, экспрессируемые регенерирующими мышцами в первые дни после травмы, влияют почти на все важнейшие процессы мышечной регенерации [31]. Данные наблюдения подтверждают регуляторное и иммуномодулирующее действие препарата Траумель С при регенерации тканей после физических и спортивных травм. Эта теория опирается на доклинические исследования, предполагающие, что экзогенный ТФР- β может способствовать заживлению острых и хронических ран [32], и исследование фазы II, продемонстрировавшее положительный эффект топического применения ТФР- β 2 при диабетической язве стопы [33]. Таким образом, улучшение ТФР- β -«сигналинга» объясняет, по крайней мере частично, эффективность препарата Траумель С при заживлении ран и восстановлении тканей.

В двух плацебо-контролируемых исследованиях, одно из которых было рандомизированным, изучалось применение внутрисуставных инъекций Траумель С у пациентов с гемартрозом. Рандомизированное исследование выявило более выраженную по сравнению с плацебо эффективность Траумель С — учитывались такие параметры, как объем и мобильность сустава, интенсивность боли и объем выпо-

та [11]. В нерандомизированных исследованиях было показано, что у пациентов после инъекций Траумель С наблюдалось снижение объема выпота по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; при этом ни одному пациенту, прошедшему курс лечения препаратом Траумель С, повторная аспирация не потребовалась [12].

Как было показано в нерандомизированном многоцентровом исследовании, при лечении пациентов с эпикондилитом, учитывая различные параметры, инъекции Траумель С так же эффективны, как инъекции НПВП [13]. Также применение Траумель С в большей степени по сравнению с НПВП способствовало снижению боли в состоянии покоя и улучшению подвижности суставов. Пациенты, получавшие Траумель С, значительно чаще оценивали общую эффективность лечения как «хорошую» или «отличную». Эти результаты свидетельствуют о том, что Траумель С может считаться реальной альтернативой НПВП при симптоматическом лечении эпикондилита.

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие препарата Траумель С при лечении мукозитов, вызванных химиотерапией, было продемонстрировано в рандомизированном исследовании (4 балла по шкале Джадад) [20] и в другом нерандомизированном исследовании [21]. В данном случае эффективность препарата Траумель С может быть объяснена ингибированием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) на начальных стадиях воспаления (мукозита), способностью определенных компонентов Траумель С «защищать» ткани в ходе развития заболевания, антибактериальными свойствами ряда компонентов, а также биорегуляторными механизмами, поддерживающими регенерацию при заживлении.

Контролируемое исследование показало, что восстановительный период после тонзиллэктомии лучше протекал у пациентов, которым был назначен Траумель С, по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение [24]. Это наблюдение подтверждается рядом исследований компонентов, входящих в состав препарата Траумель С, в том числе *Arnica D12* — при послеоперационной боли [27], *Arnica D30* — после тонзиллэктомии, *Aconitum napellus* — при послеоперационной боли и беспокойстве у детей [26].

Также было показано, что при лечении пациентов с различными спортивными травмами и поражениями препарат Траумель С столь же эффективен, как и НПВП. Продemonстрированные в рамках наблюдательного исследования у пациентов с острыми и хроническими тендинопатиями уменьшение выраженности боли и улучшение подвижности сопоставимы для групп Траумель С и НПВП [15]. Похожие результаты также наблюдались у пациентов с эпикондилитом после местных инъекций Траумель С и внутримышечных инъекций НПВП [13]. Эти наблюдения подтверждаются данными недавно опубликованного двойного слепого исследования [34]. В этом исследовании, проведенном с участием ведущих профессиональных спортсменов, у которых наблюдались нетравматические боли в сухожилиях, сообщалось о более значительном купировании болевого симптома после применения мази Траумель С по сравнению с мазью диклофенак и плацебо.

Выводы

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о клинической эффективности биорегуляторного пре-

парата Траумель С при лечении пациентов с острыми или подострыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включая различные повреждения и спортивные травмы. Наблюдаемая клиническая эффективность препарата Траумель С может объясняться его иммуномодулирующим, противовоспалительным и обезболивающим действием, что, в свою очередь, обусловлено сбалансированным корректным сочетанием составляющих его компонентов. Эффективность и прекрасный профиль безопасности Траумель подчеркивают целесообразность применения данного препарата в качестве терапии выбора бытовых и спортивных травм, а также в качестве альтернативы НПВП. ■

Литература

- Heine H., Schmolz M. Induction of the immunological bystander reaction by plant extracts // Biomed Ther. 1998; 16 (3): 224–226.
- Smit A., O'Byrne A., Van Brandt B., Bianchi I., Kuestermann K. Introduction to Bioregulatory Medicine. Stuttgart, Germany: Thieme; 2009.
- Pischinger A., Heine H. The Extracellular Matrix and Ground Regulation: Basis for a Holistic Biological Medicine. Berkeley, CA: North Atlantic Books; 2007.
- Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? // Control Clin Trials. 1996; 17 (1): 1–12.
- Zell J., Connert W.D., Mau J., Feuerstake G. Treatment of acute sprains of the ankle joint. Double-blind study assessing the effectiveness of a homeopathic ointment preparation [article in German] // Fortschr Med. 1988; 106 (5): 96–100.
- Bohmer D., Amburs P. Treatment of sport injuries with Traumeel ointment: a controlled double-blind study with Traumeel ointment for treatment of sport injuries // Biol Ther. 1992; 10 (4): 290–300.
- Thiel W. The treatment of sport injuries and sports lesions with Traumeel // Biol Ther. 1997; 5 (1): 7–10.
- Geiger G. Clinical experiences with Traumeel in soft tissue contusions and fractures and with Vertigoheel in commotio cerebri acuta [article in German] // Med Welt. 1968, May 4; 18: 1203–1204.
- Mergen H. Therapie posttraumatische Schwellungen mit Traumeel // Biologische Med. 1983; 12: 340–343.
- Zenner S., Metelmann H. Therapieerfahrungen mit Traumeel S Salbe — Ergebnisse einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung an 3422 Patienten // Biologische Med. 1992; 21 (5): 341–349.
- Thiel W., Borho B. Die Therapie von frischen, traumatischen Blutergüssen der Kniegelenke (Hamarthros) mit Traumeel N Injektionslösung // Biologische Med. 1991; 20: 506–515.
- Kunt T. Traumatische Ergüsse des Kniegelenks (Hamarthros und Hydrarthros) und deren Behandlung mit intraartikulären Traumeel-Injektionen // Biologische Med. 1983; 12: 344–347.
- Birnesser H., Oberbaum M., Klein P., Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel S compared with NSAID s for symptomatic treatment of epicondylitis. Traumeel S in epicondylitis // J Musculoskel Res. 2004; 8 (2–3): 119–128.
- Prag M. Traumeel-Injektion bei Ansatzentendinosen der Muskulatur (Traumeel injections in the treatment of tendinosis) // Biologische Med. 2004; 33 (3): 125–128.
- Bomar D. Therapie von Tendopathien: Traumeel S Salbe versus Diclofenac-Gel // Biologische Med. 2006; 35 (2): 65–66.
- Egocheaga J., del Valle M. Tratamiento con farmacología antihomotoxica de los síntomas asociados a fibromyalgia // Revista de la Sociedad Espanola del Dolor. 2004; 11 (1): 4–8.
- Heine H., Andra F. Zum antiinflammatorischen Wirkmechanismus eines antihomotoxikum compositum // Arztezeitschrift für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin. 2002; 43 (2): 96–104.
- Zenner S., Metelmann H. Application possibilities of Traumeel S injection solution: results of a multicentric drug monitoring trial conducted on 3241 patients // Biol Ther. 1992; 10 (4): 301–310.
- Zenner S., Weiser M. Oral treatment of traumatic, inflammatory, and degenerative conditions with a homeopathic remedy // Biomed Ther. 1997; 15 (1): 22–26.
- Oberbaum M., Yaniv I., Ben-Gal Y. et al. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication Traumeel S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation // Cancer. 2001; 92 (3): 684–690.
- Oberbaum M., Yaniv I., Ben-Gal Y. et al. Erfahrungen mit einem homöopathischen Kombinationsarzneimittel in der Behandlung von Kindern mit chemotherapieinduzierter Stomatitis // Biologische Med. 1998; 27 (3): 104–108.
- Matusiewicz R. Traumeel S in der Behandlung von kortikoidabhängigem Bronchialasthma (Traumeel S in the treatment of corticosteroid dependent bronchial asthma) // Biologische Med. 1996; 25 (3): 107–112.
- Matusiewicz R., Rotkiewicz-Piorun A. Behandlung schwerer Formen von kortikoidabhängigem Bronchialasthma mit Immunsuppressiva und Antihomotoxischen Mitteln (Treatment of severe forms of corticosteroid-dependent chronic asthma with immunosuppressive and antihomotoxic agents) // Biologische Med. 1997; 26 (2): 67–72.
- Konca J., Hejka L. Zastosowanie preparatu antyhomotoksycznego Traumeel S w postępowaniu pooperacyjnym po tonsylektomii (The use of antihomotoxic preparation Traumeel S, in postoperative management after tonsillectomy) // Medycyna Biologiczna. 1997; 2: 42–45.
- Schmolz M., Weiser M. Homöopathische Substanzen aus der Antihomotoxischen Medizin modulieren die Synthese von TGF- β 1 in menschlichem Vollblut // Biol Med. 2001; 30 (2): 61–65.
- Alibeu J.P., Jobert J. Aconite in homeopathic relief of post-operative pain and agitation in children [article in French] // Pédiatrie. 1990; 45 (7–8): 465–466.
- Wolf M., Tamaschke C., Mayer W., Heger M. Efficacy of Arnica in varicose vein surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study [article in German] // Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2003; 10 (5): 242–247.
- Arora S., Harris T., Scherer C. Clinical safety of a homeopathic preparation // Biomed Ther. 2000; 18 (2): 222–225.
- No authors listed. Befragungsstudie über die therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Traumeel // Biologische Med. 1982; 11 (3): 102–105.
- Messent A.J., Tuckwell D.S., Knauper V., Humphries M.J., Murphy G., Gavrilovic J. Effects of collagenase-cleavage of type I collagen on α 2 β 1 integrin-mediated cell adhesion // J Cell Sci. 1998; 111 (8): 1127–1135.
- Husmann I., Soulet L., Gautron J., Martelly I., Barritault D. Growth factors in skeletal muscle regeneration // Cytokine Growth Factor Rev. 1996; 7 (3): 249–258.
- Sporn M.B., Roberts A.B. A major advance in the use of growth factors to enhance wound healing // J Clin Invest. 1993; 92 (6): 2565–2566.
- Robson M.C., Steed D.L., McPherson J.M., Pratt B.M. Use of transforming growth factor β 2 (TGF- β 2) in treatment of chronic foot ulcers in diabetic patients [abstract]. Paper presented at: Proceedings of the Third Joint Meeting of the European Tissue Repair Society and Wound Healing Society; August 28, 1999 Bordeaux, France.
- Orizola A.J., Vargas F. The efficacy of Traumeel versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial // Med Sci Sports Exerc. 2007; 39 (5 Suppl): S79.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Онкологическая настороженность в работе акушера-гинеколога	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	13.09–26.09	0,5 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии, Москва	Акушеры-гинекологи	06.09–17.10	1,5 мес
Гериатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра гематологии и гериатрии Москва	Гериатры	02.09–27.10	1 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	08.09–05.10	1 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	05.09–15.10	1,5 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи, терапевты, педиатры, хирурги, инфекционисты, дерматологи, оториноларингологи	05.09–31.10	2 мес
Гериатрия	МГМСУ, кафедра поликлинической терапии ФДПО, Москва	Гериатры	12.09–08.10	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф, Москва	Дерматовенерологи	05.09–01.10	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	05.09–14.10	1 мес
Психиатрия-наркология	РНИМУ, кафедра наркомании и токсикомании ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.09–30.12	3,5 мес
Терапия (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терапевты	05.09–28.10	2 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	05.09–01.10	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	05.09–01.10	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.09–27.12	3,5 мес
Клиническая электрокардиография и другие неинвазивные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (с освоением методов суточного мониторинга ЭКГ и АД)	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи функциональной диагностики	08.09–05.10	1 мес

Не забудь выписать любимый журнал



Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

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/

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 07

(наименование платежа)

Кассир

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

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

Подпись плательщика _____

Форма № ПД-4

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 07

(наименование платежа)

Квитанция

Кассир

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

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 31 декабря 2016 г.

16+

Реклама



Траумель С

**Натуральный препарат
с доказанным
противовоспалительным
действием**

- Комплексный препарат **Траумель С** содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента, купирующих воспалительный процесс и болевой синдром, нормализующих кровообращение в месте поражения или травмы, устраняющих отек и восстанавливающих активность затронутых суставных и мышечных структур.
- Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, основанным на регуляции факторов воспаления и сравнимым с действием классических НПВП (диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2), при этом отличается оптимальной переносимостью, что особенно важно для мультиморбидных и пожилых пациентов.
- Четыре формы выпуска препарата **Траумель С** (таблетки, капли для внутреннего применения, мазь и раствор для внутримышечного и околосуставного введения) позволяют варьировать схемы терапии в зависимости от состояния пациентов.
- Препарат показан для терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата, и посттравматических состояний.



-Heel

www.traumeel.com