

# Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 10 2016

## Симпозиум



### БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Терапия кашля
- Острый тонзиллофарингит
- Эфирные масла в современной медицине
- Нозокомиальная пневмония
- Острые респираторные заболевания
- Обострения ХОБЛ
- Средний отит

## Коллоквиум



### ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Тревожные расстройства
- Формирование боли
- Ведение пациентов после инсультов или транзиторных ишемических атак
- Нестероидные противовоспалительные препараты
- Восстановительный период инсульта
- Миофасциальная головная боль
- Нарушения сна
- Нейропептиды

### Страничка педиатра

- Хроническая болезнь почек

### Клинические исследования

- Применение пробиотиков

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

№10 октябрь 2016

**РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
Ирина Ахметова, [proektiv@osp.ru](mailto:proektiv@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](mailto: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 ООО «Риммини»,  
Москва, ул. Вереysкая, д. 29, стр. 32А

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!

*Начало осени порадовало нас известием о новом нобелевском лауреате в области физиологии и медицины — им стал биолог из Японии Йосинори Осуми. Он получил Нобелевскую премию за раскрытие механизма аутофагии, процесса переработки ненужных частей клетки внутри лизосом или вакуолей, заявили представители комитета премии на церемонии в Каролинском институте в Стокгольме.*

*Йосинори Осуми — биолог из Технологического университета Токио, всю жизнь изучавший механизмы клеточной аутофагии. Сам феномен аутофагии был открыт в 1960-х годах, однако процессы аутофагии оставались до конца не изученными. Йосинори Осуми смог раскрыть ее секреты, наблюдая за ростом тысяч культур дрожжей, у которых были удалены некоторые гены, связанные с аутофагией внутри их вакуолей.*

*«Благодаря работам Осуми мы теперь знаем, какую роль аутофагия играет в развитии зародыша, в зарождении рака, развитии многих болезней и в старении тела, как возникают лизосомы и автофагосомы», — рассказала Мария Масуччи (Maria Masucci), член Нобелевского комитета.*

*Церемония награждения представленных лауреатов пройдет по традиции в Стокгольме 10 декабря. Сумма премии в 2016 году составляет 8 миллионов шведских крон (953 тысячи долларов).*

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

# Medical Journal Лечащий Врач

Октябрь 2016, № 10

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

Симпозиум

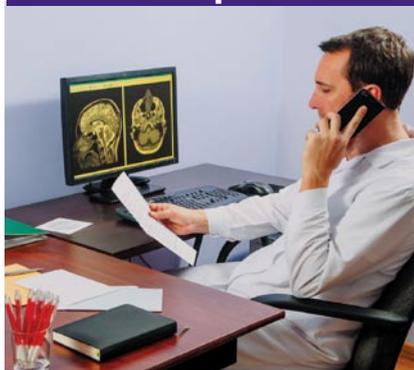
Symposium



<b>Новые возможности оптимизации терапии кашля/ А. Ю. Овчинников, Н. А. Мирошниченко</b> . . . . .	5
<b>New possibilities of cough therapy optimization/ A. Yu. Ovchinnikov, N. A. Miroshnichenko</b> . . . . .	5
<b>Антибактериальная терапия при остром тонзиллофарингите у детей: проблемы и решения/ И. А. Дронов, О. Ю. Лоскутова</b> . . . . .	10
<b>Antibacterial therapy in acute tonsillopharyngitis in children: problems and solutions/ I. A. Dronov, O. Yu. Loskutova</b> . . . . .	10
<b>Спектр применения эфирных масел в современной медицине на примере бальзама Золотая звезда/ О. А. Шавловская</b> . . . . .	16
<b>Range of essential oils application in modern medicine by the example of Golden Star balm/ O. A. Shavlovskaya</b> . . . . .	16
<b>Технология определения перспективы применения антимикробных препаратов при нозокомиальной пневмонии, вызванной <i>Pseudomonas aeruginosa</i>/ С. Г. Фоминых, Т. Е. Перепичкина, Т. П. Рогова, Е. Н. Рыбина, Л. А. Зубенко</b> . . . . .	20
<b>Technology of determining the prospects of use of antimicrobial drugs for nosocomial pneumonia caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>/ S. G. Fominykh, T. E. Perepichkina, T. P. Rogova, E. N. Rybina, L. A. Zubenko</b> . . . . .	20
<b>Острые респираторные заболевания: современное комплексное лечение/ Г. Н. Кареткина</b> . . . . .	26
<b>Acute respiratory diseases: modern complex therapy/ G. N. Karetkina</b> . . . . .	26
<b>Пути снижения частоты обострений ХОБЛ: противовоспалительная терапия, иммунорегуляторы, пульморехабилитация/ [Ф. Ю. Мухарлямов], М. Г. Сычева, М. А. Рассулова</b> . . . . .	30
<b>Ways of reduction of exacerbations frequency in COPD (chronic obstructive pulmonary disease): anti-inflammatory therapy, immunoregulators, pulmorehabilitation/ [F. Yu. Mukharlyamov], M. G. Sycheva, M. A. Rassulova</b> . . . . .	30
<b>Рецидивирующий средний отит. Клинический случай/ М. К. Капителли</b> . . . . .	36
<b>Recurrent otitis media. Clinical case/ M. K. Capitelli</b> . . . . .	36

## Коллоквиум

## Colloquium



<b>Лечение стресс-индуцированных тревожных расстройств в терапевтической практике/ О. В. Воробьева, В. В. Репина . . . . .</b>	<b>39</b>
<b>Treatment of stress-induced anxiety disorders in therapeutic practice/ O. V. Vorobieva, V. V. Repina. . . . .</b>	<b>39</b>
<b>Мультивекторный характер формирования боли и новые возможности ее безопасного и эффективного купирования/ Э. З. Якупов . . . . .</b>	<b>44</b>
<b>Multivector nature of pain formation and new possibilities of its effective and safe relief/ E. Z. Yakupov . . . . .</b>	<b>44</b>
<b>Принципы ведения пациентов после перенесенных инсультов или транзиторных ишемических атак в амбулаторной практике/ В. Н. Шишкова. . . . .</b>	<b>48</b>
<b>Principles of conducting patients after strokes or transitory ischemic attacks in outpatient practice/ V. N. Shishkova. . . . .</b>	<b>48</b>
<b>Существуют ли различия между нестероидными противовоспалительными препаратами? В центре внимания нимесулид/ О. В. Котова. . . . .</b>	<b>55</b>
<b>Are there any differences between non-steroid anti-inflammatory preparations? Nimesulide in the limelight/ O. V. Kotova. . . . .</b>	<b>55</b>
<b>Трудные вопросы ведения пациентов в восстановительном периоде инсульта/ Т. Л. Визило, А. Д. Визило, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова. . . . .</b>	<b>60</b>
<b>Problematic issues of conducting patients in post-stroke rehabilitation period/ T. L. Vizilo, A. D. Vizilo, A. G. Chechenin, E. A. Polukarova. . . . .</b>	<b>60</b>
<b>Лечение миофасциальной головной боли у врачей-стоматологов/ П. И. Петров . . . . .</b>	<b>64</b>
<b>Treatment of myofascial headaches in dentists/ P. I. Petrov . . . . .</b>	<b>64</b>
<b>Нарушения сна при цереброваскулярной болезни, подходы к коррекции/ О. В. Воробьева . . . . .</b>	<b>69</b>
<b>Sleep disorders in cerebrovascular disease: approaches to the correction/ O. V. Vorobyeva . . . . .</b>	<b>69</b>
<b>Нейропептиды в реабилитации пациентов после инсульта как фактор улучшения социально-бытовой адаптации, купирования болевых синдромов, нормализации когнитивных функций и качества жизни/ В. В. Ковальчук, Т. И. Миннуллин, Э. О. Аманова, А. С. Галкин, К. А. Эртман . . . . .</b>	<b>74</b>
<b>Neuropeptides in stroke rehabilitation as a factor of improvement of social adaptation, relief of pain syndromes and normalization of cognitive functions and quality of life/ V. V. Kovalchuck, T. I. Minnullin, E. O. Amanova, A. S. Galkin, K. A. Ertman . . . . .</b>	<b>74</b>
<b>Под стекло. . . . .</b>	<b>82</b>
<b>Under the glass . . . . .</b>	<b>82</b>
<b>Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у подростков с ренальной инфекцией/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова . . . . .</b>	<b>84</b>
<b>Prevention of progression of chronic kidney disease in teenagers with renal infections/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova. . . . .</b>	<b>84</b>
<b>Клинико-экономический анализ применения пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и лечения острой инфекционной диареи у детей/ К. В. Герасимова, Е. В. Деркач, В. К. Федяева, О. Ю. Реброва . . . . .</b>	<b>88</b>
<b>Health &amp; Value analysis of probiotics usage for prevention of antibiotic-associated diarrhea and treatment of acute infectious diarrhea in children/ K. V. Gerasimova, E. V. Derkach, V. K. Fedyayeva, O. Yu. Rebrova . . . . .</b>	<b>88</b>
<b>Последипломное образование . . . . .</b>	<b>96</b>
<b>Postgraduate education . . . . .</b>	<b>96</b>

Страничка педиатра  
Pediatrician's pageКлинические исследования  
Clinical trials

## Alma mater

## 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. Ющук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

## Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

**М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov** (Москва)

**Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva** (Саратов)

**З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov** (Махачкала)

**С. В. Бельмер/ S. V. Belmer** (Москва)

**Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov** (Москва)

**Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova** (Саратов)

**Г. В. Волгина/ G. V. Volgina** (Москва)

**Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova** (Москва)

**Н. А. Геппе/ N. A. Geppe** (Москва)

**Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova** (Москва)

**С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin** (Москва)

**Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina** (Москва)

**С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko** (Москва)

**Е. Н. Климова/ E. N. Klimova** (Москва)

**Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova** (Новосибирск)

**Я. И. Левин/ Ya. I. Levin** (Москва)

**М. А. Ливзан/ M. A. Livzan** (Омск)

**Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk** (Москва)

**Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze** (Москва)

**С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)

**Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina** (Москва)

**Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin** (Москва)

**А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan** (Москва)

**С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda** (Волгоград)

**Г. А. Новик/ G. A. Novik** (С.-Петербург)

**В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina** (Москва)

**Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova** (Москва)

**А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov** (Москва)

**А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov** (Москва)

**В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov** (Москва)

**Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky** (Москва)

**Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub** (С.-Петербург)

**Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova** (Москва)

**Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina** (Москва)

**Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova** (Москва)

**Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova** (Москва)

**Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova** (Москва)

**М. Н. Шаров/ M. N. Sharov** (Москва)

**В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo** (Москва)

**А. М. Шилов/ A. M. Shilov** (Москва)

**Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik** (Москва)

**П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov** (Москва)

**Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)

**П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

# Новые возможности оптимизации терапии кашля

А. Ю. Овчинников<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
Н. А. Мирошниченко, доктор медицинских наук, профессор  
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

**Резюме.** Кашель занимает ведущее место среди симптомов, обусловленных патологией органов дыхания. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств, обладающих противокашлевым эффектом, предпочтение отдается комбинированным препаратам. Представлен обзор исследований эффективности и безопасности применения комбинированного препарата с комплексным противокашлевым, противовоспалительным и бронхолитическим действием для оптимизации терапии как сухого, так и влажного кашля.

**Ключевые слова:** сухой кашель, влажный кашель, комплексная терапия, комбинированные препараты.

**Abstract.** Cough takes an important place among the symptoms conditioned by respiratory organ pathology. In spite of wide range of medications with anti-cough effect, combined preparations are preferable in most cases. The authors prepared a review of studies of efficiency and safety of applying combined preparation with complex anti-cough, anti-inflammatory and broncholytic effect, to optimize therapy of both non-productive, and productive cough.

**Keywords:** non-productive cough, productive cough, complex therapy, combined preparations.

**К**ашель как причина обращения за врачебной помощью стойко занимает одно из первых мест, лидируя среди симптомов, обусловленных патологией органов дыхания [1–3]. На сегодняшний день в фармацевтическом справочнике можно найти несколько десятков лекарственных средств, обладающих противокашлевым эффектом, среди которых традиционно выделяют собственно противокашлевые средства (центрального и периферического действия), препараты с опосредованным противокашлевым действием (бронхорасширяющие, противовоспалительные, противоаллергические, противоотечные и др.), а также комбинированные препараты [4]. Такое обилие предлагаемых средств для лечения кашля обусловлено, с одной стороны, необходимостью решать различные терапевтические задачи в зависимости от характера кашля, стадии инфекционного процесса и сочетания тех или иных патологических факторов, лежащих в его основе, а с другой стороны, недостаточной эффективностью проводимой терапии. Согласно данным литературы, 36% пациентов считают бесполезными те препараты от кашля, которые они принимают; 57% отмечают небольшой лечебный эффект и только 7% говорят об улучшении состояния при приеме лекарства [5]. Такой взгляд на эту проблему стимулирует фармацевтические компании на создание новых препаратов патогенетической направленности для лечения кашля. В последнее время предпочтение отдается комбинированным препаратам, смысл применения которых заключается в комплексном воздействии на симптомы имеющегося заболевания, явившегося причиной кашля. Существует много комбинаций, в которых противокашлевые, отхаркивающие средства, муколитики и другие встречаются в самых разных сочетаниях, при этом за счет сочетанного эффекта результаты лечения с применением комбинированных препаратов

существенно превосходят аналогичные при монотерапии [6]. Существенным недостатком данных препаратов является сложность их титрования в сторону повышения/снижения дозы, вызванная необходимостью смены тактики лечения в зависимости от стадии инфекционно-воспалительного процесса и при переходе сухого кашля на влажный. Кроме того, для корректировки лечения в случае возникновения нежелательных явлений требуется выяснить, каким именно действующим веществом была вызвана реакция пациента, что в совокупности объясняет приверженность многих врачей к монокомпонентным препаратам от кашля [7].

В сложившейся ситуации появление инновационного комбинированного препарата Ренгалин с принципиально другим механизмом действия открывает новые возможности для оптимизации терапии кашля. Он относится к группе релиз-активных препаратов, оказывает комплексное противокашлевое, противовоспалительное, бронхолитическое действие и эффективен в отношении как сухого, так и влажного кашля [8]. Благодаря сочетанию высокой эффективности и безопасности, Ренгалин успешно применяется в том числе и в педиатрической практике, где особенно актуальны скорость наступления эффекта, предупреждение генерализации инфекции и отсутствие нежелательных явлений [9–12].

Ренгалин разработан на основе антител к брадикинину (анти-В), гистамину (анти-Н) и морфину (анти-М). Благодаря своему составу Ренгалин модифицирует активность взаимодействия с В1- и В2-рецепторами (рецепторы брадикинина), с Н1-гистаминовыми и опиатными рецепторами. Препарат влияет на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, регулируя активность кашлевого центра через опиоидные рецепторы (в частности,  $\mu$ -рецепторы), оказывая угнетающее действие на болевой центр и периферическую болевую импульсацию, обеспечивая анальгезирующее действие. Релиз-активные антитела к брадикинину в составе Ренгалина оказывают влияние на воспалительный процесс и формирование кашлевого

<sup>1</sup> Контактная информация: Logmsms@mail.ru

рефлекса за счет подавления синтеза и освобождения брадикинина и расслабления гладкой мускулатуры органов дыхания, а релиз-активные антитела к гистамину влияют на гистаминозависимую активацию Н-рецепторов, уменьшают сосудистую проницаемость, гиперпродукцию слизи и снижают отек слизистой оболочки [13–18]. За счет воздействия на разные звенья кашлевого рефлекса Ренгалин оказывает комплексное противовоспалительное, бронхолитическое, противоотечное и анальгетическое действие, гибко регулирует активность кашлевого центра, контролирует воспаление в респираторном тракте и помогает купировать или «оптимизировать» кашель в зависимости от его характера и стадии инфекционного процесса.

Следует отметить, что при наличии кодеиноподобного действия Ренгалин лишен риска развития побочных эффектов, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия, — он не вызывает угнетения дыхания, лекарственной зависимости, не обладает наркотическим и снотворным действием [19]. При одинаковой эффективности в отношении непродуктивного и продуктивного кашля, Ренгалин способствует переходу частого сухого кашля в «остаточный» без нарушения эвакуации образующейся мокроты даже в комбинации с муколитиками [9]. Ренгалин делает комфортной терапию кашля при острых респираторных инфекциях (ОРИ) и для врача, избавляя его от необходимости подбора и замены препарата в зависимости от типа кашля и фазы заболевания, и для пациента — ускоряя выздоровление, снижая риск осложнений, повышая приверженность терапии. Выпускаемый в удобных лекарственных формах (таблетки для рассасывания и сироп для детей с 3 лет), Ренгалин рекомендуется применять по 1–2 таблетки (1–2 чайных ложки) 3 раза в сутки вне приема пищи до выздоровления. В зависимости от тяжести состояния в первые 3 дня частота приема может быть увеличена до 4–6 раз в сутки.

Клиническая эффективность таблетированной и жидкой формы Ренгалина изучалась в многоцентровых рандомизированных сравнительных исследованиях с участием более 550 пациентов, в ходе которых было выявлено, что выраженность его противокашлевой активности сопоставима, а в некоторых случаях превышает потенциал использования Коделака, Фенспирида, Стоптуссина и Синекода [9–12].

По данным многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования с участием 143 пациентов старше 18 лет с непродуктивным кашлем длительностью не менее 12 часов и не более 7 дней как следствие клинически подтвержденной ОРИ эффект Ренгалина проявлялся в выраженном снижении интенсивности кашля начиная с первых суток терапии [10]. Сроки купирования дневного кашля при приеме Ренгалина составили 7,1 суток, ночного — 5,4 суток. Антитуссивный эффект Ренгалина по общей продолжительности кашля был сопоставим с активностью Коделака® ( $p < 0,025$ ). Динамика интенсивности дневного и ночного кашля, которая оценивалась по Шкале тяжести, в обеих группах была сходной ( $p < 0,05$ ). При оценке степени эффективности препарата, побочных действий, определении индекса эффективности по шкале CGI-EI (общего клинического впечатления) по окончании курса терапии эффект применения Ренгалина был оценен как «выраженный». Итоговый индекс клинической эффективности (CGI-EI) в группах Ренгалина и Коделака® был сопоставим, составив 3,7 балла ( $p < 0,025$ ).

В рамках «Программы по изучению течения острого бронхита у взрослых в зависимости от схем терапии», где предусма-

тривался прием Ренгалина или Фенспирида, было отмечено, что комбинация противокашлевого, противовоспалительного и бронхолитического действия Ренгалина давала ряд преимуществ по сравнению с противовоспалительным и антибронхоконстрикторным действием Фенспирида [11]. В исследовании принимали участие 54 пациента с острым бронхитом (ОБ), возникшим в первые 7 суток от появления симптомов ОРИ, которые в дальнейшем были разделены на две группы. 26 человек составили группу Ренгалина и 28 — группу Фенспирида. Ренгалин применялся по следующей схеме: в первые трое суток по 2 таблетки на прием 3 раза/сутки, 4–7 суток — по 1 таблетке 3 раза/сутки. Фенспирид назначался в первые трое суток по 1 таблетке (80 мг) 3 раза/сутки, 4–7 суток — по 1 таблетке 2 раза/сутки. Продолжительность терапии составила 7 суток. Проведенное исследование продемонстрировало, что терапевтическое действие Ренгалина проявляется более полно, начинается в более ранние сроки и нарастает в процессе лечения. Уже ко второму визиту (4-й день терапии) выявлено статистически значимое преобладание клинической эффективности Ренгалина, а к третьему визиту (7-й день терапии) средние значения основных показателей в сравниваемых группах различались в 2 и более раза.

Так, среднее значение суммарного клинического индекса (СКИ) в группе Ренгалина к визиту 2 снизилось в 1,7 раза по сравнению с исходным значением, а к визиту 3 отличалось в 2,2 раза от такового при визите 2. Во 2-й группе уменьшение данного показателя от визита к визиту происходило более медленными темпами и без усиления эффекта в процессе лечения (коэффициент снижения каждый раз был равен 1,3). Различия в выраженности терапевтического действия статистически значимы на протяжении всего лечения ( $p < 0,001$ ). В общей сложности доля пациентов, выздоровевших полностью или имевших незначительные остаточные проявления кашля ( $\leq 2$  баллов), составила 96% в группе Ренгалина против 39% пациентов в группе Фенспирида. Полученные результаты клинической эффективности Ренгалина подтверждались динамикой аускультативных данных. Начиная с визита 2 патологическая аускультативная картина, характерная для ОБ, осталась лишь у 50% пациентов группы Ренгалина, тогда как в группе Фенспирида таких пациентов было 86%. К визиту 3 динамика стала еще более убедительной — жесткое дыхание сохранялось лишь у 15% пациентов группы Ренгалина против 61% пациентов группы Фенспирида ( $p < 0,01$ ). Таким образом, в ходе исследования было установлено, что терапия Ренгалином имеет ряд существенных клинических преимуществ: Ренгалин более чем в 2,5 раза по сравнению с Фенспиридом способствовал уменьшению выраженности дневного кашля, более чем в 2 раза уменьшал кашлевой индекс и обладал индексом по шкале общего клинического впечатления в 3 раза большим, чем у Фенспирида. Имеющий высокий уровень безопасности, Ренгалин хорошо переносился и сочетался с другими симптоматическими средствами, а также способствовал минимизации лекарственной нагрузки на организм пациента и уменьшению стоимости лечения за счет снижения потребности в жаропонижающих препаратах.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у Ренгалина комбинированного действия, не зависящего от фазы ОБ и позволяющего применять Ренгалин как при сухом, так и при влажном кашле без риска осложнений и необходимости замены препарата по ходу заболевания.

Следует признать, что данное свойство Ренгалина является большим преимуществом и дает возможность рекомен-

довать его к широкому применению в клинической практике, в том числе и в случаях, требующих дополнительного контроля, например, при быстро меняющемся характере кашля или переходе кашля в затяжное течение с возможным риском осложнений.

Препараты, обладающие комплексным действием, особенно востребованы в терапии постинфекционного кашля (ПИК), который сохраняется на фоне разрешения остальных общих и местных симптомов ОРИ, встречается в 11–25% случаев после перенесенного ОРИ и может достигать продолжительности до 8 недель [20]. При терапии ПИК необходимо осуществить воздействие сразу на несколько звеньев: нормализовать реактивность бронхиального аппарата, осуществить контроль над продукцией и вязкостью бронхиального секрета, а также восстановить адекватное функционирование компонентов кашлевого рефлекса.

На примере лечения постинфекционного кашля была продемонстрирована эффективность Ренгалина в сравнении с другим препаратом комбинированного действия, Стоптусином [21].

В исследование включались пациенты ( $n = 60$ ), у которых на поздних этапах течения ОРИ, на фоне явной положительной динамики со стороны проявлений интоксикации и катарального синдрома основной жалобой являлся непродуктивный кашель. С учетом того, что кашель сохранялся на фоне купирования остальной симптоматики ОРИ, его можно расценивать как типичный постинфекционный «остаточный» кашель. Несмотря на то, что кашель к моменту начала исследования существовал в среднем около 7 суток, он весьма значительно влиял на качество жизни и требовал медикаментозного лечения. В результате рандомизации все участники исследования были разделены на две группы. 1-я группа ( $n = 30$ ) получала Ренгалин по схеме: в первые трое суток по 2 таблетки на прием 3 раза/сутки, 4–7 суток — по 1 таблетке 3 раза/сутки. 2-я группа ( $n = 30$ ) получала Стоптусин вне связи с приемом пищи по 1/2–3/2 таблетки 3–4 раза в день (в зависимости от массы тела согласно инструкции по медицинскому применению). Врач-исследователь проводил осмотр пациентов минимум два раза — на 1-м визите, в момент включения в исследование, на 2-м визите на  $7 \pm 1$  день лечения, а также дополнительно на 3-м визите, на  $14 \pm 1$  день лечения, в случае если врач принимал решение продолжить терапию после 2-го визита. По клинической картине ОРИ и выраженности кашля сравниваемые группы не имели значимых различий. Ко 2-му визиту на фоне проведенного лечения половина пациентов из 1-й группы и одна треть участников из 2-й группы полностью избавились от дневного кашля; доля тех, у кого купировался ночной кашель, была еще большей: 66,7% и 56,7% соответственно. В целом через 7 дней терапии в 1-й группе 80% пациентов, получавших лечение Ренгалином, не нуждались в дальнейшей терапии и медицинской помощи, поскольку кашель либо полностью прошел, либо его выраженность была минимальна. Во 2-й группе к аналогичному сроку доля пациентов, не требующих дальнейшего наблюдения, составила 70%.

Согласно протоколу, 3-й визит был не обязательным и проводился при условии, что пациент нуждался в продолжении терапии. У пациентов, которые наблюдались 3 раза, кашлевой синдром изначально (на 1-м визите) был более выражен, чем в группах в целом. Развитие положительной динамики у данных пациентов происходило медленнее, и ко 2-му визиту разница медиан балльных оценок отдельных показателей достигала 2–3 балла по сравнению

**ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ**

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ**

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

**1980 руб.**

\* Полный перечень ЗДЕСЬ [www.lvrach.ru/special/book](http://www.lvrach.ru/special/book)

Симптомы и синдромы: краткий словарь-справочник

Детская дерматология

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

Цена действительна до 31 декабря 2016 г.

16+

с общегрупповыми значениями. Согласно полученным в исследовании данным, оба препарата оказались эффективны, однако комбинация фармакологических свойств Ренгалина обеспечивала более быстрый и выраженный терапевтический эффект при лечении постинфекционного кашля. Преимущество действия Ренгалина подтверждалось тем, что в 1-й группе пациентов регистрировалась более быстрая динамика на 2-м визите, а у пациентов, получавших Стоптуссин, степень уменьшения симптомов достигала аналогичных уровней только к 3-му визиту. Сокращение выраженности ночного кашля и продолжительности приступов в целом и на 3-м визите в группе больных, получавших Ренгалин, было на 30–50% более выраженным ( $p > 0,05$ ). Кроме того, в группе Ренгалина не было отмечено ни одного случая усиления кашля, а также повышения температуры тела и появления других симптомов, присущих возможным бактериальным осложнениям, в то время как в группе сравнения было отмечено 3 случая неэффективного лечения. Применение Стоптуссина не обеспечило должный терапевтический эффект у 2 пациентов, что привело к отказу от лечения, а у одного пациента, у которого кашель изначально имел малопродуктивный характер, наблюдалось усиление отхождения мокроты с повышением температуры тела, что потребовало назначения системной антибактериальной терапии. Подобные случаи ухудшения состояния больных на фоне приема препаратов, сочетающих противокашлевое, муколитическое и отхаркивающее действие, наглядно демонстрируют, что применение лекарств без учета их механизма действия и стадии патологического процесса может привести к нежелательным явлениям и отрицательно сказываться на течении заболевания и состоянии больного. Относящийся также к группе комбинированных препаратов для лечения кашля, Ренгалин обеспечивает эффективную и безопасную терапию у больных независимо от стадии инфекционного процесса, характера кашля и сочетания тех или иных факторов, лежащих в его основе. Ренгалин способствовал значимому уменьшению непродуктивного кашля и выздоровлению у 34% пациентов без перехода в стадию влажного кашля. При лечении продуктивного кашля Ренгалин поддерживал выраженность кашлевого рефлекса на физиологическом уровне, что не сопровождалось нарушением эвакуации мокроты, а наоборот, отмечалось лучшее ее отхождение как при монотерапии, так и в сочетании с мукоактивными медикаментами.

Сочетание высокой эффективности и безопасности Ренгалина ранее было подтверждено многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [9–18] и позволяет успешно применять его в педиатрической практике.

Эффективность жидкой лекарственной формы Ренгалина для лечения кашля у детей была продемонстрирована в многоцентровом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании, где выраженность противокашлевого действия изучаемого препарата была сопоставима с действием Синекода [9]. 146 пациентов (3–17 лет), страдающих сухим/непродуктивным, частым, болезненным кашлем на фоне ОРВИ верхних дыхательных путей, были рандомизированы в две группы. В течение 3 дней пациенты 1-й группы ( $n = 71$ ) получали Ренгалин, 2-й группы ( $n = 75$ ) — Синекод; последующие 4 дня, при наличии показаний, — амброксол в возрастной дозировке. На фоне приема Ренгалина отмечалось снижение тяжести кашля уже в 1-й день терапии, а к 3-му дню терапии отмечено выздоровление или значительное улучшение у 90% детей. Более того, начи-

ная действовать с первых стадий острого инфекционного воспаления в дыхательных путях, Ренгалин предотвращал развитие выраженной экссудации с образованием мокроты у значительной части больных, что приводило к купированию кашлевого синдрома, то есть переходу сухого кашля в «остаточное» покашливание, завершавшееся выздоровлением пациента. При этом через 3 дня терапии Ренгалином амброксол был назначен 66% больным, в то время как после приема Синекода муколитическая терапия потребовалась почти всем детям (95%) ( $p < 0,0001$  — по данным частотного анализа). Таким образом, применение Ренгалина у большинства детей способствовало переходу частого сухого кашля в «остаточный» без образования вязкой мокроты, требующей назначения муколитической терапии. Итоговый коэффициент — индекс эффективности (соотношение терапевтических и побочных эффектов) был также в пользу Ренгалина и составил  $3,0 \pm 0,5$  через 3 и  $3,7 \pm 0,5$  через 7 дней терапии (против  $2,8 \pm 0,5$  и  $3,5 \pm 0,5$  в группе Синекода). Безопасность терапии Ренгалином подтверждалась отсутствием осложнений на всем протяжении лечения, в то время как в группе сравнения у 3% пациентов ( $n = 2$ ) после 3 дней лечения были выявлены клинические симптомы генерализации ОРВИ ( $p < 0,0001$ ). Подобные проявления, вероятнее всего, были вызваны подавлением кашлевого рефлекса/нарушением механизмов мукоцилиарного клиренса на фоне лечения Синекодом, что привело к задержке эвакуации воспалительного экссудата и могло способствовать распространению инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте. Таким образом, отсутствие зарегистрированных нежелательных явлений в группе Ренгалина подтверждает высокую степень безопасности терапии и свидетельствует о рациональном для детей сочетании анти- и протуссивной активности в одном лекарственном средстве. Совместное использование Ренгалина с противовирусными и иммуномодулирующими препаратами, антипиретиками и деконгестантами, местными антисептиками и муколитиком амброксолом не приводило к развитию реакций фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимоусиливающему действию. Пациенты хорошо переносили препарат и продемонстрировали высокий (100%) уровень приверженности терапии.

Анализ приведенных исследований продемонстрировал, что Ренгалин делает терапию кашля удобной как для врача, так и для пациента. Реализуя действие за счет модифицирующего избирательного влияния на свои мишени, Ренгалин гибко регулирует активность кашлевого центра, контролирует воспаление в респираторном тракте и оказывает комплексное противовоспалительное, бронхолитическое, противоотечное и анальгетическое действие. Сочетанное действие его компонентов на различные патогенетические механизмы кашлевого синдрома эффективно в лечении как сухого, так и влажного кашля, что в совокупности с высокой безопасностью позволяет рекомендовать его к широкому применению в клинической практике. ■

#### Литература

1. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. Изд-е 2-е. М.: Эхо, 2012. 128 с.
2. ERS Task Force. Morice A. H., Fontana G. A., Belvisi M. G. et al. ERS guidelines on the assessment of cough // *Eur Respir J*. 2007; 29: 1256–1276.
3. Pratter M. R. Cough and the Common Cold: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2006; 129: 59S–62S.
4. Видаль справочник. Лекарственные препараты в России, 2015.
5. Умение управлять кашлем необходимо любому практическому

- врачу // Медицинский вестник. 2016. № 8 (729). С. 16.
6. *Оковитый С. В., Анисимова Н. А.* Фармакологические подходы к противокашлевой терапии // РМЖ. 2011. № 23.
  7. *Самсыгина Г. А.* Как лечить кашель у детей // Лечащий Врач. 2003. № 4. С. 12–17.
  8. Инструкция по медицинскому применению препарата Ренгалин в базе Государственного реестра лекарственных средств.
  9. *Геппе Н. А., Кондюрина Е. Г., Галустьян А. Н., Пак Т. Е., Бальцеревич Н. Б., Жиглинская О. В., Камаев А. В., Лазарева С. Г., Лалэко С. Л., Мельникова И. М., Михайлова Е. В., Перминова О. А., Сабитов А. У., Спиваковский Ю. М.* Ренгалин — новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // Антибиотики и химиотерапия. 2014. 59 (5–6). С. 16–24.
  10. *Акопов А. Л., Александрова Е. Б., Илькович М. М., Петров Д. В., Трофимов В. И.* Ренгалин — новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями // Антибиотики и химиотерапия. 2015. № 60. С. 19–26.
  11. *Игнатова Г. Л., Блинова Е. В., Антонов В. Н., Гребнева И. В., Родионова О. В.* Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания // РМЖ. 2016. С. 1–6.
  12. *Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М., Козлова Л. А., Доровская Н. Л., Лысанова М. А., Киндякова Е. И., Чистякова Т. Г., Кузнецова Е. А.* Эффективность комбинированного препарата сверхмалых доз антител к медиаторам воспаления при сухом кашле у детей с респираторными инфекциями // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2014. Вып. 14. С. 95–99.
  13. *Kovaleva V. L., Zak M. S., Sergeeva S. A., Epstein O. I.* Antitussive activity of antibodies in ultralow doses. XIV World Congress of Pharmacology «The New Century of Pharmacology», San Francisco, California, July 7–12, 2002. Abstract Volume. Pharmacologist, 2002; 44 (2), suppl. 1: 227–28.
  14. *Сергеева С. А., Ковалева В. Л., Зак М. С., Эпштейн О. И.* Исследование противокашлевой активности сверхмалых доз антител к брадикинину у морских свинок / IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», материалы. М., 2002: 694–694.
  15. *Ковалева В. Л., Зак М. С., Эпштейн О. И., Сергеева С. А.* Изучение влияния сверхмалых доз антител к гистамину на контрактуру гладких мышц изолированной трахеи морской свинки / X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», материалы. М., 2003. 721 с.
  16. *Ковалева В. Л., Зак М. С., Эпштейн О. И., Сергеева С. А.* Исследование влияния сверхмалых доз антител к брадикинину на кашлевой рефлекс у интактных и иммунизированных морских свинок / X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», материалы. М., 2003. 721 с.
  17. *Эпштейн О. И., Ковалева В. Л., Зак М. С., Дугина Ю. Л.* Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину // Бюлл. эксперим. биол. 2003. Прил. 1. С. 61–64.
  18. *Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М.* и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М.: Издательство РАМН, 2005. 226 с.
  19. *Карпова Е. П.* Новое решение проблемы выбора препарата для патогенетически обоснованной терапии кашля у детей // Вопросы практической педиатрии. 2015. Т. 10, № 6. С. 61–67.
  20. *Braman S. S.* Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2006. 129 (1 Suppl). P. 138–146.
  21. *Вершинина М. В.* // РМЖ Пульмонология. 2016. № 14. С. 9–12.



## РЕНГАЛИН

# лечит кашель



Информация для специалистов здравоохранения. Реклама

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»; Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9. Тел./факс: (495) 684-43-33



### Новый инновационный препарат для лечения кашля (с 3 лет)

- Лечение сухого, влажного и остаточного кашля на всех стадиях инфекционно – воспалительного процесса
- Комплексное противокашлевое, противовоспалительное и бронхолитическое действие
- Регуляция рефлекторных и воспалительных механизмов развития кашля

# Антибактериальная терапия при остром тонзиллофарингите у детей: проблемы и решения

И. А. Дронов, кандидат медицинских наук

О. Ю. Лоскутова

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

**Резюме.** Рассмотрены подходы к лечению острого тонзиллофарингита у детей. Определены показания к назначению антибактериальной терапии и освещены проблемы выбора антибактериального препарата, приведен алгоритм выбора препарата при стрептококковом тонзиллофарингите у детей.

**Ключевые слова:** дети, острый тонзиллофарингит, лечение, антибактериальная терапия.

**Abstract.** Approaches to treatment of acute tonsillopharyngitis in children were considered. Indications for prescription of antibacterial therapy were defined, and the problems of selecting antibacterial drug were covered. The algorithm of drug selection in streptococcal tonsillopharyngitis in children was presented.

**Keywords:** children, acute tonsillopharyngitis, treatment, antibacterial therapy.

**В**оспаление небных миндалин и задней стенки глотки — острый тонзиллофарингит (ОТФ) — очень частое заболевание у детей. Ключевой симптом ОТФ — боль в горле — является одним из самых частых поводов для обращения к педиатру. В подавляющем большинстве случаев ОТФ имеет инфекционную природу, при этом этиологическая структура заболевания крайне разнообразна — его могут вызывать различные вирусы, бактерии и грибы [1].

ОТФ является одним из наиболее частых поводов для назначения антибактериальной терапии (АБТ) как в России, так и в других странах [2–3]. Проведение АБТ у детей с ОТФ сопряжено с целым рядом проблем, рациональные подходы к решению которых требуют от врача актуальных знаний в вопросах эпидемиологии, микробиологии, клинической фармакологии.

## Проблемы определения показаний для антибактериальной терапии

В многочисленных исследованиях было показано, что в большинстве случаев возбудителями ОТФ являются

различные вирусы: риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, вирус парагриппа, респираторно-синтициальный вирус и др. [1, 4–6]. ОТФ является ключевым проявлением инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (инфекционный мононуклеоз) [7].

Среди бактериальных возбудителей основную роль играет *Streptococcus pyogenes* — β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), по данным различных исследований он вызывает от 15% до 36% случаев ОТФ у детей. Значение других бактерий (β-гемолитические стрептококки групп С и G, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др.) невелико — их доля в этиологической структуре ОТФ составляет не более 10% [1, 4–6].

Стрептококковый тонзиллофарингит (в научной литературе этим термином принято обозначать заболевание, вызванное БГСА) является абсолютным показанием для назначения антибиотиков и в настоящее время рассматривается как практически единственное показание для АБТ при ОТФ [1]. Исследования, проводившиеся еще около 65 лет назад, показали, что назначение пенициллина у пациентов с ОТФ в десятки раз снижает частоту развития острой ревматической лихорадки (ОРЛ) [8]. По данным кокреновского систематического

обзора применение АБТ у пациентов с болью в горле не только уменьшает длительность симптомов (в среднем на 16 часов), но и значительно снижает частоту развития осложнений: поздних негнойных (ОРЛ, острый гломерулонефрит) и ранних гнойных (средний отит, синусит, перитонзиллярный абсцесс) [9].

В то же время назначение антибиотиков при ОТФ вирусной этиологии не обосновано и опасно: АБТ не предупреждает развитие бактериальных осложнений, способствует росту резистентности бактерий, повышает частоту нежелательных лекарственных реакций и безосновательно увеличивает стоимость лечения [10]. Однако фармакоэпидемиологические исследования показывают, что АБТ получают большинство пациентов с болью в горле в США [5] и около 95% пациентов в России [2].

Диагностика стрептококкового тонзиллофарингита включает:

- клинические данные;
- результаты микробиологических исследований;
- эпидемиологические данные [1].

Для ОТФ стрептококковой этиологии характерны:

- боль в горле с внезапным началом;
- лихорадка;
- головная боль;
- тошнота, рвота и боль в животе;

<sup>1</sup> Контактная информация:  
drovov@mma.ru

- изолированное воспаление в ротоглотке;
- острорвчатый налет;
- энантема на мягком небе;
- воспалительная реакция со стороны тонзиллярных лимфоузлов;
- возраст 5–15 лет;
- зимне-весенний период;
- контакт с больным стрептококковым тонзиллофарингитом;
- скарлатиноподобная сыпь.

Кашель, ринит, осиплость, конъюнктивит, стоматит и диарея свидетельствуют в пользу вирусного тонзиллофарингита [4, 10].

Необходимо отметить, что клинический анализ крови, определение С-реактивного белка и прокальцитонина имеют низкую диагностическую ценность для верификации этиологии ОТФ [1].

Для клинической диагностики ОТФ стрептококковой этиологии был предложен ряд балльных шкал, из которых наибольшее распространение получила шкала Центора в модификации МакАйзека. Она включает следующие критерии, каждый оценивается в 1 балл:

- температура тела  $> 38^{\circ}\text{C}$ ;
- отсутствие кашля;
- увеличение и болезненность шейных лимфоузлов;
- отечность миндалин и наличие в них экссудата;
- возраст от 3 до 14 лет (возраст от 15 до 44 лет оценивается в 0 баллов, при возрасте пациента старше 45 лет от суммы отнимается 1 балл).

По мере увеличения суммы баллов повышается вероятность стрептококковой этиологии ОТФ инфекции. Однако даже при сумме 4–5 баллов частота выделения БГСА составляет всего около 52% [11]. В целом шкала Центора–МакАйзека хотя и весьма удобна для клинической практики, но обладает низкой диагностической ценностью. В российском исследовании было показано, что сумма баллов у детей со стрептококковым и нестрептококковым тонзиллофарингитом не имеет статистически значимых различий [12].

Таким образом, клинические данные не позволяют достоверно верифицировать этиологию ОТФ, в связи с чем для верификации стрептококковой инфекции необходимо применение этиологической диагностики.

Бактериологический культуральный анализ является стандартным методом диагностики бактериального тонзиллофарингита. Данный метод позволяет выявить различные возбудители и опре-

делить их чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако метод связан с рядом сложностей: материал для анализа необходимо доставить в специализированную лабораторию в течение короткого времени (2 часа), при нарушении правил забора и транспортировки материала для анализа значительно снижается диагностическая ценность, результат исследования может быть получен не ранее чем через двое суток [11].

В настоящее время ключевое значение в диагностике ОТФ стрептококковой этиологии имеют методы экспресс-диагностики БГСА, позволяющие провести анализ непосредственно при осмотре больного в течение менее 10 минут [1]. Необходимо отметить, что согласно санитарным правилам «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции» пациентам с острым воспалительным заболеванием ЛОР-органов показана экспресс-идентификация БГСА, а культуральное исследование проводится в случае отрицательного результата экспресс-диагностики [13].

В исследованиях, проведенных в разных странах, было показано, что внедрение экспресс-диагностики БГСА позволяет существенно снизить частоту назначения АБТ при ОТФ: от 41% до 57% [12, 14–15]. Фармакоэкономическое исследование, проведенное методом моделирования, показало, что использование экспресс-диагностики БГСА — наиболее выгодная стратегия ведения пациентов с ОТФ, в том числе детей. Данная стратегия позволяет, с одной стороны, уменьшить затраты на лечение осложнений ОТФ за счет своевременного назначения АБТ при стрептококковой этиологии заболевания, а с другой стороны, сокращает потребление антибиотиков и сдерживает распространение лекарственной резистентности за счет отказа от назначения АБТ при нестрептококковой этиологии заболевания [16].

В опубликованном недавно кокраунском систематическом обзоре было проанализировано значение экспресс-диагностики БГСА при ОТФ у детей. Показано, что применяемые экспресс-тесты обладают примерно одинаковой высокой специфичностью, но существенно отличаются по чувствительности. По данным метаанализа в среднем 14% детей со стрептококковым тонзиллитом будут иметь ложноотрицательный результат экспресс-диагностики и могут не получить необходимую АБТ [17]. Эти данные определяют важность примене-

ния экспресс-тестов с высоким уровнем специфичности (в случае использования экспресс-тестов с невысокой чувствительностью — проводить культуральное исследование при отрицательном результате экспресс-диагностики).

Таким образом, основная проблема, связанная с определением показаний для АБТ при ОТФ у детей, — верификация заболевания стрептококковой этиологии. Решение данной проблемы заключается во внедрении экспресс-диагностики БГСА посредством тестов с высоким уровнем чувствительности и специфичности.

## Проблемы выбора антибактериального препарата

Выбор антибактериальных препаратов для терапии ОТФ определяется их эффективностью в отношении БГСА — основного бактериального возбудителя заболевания.

Необходимо отметить, что до настоящего времени в мире не выделено ни одного штамма БГСА, поскольку данный возбудитель не имеет механизмов резистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам (в том числе не способен продуцировать  $\beta$ -лактамазы) [18]. Это позволяет по-прежнему рассматривать пенициллины как препараты выбора для лечения стрептококкового тонзиллофарингита [4–6, 10, 19].

В то же время у БГСА может наблюдаться резистентность к большинству других классов антибактериальных препаратов: макролидам, линкозамидам, тетрациклам и другим [18].

Многоцентровое исследование, проводившееся в России в три этапа (1999–2003 гг., 2004–2005 гг., 2006–2009 гг.) и включавшее более 1646 штаммов БГСА (подавляющее большинство были получены из ротоглотки), показало отсутствие резистентности к  $\beta$ -лактамам, минимальный уровень резистентности к респираторным фторхинолонам, 16-членным макролидам и линкозамидам (до 3%), небольшой уровень резистентности к 14- и 15-членным макролидам, хлорамфениколу (до 13%), высокий уровень резистентности к тетрациклам (более 43%). Необходимо отметить, что в регионах России отмечались различия в уровне резистентности. В частности, в Сибирском регионе резистентность к макролидам в 2006–2009 гг. доходила до 24,5% [20].

Имеет место целый ряд проблем, связанных с выбором препарата для АБТ при ОТФ у детей.

## Алгоритм выбора препарата для АБТ при стрептококковом тонзиллофарингите у детей

Препараты первой линии (выбора)	Показания для назначения препаратов второй линии	Препараты второй линии	Показания для назначения препаратов третьей линии	Препараты третьей линии
Феноксиметилпенициллин Амоксициллин	Аллергия на пенициллины	Пероральные цефалоспорины 3-го поколения	Аллергия на цефалоспорины	Макролиды*
	Прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца	Ингибитор-защищенные аминопенициллины, пероральные цефалоспорины 1–3 поколения	Прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца и аллергия на цефалоспорины	Линкозамиды, 16-членные макролиды
	Рецидивирующий тонзиллофарингит		Рецидивирующий тонзиллофарингит и аллергия на цефалоспорины	

Примечание. \* Резистентность БГСА к 16-членным макролидам (джозамицин, мидекамицин, спирамицин) ниже, чем к 14- и 15-членным.

Наиболее серьезную проблему составляет расхождение эффективности пенициллинов *in vitro* и *in vivo*. Еще более 35 лет назад появились сообщения о неэффективности пенициллина при стрептококковом тонзиллофарингите, в отдельных исследованиях эрадикация БГСА была менее 75% [21].

В дальнейшем были установлены основные причины неэффективности пенициллинов при ОТФ:

- наличие в ротоглотке бактерий, продуцирующих β-лактамазы и разрушающих пенициллин и аминопенициллины [22–24]. Такие бактерии (*S. aureus*, также анаэробы) получили название «ко-патогены». Вероятность данного феномена повышается у пациентов, недавно получавших антибиотики или в случае рецидивирования ОТФ;
- подавление пенициллинами α-гемолитических стрептококков, которые являются представителями нормальной микрофлоры ротоглотки и препятствуют колонизации БГСА [24–25].

Еще одной проблемой являются нежелательные лекарственные реакции при использовании антибиотиков из группы пенициллинов. При использовании пенициллина частота аллергических реакций составляет в среднем около 2%. При использовании аминопенициллинов при заболевании вирусной или вирусно-бактериальной этиологии возможно развитие специфической токсической сыпи («ампициллиновая сыпь»). При инфекционном мононуклеозе данная реакция наблюдается у подавляющего большинства пациентов (75–100%) [26].

В случае аллергии на пенициллины при стрептококковом тонзиллофарингите рекомендуется применение макролидов или линкозамидов [4–6, 10, 19]. Однако эти препараты могут оказаться неэффективны в связи с резистентностью БГСА. Использование линкозамидов лимитировано в связи с риском

развития псевдомембранозного колита [26].

В связи с указанными выше проблемами важное место в терапии ОТФ у детей занимают цефалоспорины. Антибактериальные препараты данной группы устойчивы к действию многих β-лактамаз (в том числе продуцируемых *S. aureus*) [27]. В отличие от пенициллинов, цефалоспорины (особенно 3-го поколения) не оказывают выраженного воздействия на α-гемолитические стрептококки [28–29].

Накопленные клинические данные свидетельствуют о крайне низкой частоте перекрестной аллергии между пенициллинами и цефалоспорины 3–4 поколения (менее 1%) [30–31].

На сегодняшний день в научной литературе представлено большое число исследований, сравнивавших эффективность цефалоспоринов с пенициллином при ОТФ у детей. Несмотря на одинаковую активность *in vitro*, клиническая и микробиологическая эффективность цефалоспоринов оказывалась достоверно выше [27].

В целом, учитывая имеющиеся в настоящее время данные исследований и разработанные клинические рекомендации, возможно предложить алгоритм выбора препарата для АБТ при стрептококковом тонзиллофарингите у детей (табл. 1).

### Проблемы достижения цели антибактериальной терапии

Основной целью АБТ при стрептококковом тонзиллофарингите является эрадикация БГСА, которая не только приводит к излечению пациента, но и предотвращает развитие осложнений, а также сдерживает распространение стрептококковой инфекции [1]. Для достижения указанной цели рекомендуется 10-дневный курс АБТ (исключение — азитромицин, который в силу особенностей фармакокинетики должен быть назначен на 5 дней) [1, 4–6, 10].

Однако еще более 50 лет назад было показано: назначенный 10-дневный курс приема антибиотиков выполняется плохо [32]. В частности, в одном исследовании было установлено, что на 9-й день от начала терапии продолжают получать антибиотик всего 8% детей с ОТФ [33]. Необходимо отметить, что нарушение назначенного врачом 10-дневного курса лечения пенициллином снижает эффективность лечения на 20% [34].

Учитывая низкую приверженность родителей детей с ОТФ к 10-дневному применению пенициллина, был проведен ряд клинических исследований, сравнивавших стандартный и сокращенный (до 4–6 дней) курс АБТ. В кокреновском систематическом обзоре по данному вопросу был представлен метаанализ 20 рандомизированных клинических исследований у детей с ОТФ (более 13 тысяч пациентов). Показано, что эффективность коротких курсов ряда антибактериальных препаратов (3–6 дней) сопоставима при стрептококковом тонзиллофарингите с «классическим» 10-дневным курсом пенициллина. Авторы обзора обращают внимание, что в регионах с высоким уровнем острой ревматической лихорадки данные метаанализа нужно интерпретировать с осторожностью [35].

Российские клинические рекомендации предлагают назначать все пероральные антибиотики (кроме азитромицина) на 10 дней. При низкой приверженности терапии рекомендуется пролонгированных форм пенициллина (бензатина бензилпенициллин) [1]. В то же время имеющиеся клинические данные позволяют рассматривать возможность назначения (на 10 дней) пероральных цефалоспоринов 3-го поколения у пациентов с низкой приверженностью к терапии, поскольку данные препараты могут обеспечить достижение цели терапии даже в случае нарушения рекомендации по длительности лечения.

## Эффективность цефиксима при стрептококковой инфекции у детей

Авторы	Характеристика пациентов	Число детей		Терапия		Клиническая эффективность*		Микробиологическая эффективность**	
		Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
37	Дети 4–18 лет со стрептококковым фарингитом	48	47	Цефиксим, 8 мг/кг/сут (не более 400 мг) в 1 прием — 10 дней	Пенициллин, 750 мг/сут в 3 приема — 10 дней	87,50%	72,3%	94%	77%
						$p < 0,05$		$p < 0,05$	
38	Дети 2–12 лет со стрептококковым фарингитом и/или тонзиллитом	75	74	Цефиксим, 8 мг/кг/сут в 1 прием — 10 дней	Пенициллин, 20000 МЕ/кг/сут в 3 приема — 10 дней	93,3%	89,2%	82,7%	77%
39	Дети и взрослые 8–25 лет со стрептококковым тонзиллитом	93	84	Цефиксим, 8 мг/кг/сут в 2 приема — 4 дня	Пенициллин, 1000000 МЕ/сут в 3 приема — 10 дней	93,8%	98,4%	90,7%	87,5%
40	Дети 2–18 лет с носительством БГСА в ротоглотке	97	34	Цефиксим, 8 мг/кг/сут в 1 прием — 4 дня	Рифампицин 20 мг/кг/сут (не более 600 мг) в 1 прием — 4 дня	–	–	77%	38%
								$p < 0,01$	
41	Дети 1–12 лет со стрептококковым фарингитом и/или тонзиллитом	75	76	Цефиксим, 8 мг/кг/сут в 1 прием — 5 дней	Пенициллин, 20000 МЕ/кг/сут в 3 приема — 10 дней	86,7%	90,8%	82,6%	88,2%

Примечание. \* Выздоровление; \*\* эрадикация БГСА.

### Применение цефиксима при стрептококковом тонзиллофарингите у детей

Цефиксим — пероральный цефалоспориин 3-го поколения. Данный препарат используется при различных респираторных инфекциях, инфекциях мочевыделительной системы и ряде других заболеваний [26, 36].

Свойства цефиксима дают ряд преимуществ для терапии стрептококкового тонзиллофарингита:

- устойчивость ко многим β-лактамазам [36], что снижает влияние ко-патогенной микрофлоры и сохраняет высокую эффективность препарата у пациентов, недавно получавших антибиотики и в случае рецидивирования ОТФ;
- низкая активность в отношении α-гемолитических стрептококков [28], что ведет к увеличению эффективности эрадикации БГСА и снижает вероятность рецидивов ОТФ;
- возможность использовать при аллергии на пенициллины [31], что ведет к увеличению клинической и микробиологической эффективности у данной категории пациентов;
- отсутствие специфической нежелательной реакции в случае при-

менения у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, что повышает безопасность применения препарата у пациентов с неустановленной этиологией ОТФ и в случае вирусно-бактериальной микстинфекции [26]. Также необходимо учитывать, что у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, нередко развивается гепатит. Цефалоспорины в этой связи имеют преимущества перед другими антибиотиками (в частности, макролидами), поскольку реже вызывают гепатотоксические реакции [42];

- особенности фармакокинетики, позволяющие принимать препарат 1 раз в сутки [36], что повышает комплаентность и, соответственно, эффективность проводимой АБТ;
- приемлемая эффективность при сокращенных курсах [35], что определяет более высокую вероятность успеха АБТ у пациентов с низкой приверженностью к лечению.

В научной литературе представлен ряд доказательных клинических исследований по применению цефиксима при стрептококковой инфекции ротоглотки у детей (табл. 2).

В данных исследованиях было установлено:

- 10-дневный курс цефиксима при стрептококковом тонзиллофарингите превосходит 10-дневный курс пенициллина по клинической и микробиологической эффективности;
- 5-дневный курс цефиксима при стрептококковом тонзиллофарингите сопоставим с 10-дневным курсом пенициллина по клинической и микробиологической эффективности.

В настоящее время цефиксим включен в российские рекомендации по лечению ОТФ у детей [1, 10]. Рекомендуемая доза препарата для детей (начиная с 6 месяцев) составляет 8 мг/кг в сутки, разделенная на 1 или 2 приема. На отечественном фармацевтическом рынке представлен оригинальный препарат цефиксима — Супракс®. В педиатрии препарат применяется в форме суспензии (100 мг/5 мл) [43]. Наличие удобной лекарственной формы дает возможность применения препарата у детей различного возраста, что также способствует повышению приверженности терапии. ■

## Литература

1. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. М., 2014. 22 с.
2. Козлов С. Н., Страчунский Л. С., Рачина С. А. и др. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармако-эпидемиологического исследования // Тер. архив. 2004. Т. 5. С. 45–51.
3. Nash D. R., Harman J., Wald E. R., Kelleher K. J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2002. Vol. 156, № 11, p. 1114–1119.
4. Bisno A. L. Acute pharyngitis // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344, № 3, p. 205–211.
5. Linder J. A., Bates D. W., Lee G. M., Finkelstein J. A. Antibiotic treatment of children with sore throat // JAMA. 2005. Vol. 294, № 18, p. 2315–2322.
6. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C. et al. Guideline for the management of acute sore throat // Clin. Microbiol. Infect. 2012. Vol. 18, Suppl. 1, p. 1–28.
7. Ebell M. H. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // Am. Fam. Physician. 2004. Vol. 70, № 7, p. 1279–1287.
8. Rammelkamp C. H., Wannamaker L. W., Denny F. W. The Epidemiology and Prevention of Rheumatic Fever // Bull. N.Y. Acad. Med. 1952. Vol. 28, № 5, p. 321–334.
9. Spinks A., Glasziou P. P., Del Mar C. B. Antibiotics for sore throat // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. CD000023.
10. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации. М.: Пре100 принт, 2014. 121 с.
11. Шпынев К. В., Кречиков В. А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита // КМАХ. 2007. Vol. 9, № 1, с. 20–33.
12. Dronov I. A., Botneva A. V., Neskorodova K. A., Malakhova-Kapanadze M. A. The experience of rapid diagnosis of streptococcal tonsillopharyngitis in children in outpatient care / 4th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain, 10–13 May 2014. Poster R342.
13. СП 3.1.2.3149–13 «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции». Утверждены Постановлением врио Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 декабря 2013 г. № 66.
14. Portier H., Grappin M., Chavanet P. New strategies for angina case management in France // Bull. Acad. Natl. Med. 2003. Vol. 187, № 6, p. 1107–1116.
15. Maltezos H. C., Tsagris V., Antoniadou A. et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription // J. Antimicrob. Chemother. 2008. Vol. 62, № 6, p. 1407–1412.
16. Maizia A., Letrilliart L., Colin C. Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a cost-effectiveness study // Presse Med. 2012. Vol. 41, № 4, p. 195–203.
17. Cohen J. F., Bertille N., Cohen R., Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. CD010502.
18. Шпынев К. В., Кречикова О. И., Кречиков В. А., Козлов П. С. Streptococcus pyogenes: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам // КМАХ. 2007. Т. 9, № 2, с. 104–119.
19. Gerber M. A., Baltimore R. S., Eaton C. B. et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis: A Scientific Statement From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics // Circulation. 2009. Vol. 119, p. 1541–1551.
20. Азовскова О. В. Особенности и динамика антибиотикорезистентности клинических штаммов Streptococcus pyogenes в различных регионах Российской Федерации. Автореферат дис. ... канд. мед. наук: М., 2014. 28 с.
21. Gastanaduy A. S., Kaplan E. L., Huwe B. B. et al. Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis // Lancet. 1980. Vol. 6, № 2, p. 498–502.
22. Brook I. The role of beta-lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection // Rev. Infect. Dis. 1984. Vol. 6, № 5, p. 601–607.
23. Pichichero M. E., Marsocci S. M., Murphy M. L. et al. Incidence of streptococcal carriers in private pediatric practice // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1999. Vol. 153, № 6, p. 624–628.
24. Brook I., Gober A. E. Role of bacterial interference and beta-lactamase-producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A streptococcal pharyngotonsillitis // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1995. Vol. 121, № 12, p. 1405–1409.
25. Roos K., Grahn E., Holm S. E. Evaluation of beta-lactamase activity and microbial interference in treatment failures of acute streptococcal tonsillitis // Scand. J. Infect. Dis. 1986. Vol. 18, № 4, p. 313–319.
26. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боррес, 2002. 432 с.
27. Casey J. R., Pichichero M. E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children // Pediatrics. 2004. Vol. 113, № 4, p. 866–882.
28. Alcaide F., Liñares J., Pallares R. et al. In vitro activities of 22 beta-lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood // Antimicrob. Agents Chemother. 1995. Vol. 39, № 10, p. 2243–2247.
29. Brook I., Foote P. A. Efficacy of penicillin versus cefdinir in eradication of group A streptococci and tonsillar flora // Antimicrob. Agents Chemother. 2005. Vol. 49, № 11, p. 4787–4788.
30. Pichichero M. E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients // Pediatrics. 2005. Vol. 115, № 4, p. 1048–1057.
31. Campagna J. D., Bond M. C., Schabelman E., Hayes B. D. The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients: A Literature Review // J. Emerg. Med. 2011. Vol. 42, № 5, p. 612–620.
32. Charney E., Bynum R., Eldredge D. et al. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice // Pediatrics. 1967. Vol. 40, № 2, p. 188–195.
33. Bergman A. B., Werner R. J. Failure of children to receive penicillin by mouth // Engl. J. Med. 1963. Vol. 268, p. 1334–1338.
34. Green J. L., Ray S. P., Charney E. Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin // J. Pediatr. 1969. Vol. 75, № 2, p. 292–294.
35. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K. A. et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 15, № 8. CD004872.
36. Hamilton-Miller J. M. Overview of cefixime use in community-acquired infections // Clin. Microbiol. Infect. 2000. Vol. 6, Suppl. 3, p. 79–81.
37. Block S. L., Hedrick J. A., Tyler R. D. Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents // Pediatr. Infect. Dis. J. 1992. Vol. 11, № 11, p. 919–925.
38. Adam D., Hostalek U. Effectiveness and tolerance of cefixime in comparison with penicillin V in bacterial pharyngitis and tonsillitis in children. Cefixime Study Group // Klin. Padiatr. 1994. Vol. 206, № 1, p. 26–29.
39. Peyramond D., Tigaud S., Bremard-Oury C., Scheimberg A. Multicenter comparative trial of cefixime and phenoxymethylpenicillin for group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis // Curr. Ther. Res. 1994. Vol. 55, Suppl. A, p. 14–21.
40. Davies H. D., Low D. E., Schwartz B. et al. Evaluation of short-course therapy with cefixime or rifampin for eradication of pharyngeally carried group A streptococci. The Ontario GAS Study Group // Clin. Infect. Dis. 1995. Vol. 21, 5. 1294–1299.
41. Adam D., Hostalek U., Tröster K. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime. Comparison with 10 day treatment with penicillin V. Cefixime Study Group // Klin. Padiatr. 1996. Vol. 208, № 5, p. 310–313.
42. Andrade R. J., Tulkens P. M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care // J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66 (7):1431–1446.
43. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 29.07.2016 г.

# Пероральный прием. Инъекционная эффективность\*

при респираторных  
инфекциях



№1 в назначениях  
антибиотиков<sup>1</sup>

## Супракс®

цеффиксим

100% активность в отношении  
*H. influenzae*<sup>2</sup>

Однократный прием в сутки<sup>3</sup>

Готовая суспензия не требует  
хранения в условиях холодильника<sup>3</sup>



RUS/12.2015/11/SPX/Kash/749

ПН01-3023/02 от 09.06.2009

\* Адаптировано, Hoberman A, Wald ER, Hickey RW. et al. Pediatrics. 1999 Jul; 104 (1 Pt 1): 79–86.

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России.

Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2016 года.

2. Fenoll A, Robledo O, Lerma M. Activity of cefpodoxime and other oral beta-lactams against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* with different susceptibilities to penicillin. Rev Esp Quimioter. 2006 Mar; 19 (1): 39–44. Jansen WT, Verel A, Beitsma M. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother. 2006 Oct; 58 (4): 873–7.

3. Адаптировано. Инструкция по медицинскому применению препарата Супракс® гранулы (ПН013023/02-010610).

Информация для специалистов здравоохранения

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

# Спектр применения эфирных масел в современной медицине на примере бальзама Золотая звезда

О. А. Шавловская, доктор медицинских наук

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

**Резюме.** В обзоре представлены эффекты наиболее известных натуральных эфирных масел (мята перечная, эвкалипт, гвоздика, кориандр), на основе которых созданы различные лекарственные средства. Приведены данные исследований с применением лекарственных препаратов, содержащих эфирные масла, как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии.

**Ключевые слова:** эфирные масла, масло мяты перечной, камфора, эвкалиптовое масло, масло гвоздики, коричневое масло, бальзам Золотая звезда.

**Abstract.** The overview describes the effects of the most wide-spread natural essential oils (peppermint, eucalyptus, cloves, cinnamon) which are the basis for various medications. The research data involving application of medications containing essential oils, both as monotherapy, and a component of complex therapy, were given.

**Keywords:** essential oils, peppermint oil, camphor, eucalyptus oil, cloves oil, cinnamon oil, Golder Star Balm.

**Н**еобходимый лечебный эффект лекарственного препарата, его биологическая доступность обеспечиваются не только фармакологическим действием лекарственного препарата, но и лекарственной формой (ЛФ), выбранной для их создания и применения [1]. Официальные препараты растительного происхождения, имеющие существенно меньше побочных эффектов, могут рассматриваться в качестве альтернативной терапии или использоваться для усиления эффективности рецептурных препаратов. Лекарственные средства (ЛС), полученные на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС), принято называть «лекарственными средствами растительного происхождения» (ЛСРП). Достаточно распространенным классом ЛС, полученных на основе ЛРС, являются масла — эфирные масла (ЭМ) и растительные жирные масла. Масла чаще всего используются в качестве исходного или промежуточного продукта для производства ЛСРП и характеризуются как фармацевтические субстанции или фармацевтические вспомогательные вещества [1].

Отдельные требования к качеству конкретных наименований расфасованного ЛРС указаны в частных фармакопейных статьях (ФС) на ЛРС, включенных в Государственную Фармакопею СССР X изд. (ГФ X) [2], Государственную Фармакопею СССР XI изд. (ГФ XI) [3], в нормативной документации производителей. ЛСРП внесены в Реестр как «средства растительного происхождения» с указанием фармакологического действия: «желчегонное средство растительного происхождения», «седативное средство растительного происхождения» и т. д. ЛСРП имеются более чем в 50 фармакологических группах Реестра, в числе которых: отхаркивающие, общетонизирующие, спазмолитические, седативные, слабительные, желчегонные, диуретические, вяжущие и др. Представленные в этих группах ЛС зарегистрированы в виде различных ЛФ. В отечественной фармакопее харак-

теристика эфирных масел приведена в статье 471 ГФ X «Масла эфирные» (*Olea aetherea*): «Эфирные масла представляют собой смесь летучих душистых веществ, принадлежащих к различным классам органических соединений. Главной составной частью ЭМ являются терпены и их кислородосодержащие производные, реже ароматические и алифатические соединения. ЭМ получают из различных органов растений путем отгонки с водой или водяным паром, экстракцией органическими растворителями, пресованием и другими способами» [1]. В Европейской Фармакопее (ЕФ) имеется общая монография 01/2008:2098 «Эфирные масла» (*Essential oils. Aetherolea*); монография Британской Фармакопеи идентична ЕФ. Согласно этой монографии: «Эфирные масла — это пахучие ЛС, обычно сложного состава, полученные из ЛРС путем перегонки с водяным паром, сухой дистилляцией или подходящими механическими воздействиями без нагревания» [4]. В ГФ X были включены три частные фармакопейные статьи на эфирные масла: эвкалиптовое, мяты перечной, масло терпентинное очищенное (скипидар).

Исследование биологической активности и возможности использования эфирных масел в лечебных целях широко проводилось в лаборатории Крымского НИИ им. И. М. Сеченова. В ходе исследований было установлено, что эфирные масла и их компоненты легко проходят через эпителий капилляров, они свободно преодолевают плаценту. С помощью транспортных молекул-носителей, находящихся в биологических мембранах, молекулы ароматических веществ проникают через клеточные мембраны и взаимодействуют с рецепторами внутриклеточных биологических комплексов. Они взаимодействуют с ферментной, эндокринной, иммунной и другими системами [5]. Сложные смеси душистых веществ (эфирных масел) чаще всего по химическому строению относят к монотерпенам и сесквитерпенам, однако могут быть и фенольными соединениями. По физической природе они являются подвижными маслянистыми жидкостями, которые испаряются, не оставляя жирных пятен, хорошо смешиваются со спиртами

и жирными маслами. Не смешиваются с водой, но способны перегоняться с водяным паром [6]. Мировой ассортимент основных эфиромасличных растений насчитывает порядка 30–40 видов, важнейшими среди них являются виды родов, в состав которых входят не только моноциклические монотерпены, но и их предшественники ациклические монотерпены: гераниол, линалоол, цитронеллол и др. [7]. В современной медицинской практике лекарственные средства на основе ЭМ применяются при лечении функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, нижних мочевыводящих путей и в качестве средства коррекции функциональных расстройств центральной нервной системы.

В медицине применяются комплексные препараты, содержащие ЭМ из многих лекарственных растений [9, 10]. Перспективным методом групповой терапии и профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в коллективах представляется групповая ароматерапия. Термин «ароматерапия» (дословно — использование запаха в качестве лекарства) впервые ввел в обиход французский химик доктор Рене М. Гаттефоссе в 1928 г. [11] Ароматерапия — это ингаляционное воздействие натуральных эфирных масел, обладающих противомикробными и противовирусными свойствами. Вдыхание паров таких масел оказывает бактерицидное, противовоспалительное и антисептическое воздействие, улучшает качественный состав микрофлоры верхних дыхательных путей и их проходимость, повышает местный иммунитет. Следует остановиться подробнее на группе ЭМ, которую используют для лечения воспалительной патологии респираторного тракта. Значительная распространенность острых респираторных заболеваний, их неблагоприятное воздействие на состояние ведущих систем организма, недостаточная эффективность методов профилактики и реабилитации определяют важность медицинских аспектов данной проблемы, их социальную значимость [12, 13]. Сегодня актуальным направлением является использование в медицинской практике безопасных медицинских технологий, повышающих функциональные резервы детского организма при лечении заболеваний органов дыхания. Имеется широкий опыт применения «коллективной» профилактики респираторной патологии. Так, в ряде школ и детских садов в сотрудничестве с врачами используют различные способы: вакцинация, использование средств для элиминационной терапии [12]. В ряде исследований, проведенных в детских лечебно-оздоровительных учреждениях, назначались разные препараты на основе комплекса натуральных ЭМ (мятное, эвкалиптовое, каепутовое, можжевельное, гвоздичное, винтергриновое).

Е. Ю. Радциг и соавт. (2009) [12] было проведено открытое сравнительное исследование по оценке эффективности препарата (масло для ингаляций), в состав которого входят многокомпонентная композиция ЭМ, как средства профилактики простудных заболеваний в организованных детских коллективах. Исследование проводилось в течение 90 дней на базе детского сада СВАО г. Москвы. В основную группу вошли дети ( $n = 100$ ) в возрасте 3–7 лет, которым назначали препарат ЭМ; в группе контроля детям ( $n = 100$ ) ежедневно в течение месяца проводилось промывание полости носа и носоглотки физраствором. На фоне ингаляций препаратом с ЭФ в течение первых 20 дней отмечалось менее выраженное проявление симптомов (заложенность носа, слизистые выделения из носа) в сравнении с группой контроля. В основной группе из 100 человек у 2 детей (2%) после одного дня приема препарата появилась аллергическая сыпь на коже и дети были исключены из исследования. По результатам исследования за период

наблюдения оставшихся детей ( $n = 98$ ) было получено: 32,6% ни разу не заболели; 51% — заболели только один раз; 15,3% — заболели дважды; 1% — трижды. На фоне приема препарата с ЭМ в качестве средства профилактики развития респираторных заболеваний у детей в организованных детских коллективах число не заболевших детей увеличилось на 34%; в 98% случаев отмечена хорошая переносимость препарата [12].

В другом открытом сравнительном исследовании Е. А. Азовой и соавт. (2012) [13] дана оценка эффективности другого препарата, в составе которого имеются натуральные ЭМ (мятное, эвкалиптовое, каепутовое, можжевельное, гвоздичное, винтергриновое), в комплексной терапии ОРЗ. Исследование проведено на базе детской поликлиники г. Нижний Новгород. Под наблюдением находилось 45 детей, больных ОРЗ, в возрасте 3–14 лет и имевших в анамнезе рецидивирующее течение заболевания. Основная группа детей ( $n = 30$ ) получала стандартную терапию в сочетании с препаратом на основе эфирных масел, контрольная группа ( $n = 15$ ) — только стандартную терапию. В основной группе препарат назначался в виде пассивных ингаляций в течение 30 дней. Динамика состояния оценивалась врачом-педиатром, ЛОР-врачом, с использованием ринофарингоскопии, цитоскопии мазка со слизистой носа, проведения аллерготеста на переносимость эфирных масел. В фоне: клинические признаки ОРЗ с поражением верхних дыхательных путей (першение, сухость и боль в горле, ринорея, кашель), при фарингоскопии — признаки активного воспалительного процесса (гиперемия слизистой оболочки зева и пр.). Клинически положительная динамика отмечалась на 3-и сутки в основной группе, на 7-е сутки — в контрольной; на 3-и сутки улучшение риноскопической и фарингоскопической картины отмечено у всех детей (100%) в основной группе и у 20% — в контрольной. Нежелательных реакций при применении комплекса эфирных масел не отмечено, в т. ч. и у детей с отягощенным аллергоанамнезом. По результатам исследования сделан вывод [13]: применение комплекса эфирных масел в дополнение к стандартной терапии позволяет уменьшить длительность течения ОРЗ в 1,6 раза; возможно назначение детям разных возрастных групп; может использоваться в качестве профилактики повторных респираторных заболеваний у детей как в домашних, так и в амбулаторных условиях.

Схожие данные получены и в исследовании Л. П. Гребовой и соавт. (2013) [14], в ходе которого дана оценка эффективности препарата, содержащего аналогичную композицию эфирных масел, на заболеваемость острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) в условиях организованного детского коллектива. В исследовании приняли участие 106 детей первых классов школы г. Рязань, все школьники вакцинированы по возрасту. Всех участников разделили на 4 группы: в 1-й группе детей ( $n = 27$ ) назначали препарат с эфирными маслами только в классе; во 2-й ( $n = 27$ ) — только дома; в 3-й ( $n = 23$ ) — и в классе, и дома; в 4-й, контрольной, группе ( $n = 29$ ) — ничего не назначалось. Препарат использовался в виде пассивных ингаляций в течение 30 дней. В ходе исследования было выявлено: у детей, получавших препарат с эфирными маслами в качестве средства профилактики ОРВИ, отмечено: 1) снижение числа случаев ОРВИ в 3,1 раза; 2) более легкое течение заболевания; 3) сокращение в 3 раза количества пропущенных учебных дней по болезни [14].

Одним из самых популярных средств для лечения простудных заболеваний является бальзам Золотая звезда. Бальзам разработан вьетнамскими учеными на основе старинных рецептов и получил одобрение МЗ РФ [15], может применяться при лечении широкого спектра болезней [16]. Сегодня на российском фармацевтическом рынке компания ЗАО «Доминанта-Сервис»

реализует несколько форм выпуска препарата: карандаш для ингаляций, бальзам жидкий, бальзам твердой консистенции. В результате проведенных исследований было доказано, что входящие в состав бальзама вещества не оказывают негативного действия на кожу человека. В состав бальзама входят эфирные масла: камфора (*Camphora*) — 0,910 г., перечная мята (*Mentha piperita*) — 0,590 мл, эвкалипт (*Eucalyptus*) — 0,140 мл, гвоздика (*Syzygium aromaticum*) — 0,228 мл, коричник (*Cinnamomum zeylanicum*) — 0,053 мл и ментоловое масло — 0,455 г. Лечебные и профилактические свойства бальзама Золотая звезда признаны официальной медициной. Фармакологическое действие, оказываемое бальзамом: отвлекающее, антисептическое, местно-раздражающее.

Вкратце стоит остановиться на лечебных свойствах ЭМ, входящих в состав бальзама Золотая звезда. Эфирное масло гвоздики легкое, текучее, с сильным пряным запахом и жгучим вкусом. Гвоздичное масло получают из цветочных бутонов вечнозеленого гвоздичного дерева семейства миртовых. Масло гвоздики обладает сильным антисептическим, спазмолитическим, укрепляющим, стимулирующим и ветрогонным действием, поэтому его можно применять в профилактических целях во время эпидемий воздушно-капельных и кишечных инфекций [16]. Используется в качестве антисептика, благодаря своей высокой антибактериальной и противовирусной активности, при профилактике гриппа и ОРВИ во время эпидемий этих воздушно-капельных инфекций [11]. Также масло гвоздики обладает антимикотической активностью в отношении грибов вида *Aspergillus* [17]. Масло гвоздики является обезболивающим средством, которое можно применять при невралгиях, артрите и ревматизме, а также оно укрепляет иммунную систему и оказывает согревающее действие. Применение гвоздичного масла в комплексе с другими средствами оказывает сильное заживляющее действие при воспалении кожных покровов, попадании инфекции в раны и длительно незаживающих язвах. Препараты с маслом гвоздики устраняют воспалительные процессы в полости рта при пародонтозе и пульпите, а также при зубной невралгии [16].

Лекарственные свойства мяты перечной, многолетнего травянистого растения, известны с глубокой древности. Лекарственным сырьем является трава мяты, а также получаемое из листьев эфирное масло, обладающее выраженными антибактериальными свойствами [18]. В листьях мяты содержатся такие вещества, как каротин, гесперидин, бетаин, рамноза, глюкоза, урсоловая, мелисиновая, линолевая и олеаноловая кислоты [16, 18]. Из листьев мяты перечной получают ЭМ, которое активно применяется в терапии респираторных заболеваний [19], и ментол, который обладает легким обезболивающим и обеззараживающим действием. Ментол применяют в виде спиртовых, эфирно-спиртовых и масляных растворов наружно (для втираний) при зуде, невралгиях, мигрени, используют для смазываний, ингаляции и как капли (в нос) при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (насморк, трахеит и др.). Мятное масло применяют для ингаляций при ларингитах, для устранения мышечных болей при перенапряжении и травмах [16]. Коричное дерево или коричник — род деревьев и кустарников из семейства лавровых, из плодов и листьев которого получают коричное масло. Масло корицы обладает антисептическим, обезболивающим, противоотечным, согревающим и антидепрессантным действием; ускоряет процесс выздоровления при нервных и простудных заболеваниях, а также при некоторых расстройствах деятельности желудочно-кишечного тракта [16]. По последним данным [20] на экспериментальных моделях, коричник оказывает ингибирующее влияние на активность холинэстеразы, а также гистологически выявлено увеличение числа нейронов в гиппокампе.

Лекарственным сырьем являются листья эвкалипта. Вещества, содержащиеся в эвкалипте, обладают антисептическим (за счет наличия биофлавоноидов) [21], болеутоляющим действием. ЭМ эвкалипта применяют как наружно, так и внутрь. Его используют при заболеваниях верхних дыхательных путей для ингаляций, а также при люмбаго [16]. Препараты эвкалипта применяют при лечении абсцессов, флегмон, инфицированных ран, плевритов, маститов, хронического остеомиелита, открытых переломов, гинекологических, простудных и многих других заболеваний [21]. Кроме экстрактов и эфирных масел лекарственных растений, в состав бальзама входят и некоторые другие компоненты, обладающие рядом лечебных свойств. Камфора является одним из сильных лечебных средств и входит в состав многих препаратов, предназначенных как для наружного, так и для внутреннего применения [16]. Входящий в состав камфоры линалоол обладает выраженными инсектицидным и репеллентным эффектами [22]. Камфора является мощным стимулятором деятельности сердца и используется при лечении острой и хронической сердечной недостаточности, а также для восстановления кровообращения и дыхания при коллапсе. Наружно ее применяют при заболеваниях суставов (ревматизме, артрите, артрозе, радикулите), а также при пролежнях у тяжелых больных.

Благодаря эвкалиптовому маслу бальзам Золотая звезда стимулирует чувствительные нервные окончания и незаменим при головных болях и простудных заболеваниях; масло мяты перечной обладает седативным болеутоляющим, антисептическим, спазмолитическим и другим действием; гвоздичное масло обладает выраженным анестетическим эффектом; ментоловое масло подавляет развитие отека при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей; коричное масло применяется в качестве средства после ушибов, при артралгиях; камфорное масло оказывает согревающее действие (при миозитах и др.) [9–11, 16]. Бальзам Золотая звезда применяется наружно при простуде, насморке, кашле, гриппе, воспалении и боли в носоглотке. Он устраняет неприятные ощущения в носу и рекомендуется при головной боли и головокружении, а также при симптомах морской болезни. Благодаря содержащимся в нем ЭМ лекарственных растений бальзам оказывает сильное ароматерапевтическое действие, поэтому его можно применять в комплексе с другими средствами при лечении психосоматических состояний. Бальзам Золотая звезда может использоваться и при лечении различных заболеваний суставов (артрита и артроза), при радикулите, ревматизме, остеохондрозе, а также при нетяжелых травмах (ушибах и растяжениях). Препарат может применяться и при укусах насекомых для снятия кожного зуда. Противопоказаниями для применения бальзама Золотая звезда являются непереносимость компонентов, входящих в состав бальзама, гнойничковые заболевания кожи.

## Заключение

В представленном обзоре описаны эффекты наиболее известных натуральных эфирных масел (мяты перечной, эвкалипт, гвоздика, коричник), на основе которых созданы различные лекарственные средства. Приведены данные ряда исследований с применением лекарственных препаратов, содержащих эфирные масла, которые свидетельствуют о том, что применение комплекса эфирных масел в дополнение к стандартной терапии позволяет уменьшить длительность и тяжесть течения острых вирусных респираторных заболеваний.

Одним из самых известных и популярных средств для профилактики и лечения простудных заболеваний в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки по-прежнему является бальзам Золотая звезда. ■

## Литература

1. Сакаева И. В., Бунятин Н. Д., Саканян Е. И. и др. Лекарственные средства растительного происхождения в современных лекарственных формах: характеристика и классификация // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013; 4: 51–58.
2. Государственная фармакопея СССР: X издание. Сборник обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств, под ред. Машковского М. Д. М.: Медицина. 1968. 1078 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. 11-е изд., доп. М.: Медицина, 1987. 336 с.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. 11-е изд., доп. М.: Медицина, 1989. 400 с.
5. Европейская Фармакопея 7.0. Том 1. М.: Ремедиум, 2011. 1812 с.
6. Тихомиров А. А., Ярош А. М. Особенности использования эфирных масел в лечебно-профилактических целях. Часопис // Фитотерапия. 2008; 1: 18–21.
7. Рождественский Д. А. Клиническая фармакология лекарственных средств на основе эфирных масел // Медицинские новости. 2015; 10: 16–18.
8. Пономарева Е. И., Молохова Е. И., Холов А. К. Применение эфирных масел в фармации // Современные проблемы науки и образования. 2015; 4: 567–575.
9. Павлов С. А. Бальзам «Звездочка». В кн.: Старинные и современные методы лечения. СПб: Лениздат, 2006. 128 с.
10. Павлов С. А. Бальзам «Звездочка». В кн.: Старинные и современные методы лечения. СПб: Лениздат, 2011.
11. Зайцева С. В., Застрожина А. К., Бельская Е. А. Место ароматерапии в лечении и профилактике острых респираторных заболеваний // Трудный пациент. 2015; 1–2 (13): 48–54.
12. Радциг Е. Ю., Богомилский М. Р., Ермилова Н. В. Ингаляции эфирными маслами — способ профилактики респираторных вирусных инфекций в организованных детских коллективах // Лечащий Врач. 2009; 9: 92–94.
13. Азова Е. А., Воробьева В. А., Куликов А. Г. и др. Опыт ингаляционного применения масла «Дыши» в профилактике и комплексной терапии ОРЗ у детей // Справочник педиатра. 2012; 3: 55–61.
14. Гребова Л. П., Бесараб Г. А., Лобанова Е. И. Профилактика и комплексная терапия ОРВИ: эффективность ингаляционного воздействия натуральных эфирных масел // Болезни органов дыхания. 2013; 1: 60–63.
15. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Бальзам «Золотая звезда». Регистр. номер: П N011814/01–070911.
16. Антонова Л. В. «Звездочка». Неизвестные целительные свойства старого знакомого. М.: РИПОЛ классик, 2007. 64 с.
17. Cisarová M., Tančínová D., Medo J. et al. The in vitro effect of selected essential oils on the growth and mycotoxin production of *Aspergillus* species // J Environ Sci Health B. 2016, Jun 20: 1–7.
18. Radaelli M., da Silva B. P., Weidlich L. et al. Antimicrobial activities of six essential oils commonly used as condiments in Brazil against *Clostridium perfringens*. // Braz J Microbiol. 2016 Apr-Jun; 47 (2): 424–430. DOI: 10.1016/j.bjm.2015.10.001.
19. Ayrle H., Mevissen M., Kaske M. et al. Medicinal plants — prophylactic and therapeutic options for gastrointestinal and respiratory diseases in calves and piglets? A systematic review // BMC Vet Res. 2016, Jun 6; 12 (1): 89. DOI: 10.1186/s12917–016–0714–8.
20. Madhavadas S., Subramanian S. Cognition enhancing effect of the aqueous extract of *Cinnamomum zeylanicum* on non-transgenic Alzheimer's disease rat model: Biochemical, histological, and behavioural studies // Nutr Neurosci. 2016, Jun 16: 1–12.
21. Goodger J. Q. D., Senaratne S. L., Nicolle D. et al. Foliar Essential Oil Glands of *Eucalyptus* Subgenus *Eucalyptus* (Myrtaceae) Are a Rich Source of Flavonoids and Related Non-Volatile Constituents // PLoS ONE. 2016; 11 (3): e0151432. DOI: 10.1371/journal.pone.0151432.
22. Jiang H., Wang J., Song L. et al. GC×GC-TOFMS Analysis of Essential Oils Composition from Leaves, Twigs and Seeds of *Cinnamomum camphora* L. Presl and Their Insecticidal and Repellent Activities // Molecules. 2016, Mar 28; 21 (4). DOI: 10.3390/molecules21040423.

РЕКЛАМА

## Бальзам Золотая звезда



Показан при:

- ✓ Простуде и гриппе
- ✓ Насморке
- ✓ Головной боли

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ!

# Технология определения перспективы применения антимикробных препаратов при нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*

С. Г. Фоминых\*,<sup>1</sup>

Т. Е. Перепичкина\*, кандидат медицинских наук

Т. П. Рогова\*\*

Е. Н. Рыбина\*\*

Л. А. Зубенко\*\*

\* ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

\*\* БУЗОО ГК БСМП № 1, Омск

**Резюме.** Доля *Pseudomonas aeruginosa* традиционно высока в структуре раневых, мочевых и ангиогенных патогенов, но особенно – респираторных. Прогноз показал вероятность увеличения представительства *Pseudomonas aeruginosa* в этиологической структуре нозокомиальных пневмоний до 46% к 2018 г. Разработана технология определения перспективы применения антисинегнойных антибиотиков при нозокомиальной пневмонии.

**Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, *Pseudomonas aeruginosa*, антимикробные препараты, прогноз, антибиотикорезистентность, больничный формуляр.

**Abstract.** The proportion of *Pseudomonas aeruginosa* is traditionally high in the structure of the wound, urinary and angiogenic pathogens, but especially respiratory ones. Forecast showed the probability of increasing the representation of *Pseudomonas aeruginosa* in the etiological structure of nosocomial pneumonia to 46% by 2018. The technology of definition of prospects of application of enticingly antibiotics in nosocomial pneumonia was developed.

**Keywords:** nosocomial pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial drugs, forecast, antibiotic resistance, hospital formulary.

**Н**озокомиальная пневмония занимает 3-е место в структуре всех госпитальных инфекционных осложнений после инфекций мягких тканей и мочевых путей, составляя 15–18% [1, 2]. Возникновение нозокомиальной пневмонии удлинняет койкодень, удорожает лечение, повышает риск летальных исходов [3]. Наиболее часто с респираторными инфекциями синегнойной этиологии сталкиваются пациенты отделения реанимаций и интенсивной терапии (ОРИТ), особенно находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4]. В этой группе пациентов 30% трахеобронхитов и 24% пневмоний имеют синег-

нойную этиологию [5, 6]. Особенное значение нозокомиальная пневмония, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, имеет в многопрофильных стационарах хирургического профиля, включающих ожоговый центр, нейрососудистый блок, кардиоваскулярный центр, гнойно-септическую реанимацию и т.д. [7, 8]. По данным ресурса PubMed только в 2013 г. инфекциям, вызванным *Pseudomonas aeruginosa*, посвящено более 2700 г. научных публикаций [4]. Еще в 2003 г. по результатам многоцентрового российского исследования чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к антимикробным препаратам было сделано заключение о существенных различиях в уровнях резистентности *Pseudomonas aeruginosa*, выявленных в ОРИТ различных ЛПУ, необходимости проведения постоянного мониторинга за антибиотикорези-

стентностью с целью составления больничного формуляра антибиотиков [9]. Однако эксперты считают, что хотя определенный прогресс антибактериальной терапии тяжелых госпитальных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, существует, частота неудач остается крайне высокой [10]. В этой связи представлялось важным разработать технологию определения перспективы применения антимикробных препаратов для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, и обоснования внесения своевременных изменений в больничный формуляр.

Целью настоящей работы являлась разработка технологии определения перспективы применения антимикробных препаратов при нозокомиальной пневмонии, вызванной

<sup>1</sup> Контактная информация:  
stella\_fominyh@mail.ru

**Динамика доли *Pseudomonas aeruginosa* (%) в структуре возбудителей**

Материал	Год наблюдения												
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Мокрота	15,09	15,01	28,47	29,95	27,78	36,75	31,49	26,64	32,59	35,7	27,99	41,98	30,91
Раневое содержимое	10,2	9,6	12,46	10,35	8,84	11,8	12,2	9,23	8,12	8,64	7,77	7,93	7,84
Моча	14,52	7,1	7,8	7,72	5,52	5,2	5,2	5,01	3,72	5,3	4,04	3,32	2,98
Кровь	7,25	4,92	7,87	4,62	5,2	3,74	1,3	1,16	1,69	2,56	3,74	0	1,27

*Pseudomonas aeruginosa*, и внесения изменений в больничный формуляр антимикробных препаратов.

Задачи исследования:

1. Построить на основании данных за 13-летний период краткосрочный прогноз представительства *Pseudomonas aeruginosa* в структуре возбудителей нозокомиальных пневмоний.
2. Продемонстрировать результаты оценки чувствительности *Pseudomonas aeruginosa*, полученных из мокроты, в течение 5-летнего периода к цефепиму, цефоперазону/сульбактаму, амикацину, ципрофлоксацину, имипенему/циластатину, меропенему, дорипенему.
3. Определить ежегодные затраты на закупку антимикробных средств с антисинегнойной активностью.
4. Установить наличие корреляционных связей между долей затрат на потенциально эффективные антимикробные препараты и качественными показателями работы стационара, между показателями чувствительности микроорганизмов и качественными показателями работы стационара.
5. Сформулировать основные положения технологии определения перспективы использования антимикробных препаратов и обоснования внесения изменения в больничный формуляр антимикробных средств.

### Материалы и методы исследования

Выделение и идентификация возбудителей из мокроты больных, находящихся на лечении в БУЗОО ГК БСМП № 1 г. Омска за период с 2003 по 2015 гг., осуществляли диско-диффузионным методом. Результаты оценивали в соответствии с МУК 4.2.1890–04 и рекомендациями CLSI2008 [11]. Оценку чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к дорипенему производили по данным I квартала 2016 г. на основании «Инструкции



по применению дисков с дорипенемом», утвержденной директором ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера А. Б. Жебруном от 18.02.2015 г. Качественные показатели работы стационара компилировали из годовых государственных отчетов БУЗОО ГК БСМП № 1 в МЗОО. Закупку и потребление антимикробных препаратов изучали посредством ABC, VEN-анализа по данным электронных накладных больничной аптеки [12]. Учитывали все результаты бактериологического исследования мокроты, полученные в каждый год периода наблюдения. Частоту выявления признака «чувствительность/резистентность» устанавливали методом гистограмм. Статистическим методом определяли поисковый интегральный прогноз [13]. Для установления взаимосвязи признаков применен непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Коэффициент корреляции может принимать значения от минус единицы до единицы, при-

чем при значении 1 имеет место строго прямая связь, а при значении минус один — строго обратная связь. Если коэффициент корреляции равен нулю, то связь между величинами практически отсутствует. Чем ближе модуль коэффициента корреляции к единице, тем более сильной является связь между измеряемыми величинами. При использовании коэффициента ранговой корреляции условно оценивали тесноту связи между признаками, считая значения коэффициента, равные 0,3 и менее, — показателями слабой тесноты связи; значения более 0,4, но менее 0,7 — показателями умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более — показателями высокой тесноты связи. Статистическую значимость полученного коэффициента оценивали при помощи t-критерия Стьюдента [14]. Уровень значимости различий принимали как  $p < 0,05$ . Расчеты проводили на базе прикладного пакета статистических программ Statistica 6.0 [15].

Качественные свойства колоний *Pseudomonas aeruginosa*, полученных из мокроты

Препарат	Год наблюдения, параметры																						К			
	2011					2012					2013					2014					2015					
	n	d	M	V <sub>H</sub>	V <sub>B</sub>	n	d	M	V <sub>H</sub>	V <sub>B</sub>	n	d	M	V <sub>H</sub>	V <sub>B</sub>	n	d	M	V <sub>H</sub>	V <sub>B</sub>	n	d		M	V <sub>H</sub>	V <sub>B</sub>
Цефепим	99	8,5	0	0	18	87	14,6	20	0	24	163	9,8	0	0	22	33	8,6	0	0	18	43	8,5	0	0	20	18
Амикацин	99	15,6	19	0	24	88	14,3	22,5	0	24	163	8,82	0	0	20	71	9	0	0	21	43	8,5	0	0	20	18
Ципрофлоксацин	43	16,2	20	0	26	14	16,9	16	0	24,5	163	12,3	15	0	24	15	15,8	21	0	24	25	11,3	10	0	23	21
Цефоперазон/сульбакт	42	21,4	24	20	26	60	20,4	23	20	25	133	21,6	24	21	26	35	20,4	24	23	26	34	20,7	23	17	24	16
Имипенем/циластатин	47	17,2	24	0	27	64	18,7	23	11	28	103	14,5	17	0	24	47	12,6	15	0	26	3	8,3	–	–	–	16
Меропенем	34	22,2	24	20	28	5	9,3	11	0	24	60	14,4	18	0	26	8	6,6	0	0	13	29	6,9	0	0	12	16

Примечание. Условные обозначения: n — количество вариант; d — среднее значение диаметра торможения зоны роста колонии; M — медиана; V<sub>H</sub> — нижний квартиль; V<sub>B</sub> — верхний квартиль; K — контрольное значение (минимально возможное из допустимых).

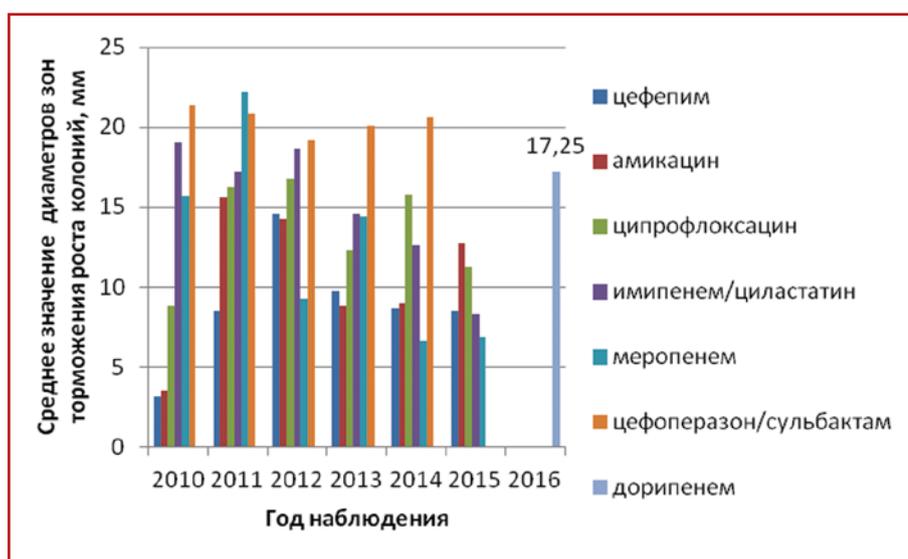


Рис. 2. Динамика изменения среднего значения диаметра зон торможения роста колоний *Pseudomonas aeruginosa*

### Результаты и их обсуждение

По данным нашего исследования *Pseudomonas aeruginosa* занимала существенную долю в структуре респираторных, раневых, мочевых и ангиогенных патогенов (табл. 1). Однако самой высокой долей *Pseudomonas aeruginosa* отличалась именно мокрота. Так, если в структуре раневого содержимого она составляла от 7,77% в 2013 г. до 12,46 в 2005 г., в уропатогенах — от 2,98% в 2015 г. до 14,52% в 2003 г., в крови — от 7,87% в 2005 г. до полного отсутствия в 2014 г., то в структуре мокроты минимальное содержание *Pseudomonas aeruginosa* зарегистрировали в 2004 г. — 1,01%, а максимальное — 41,98% в 2014 г. (табл. 1). Построение поискового интервального прогноза содержания *Pseudomonas aeruginosa*

в структуре мокроты показало, что доля этого возбудителя будет увеличиваться и к 2018 г. составит  $46,61 \pm 0,66$  (рис. 1).

На протяжении последних 5 лет антисинегнойная активность цефепима по отношению к *Pseudomonas aeruginosa*, полученной из мокроты больных, оставалась очень низкой (табл. 2, рис. 2). Среднее значение диаметра зоны торможения роста колоний (d) *Pseudomonas aeruginosa* цефепимом никогда не достигало контрольного значения (K), равного 18 мм [Смол04], а в 2011 г. и в 2015 г. оставалось минимальным — 8,5 мм (табл. 2, рис. 2). Только в 2012 г. медиана диаметра зоны торможения роста колоний (M) была 20 мм (табл. 2, рис. 2), и это обусловило 50% вероятность успешного применения цефепима, а во все остальные

годы только верхний перцентиль (V<sub>B</sub>) был равен или превышал K (табл. 2), следовательно, успешность применения цефепима могла бы оцениваться не выше 25%.

Анализ распределения вариант значений диаметров зон торможения роста колоний *Pseudomonas aeruginosa* под влиянием амикацина показал, что на протяжении всего периода наблюдения чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к этому аминогликозиду неуклонно снижалась, в частности, в 2011 г. d равнялось 15,6 мм (K = 18 мм), а в 2015 г. всего 8,5 мм (табл. 2, рис. 2). В начале периода, в 2011 и в 2012 гг., M составляла 19 и 22,5 мм соответственно, но уже с 2013 г. этот показатель сохранялся на нулевой отметке и только V<sub>B</sub> превышал K и находился в пределах от 20 до 24 мм (табл. 2). Таким образом, перспектива успешного применения амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в 2011–2012 гг. составляла 50%, а в 2013–2015 гг. не выше 25%.

Активность ципрофлоксацина в отношении *Pseudomonas aeruginosa* была ниже, чем у амикацина. Так, d во все годы периода наблюдения было очень низким: от 16,2 мм в 2011 г. до 11,3 мм в 2015 г. при K = 21 мм (табл. 2, рис. 2). Только в 2014 г. M составила 21 мм, что предопределяло возможную 50% эффективность ципрофлоксацина. Во все остальные годы значение V<sub>B</sub> фиксировали в пределах 23–26 мм (табл. 2), но, к сожалению, частота встречаемости чувствительных к ципрофлоксацину колоний *Pseudomonas aeruginosa* не превышала 25%.

Таблица 3

**Финансовые затраты на приобретение противомикробных препаратов (%) и качественные показатели работы стационара**

Препарат	Год наблюдения				
	2011	2012	2013	2014	2015
Цефепим	0,67	0	1,13	9,5	2,23
Амикацин	2,44	0	0	0,59	1,95
Ципрофлоксацин	5,61	4,69	0,43	1,64	0,55
Цефоперазон/сульбактам	6,71	0	4,39	2,91	8,37
Имипенем/циластатин	9,89	9,65	27,66	20,16	13,07
Меропенем	5,17	4,23	33,93	6,53	8,61
Всего карбапенемы	15,06	13,88	61,59	26,69	21,68
Итого препараты	30,49	18,57	67,54	41,33	34,78
Летальность в ОРИТ	14,98	15,82	11,92	12,42	12,97
Средний койко-день в ОРИТ	4,41	4,34	3,38	3,29	2,95

Драматически выглядит снижение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам. Так, в 2011 г.  $d$  для имипенема/циластатина составило 17,3 мм, меропенема — 22,3 мм при  $K = 16$  мм, а значение  $M$  составило 24 мм (табл. 2, рис. 2). К имипенему/циластатину в 2012 г.  $d$  сохранялось высоким — 18,7 мм,  $M$  — 23 мм, в отношении меропенема динамику в 2012 г. оценить не удалось из-за недостаточного объема выборки (табл. 2). Однако в 2013 г.  $d$  снизилось для имипенема/циластатина до 14,5 мм (для меропенема — 14,4 мм), хотя  $M$  еще выше контрольного значения и составило 17 мм для имипенема/циластатина, 18 мм — для меропенема (табл. 2). Другими словами, в 2011 г. вероятность успешного применения карбапенемов при нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, составляла 100%, в 2013 г. всего 50%. Но в оставшиеся 2 года периода наблюдения чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам еще более снизилась и прогнозируемый порог «успешности» не превысил 25%. В частности, к имипенему/циластатину в 2014 г.  $d$  равнялось 12,6 мм,  $M$  — 15 мм и только  $V_B$  — 26 мм, к меропенему в 2015 г. —  $d$  составило всего 6,9 мм, медиана вовсе была нулевой и даже  $V_B$  не превысил 12 мм (табл. 2).

В этой связи особенного внимания заслуживает оценка чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к дорипенему. По результатам I квартала 2016 г.  $d$  составило 17,25 мм при  $K = 19$  мм, при этом  $M$  равнялась 21 мм, а  $V_B$  — 26 мм (рис. 2). Полученные данные подтверждают характеристику дорипенема как карбапенема с максимальной антисинегнойной активностью, а также сведения об отсутствии между

имипенемом/циластатином, меропенемом и дорипенемом перекрестной резистентности [16].

Самым высоким потенциалом активности в отношении *Pseudomonas aeruginosa* характеризовался цефоперазон/сульбактам. На протяжении всего периода наблюдения все статистически полученные значения диаметров зоны торможения роста колоний *Pseudomonas aeruginosa* этим антибиотиком были выше  $K = 16$  мм. Так, в 2014 г. зафиксировали  $d = 20,65$  мм,  $M = 23$  мм,  $V_H = 17$  мм,  $V_B = 24$  мм, в то время как в 2011 г.  $d = 21,38$  мм,  $M = 24$  мм,  $V_H = 20$  мм,  $V_B = 26$  мм (табл. 2, рис. 2).

Анализ затрат на приобретение противомикробных средств с антисинегнойной активностью показал, что малоэффективные цефепим, амикацин и ципрофлоксацин закупались в незначительных долях финансирования (табл. 3). В частности, в 2012 г. цефепим и амикацин не закупали вообще, а увеличение затрат на приобретение цефепима с 1,13% в 2013 г. до 9,5% в 2014 г. не сопровождалось положительной тенденцией изменения качественных показателей работы стационара, поскольку летальность в ОРИТ увеличилась с 11,92 в 2013 г. до 12,42 в 2014 г. Низкие затраты на приобретение ципрофлоксацина вполне объяснимы с точки зрения низкой чувствительности к нему *Pseudomonas aeruginosa*. Так, несмотря на то, что в 2012 г. на закупку ципрофлоксацина выделялось 4,69%, а в 2013 г. — 0, тем не менее, летальность в ОРИТ снизилась с 15,82 в 2012 г. до 11,92 в 2013 г. (табл. 3). Динамика доли затрат на приобретение цефоперазона/сульбактама от 0 в 2012 г. до 8,37% в 2015 г. совпала с динамикой качественных показателей работы

стационара. Именно в 2012 г. при отсутствии закупки цефоперазона/сульбактама (что в контексте данной работы подчеркивает совещательный характер службы клинической фармакологии, не имеющей весомого административного ресурса) летальность в ОРИТ составила 15,82, средний койко-день — 4,34, в то время как в 2015 г. при доле затрат на закупку цефоперазона/сульбактама, равной 8,37%, эти показатели стали 12,97 и 2,95 соответственно (табл. 3). Особенно убедительной выглядела характеристика 2013 г., при максимальных затратах на карбапенемы — 61,59%, умеренных на цефоперазон/сульбактам — 4,39%, качественные работы стационара самые лучшие — летальность 11,92, средний койко-день 3,38 (табл. 3).

Для уточнения степени связи между признаками использовали непараметрический метод ранговой корреляции с применением коэффициента Спирмена (табл. 4). Его результаты показали, что статистически достоверным может считаться связь между низким средним значением диаметров зон торможения роста колоний *Pseudomonas aeruginosa* амикацином и показателем летальности, между средним значением диаметров зон торможения роста колоний *Pseudomonas aeruginosa* имипенемом/циластатином и средним койко-днем в ОРИТ, между финансовыми затратами на эффективные антибиотики и показателем летальности (табл. 5).

Таким образом, технология определения перспективы использования антимикробных средств при нозокомиальной пневмонии и порядок внесения изменений в больничный формуляр предполагают:

- 1) изучение структуры респираторных, мочевых, раневых и ангиогенных

Значение коэффициента Спирмена при проведении непараметрического рангового корреляционного анализа

Параметр	Финансовые затраты и средний койко-день	Финансовые затраты и летальность	Показатель d и летальность	Показатель d и средний койко-день
Цефепим	-0,8	-0,7	0,1	-0,8
Амикацин	0,05	0,21	0,9 (p < 0,05)	0,6
Ципрофлоксацин	0,7	0,8	-0,1	0,6
Цефоперазон/сульбактам	-0,3	-0,2	-0,5	-0,2
Имипенем/циластатин	-0,5	-1,0	0,6	0,9 (p < 0,05)
Меропенем	-0,6	-0,9 (p < 0,05)	0,2	0,8

возбудителей с выделением ведущих патогенов;

- оценку качественных свойств лидирующих патогенов и построения списка потенциально эффективных противомикробных средств;
- сравнение результатов оценки качественных свойств микроорганизмов в годовой динамике методом гистограм;
- обеспечение высокого рангового положения потенциально эффективных антибиотиков в ряду закупаемых лекарственных позиций;
- проведение корреляционного анализа между количеством затрачиваемых денег на закупку действительно эффективных антимикробных препаратов и качественными показателями работы стационара.

## Выводы

- Доля респираторной *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте является самой высокой по сравнению с раневой, ангиогенной, мочевой и к 2018 г. может составить 46% среди всех возбудителей нозокомиальной пневмонии.
- Потенциал цефепима, амикацина, ципрофлоксацина в отношении успешного применения у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, низкий и не превышает 25%; имипенем/циластатин и меропенем в 2011 г. оценен как 100%, в 2013 г. как 50%, в 2014–2015 гг. как 25%, дорипенем как 75%; цефоперазон/сульбактам как 100%.
- Очевидна целесообразность контроля расходов на приобретение конкретных групп противомикробных препаратов и установка соотношения между величиной затрат на эффективные антибиотики и качественными показателями работы стационара.
- Чем выше доля затрат на карбапенемы и цефоперазон/сульбактам, тем ниже показатель летальности

и меньше средний койко-день; чем выше чувствительность колоний *Pseudomonas aeruginosa* к амикацину, тем ниже летальность.

- Для определения перспективы применения антимикробных препаратов при нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, может быть применена технология с сопоставлением этиологической структуры заболевания, качественных свойств возбудителей с величиной доли выделенных финансов на приобретение антибиотиков и качественными показателями работы стационара. ■

## Литература

- Авдеев С. Н., Белобородов В. Б., Белоцерковский Б. З. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: национальные рекомендации / Под ред. академика, проф. А. Г. Чучалина, чл.-корр., проф. Б. А. Гельфанда // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. Т. 11. № 2. С. 140–142.
- Craven D. E. Epidemiology of nosocomial pneumonia // Chest. 2000. 117 (Supple 2), 186 S-187S.
- Гельфанд Б. А., Белоцерковский Б. З., Проценко Д. Н. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: методические рекомендации // Инфекции и антимикробная терапия. 2003. Т. 5–6. С. 124–126.
- Лазарева А. В., Чеботарь И. В., Крыжановская О. А. и др. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. Т. 17. № 3. С. 170–186.
- Nseir S., Martin-Loeches I., Makris D. et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumoniae // Crit. Care. 2014. 18 (3). R. 129.
- Chastre J., Fagon J. Y. Ventilator-associated pneumoniae // American J. Respiratory Critical Care Medicine. 2002. 165 (7). 867 S. 903 S.
- Фоминых С. Г. Потенциал противомикробных средств для лечения нозокомиальной пневмонии в условиях больницы скорой медицинской помощи // Инфекции в хирургии. 2011. Т. 9. С. 37–43.
- Фоминых С. Г. Прогнозирование структуры возбудителей нозокомиальной пневмонии и оценка годовой динамики качественных свойств респираторных патогенов как основа внесения изменений в протоколы антимикробной терапии // Омский науч. вестн. Сер. ресурсы Земли. 2012. № 2 (114). С. 81–85.
- Страчунский Л. С., Решедько Г. К., Стецюк О. У. и др. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5. № 1. С. 35–46.
- Сидоренко С. В., Резван С. П., Стерхова Г. А., Грудина С. А. Госпитальная инфекция, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*. Распространение и клиническое значение антибиотикорезистентности // Антибиотики и химиотерапия. 1999. № 3. С. 25–34.
- Семина Н. А. и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические рекомендации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6. № 4. С. 306–359.
- Шапалова М. А., Корецкая Л. Р. ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства и медицинских затрат на лечение пациента // Современная фармакоэкономика и фармакорэпидемиология. 2014. Т. 7. № 1. С. 19–21.
- Гудинова Ж. В. Дружелюбная статистика: анализ и прогнозирование: пошаговые инструкции: пособие для врачей, научных работников, студентов. Омск, 2007. 56 с.
- Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. СПб: ФОЛИАНТ, 2006. 432 с.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. 3-е изд. М.: Медиасфера, 2006. 312 с.
- Стецюк О. У., Андреева И. В., Козлов Р. С. Новый карбапенемовый антибиотик дорипенем: перспектива применения в клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Т. 10. № 3. С. 245–259.



# ДОРИПРЕКС®

## Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии  
тяжелых госпитальных инфекций

### Сокращенная информация по применению

**Торговое название препарата:** Дорипрекс®. **Рег. уд.:** ЛСР-004580/08 от 17.06.2008.

**МНН:** Дорипенем. **Лекарственная форма.** Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг. **Показания к применению.** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами: внутрибольничная пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутривенно. Внутрибольничная пневмония, включая связанную с ИВЛ: инфузия 500 мг или 1000 мг каждые 8 ч по 1 или 4 ч 7-14 дней. Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина (КК  $\geq 50$  мл/мин) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч. Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч, для лечения пациентов с тяжелой степенью – 500 мг каждые 12 ч. Осложненные интраабдоминальные инфекции: инфузия 500 мг каждые 8 часов по 1 ч 5-14 дней. Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит: инфузия 500 мг каждые 8 ч по 1 ч 10 дней. Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение. **Побочное действие (очень частое и частое).** Головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Особые указания.** Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамы антибиотиков. В случае возникновения реакции гиперчувствительности дорипенемом необходимо сразу отменить и провести лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности требуют неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прессорных аминов, а также другие меры. На фоне длительного лечения и через 2-3 недели после его прекращения может появляться псевдомембранозный колит. Следует избегать длительного лечения дорипенемом. Перед применением препарата рекомендуется бактериологическое исследование. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы: сентябрь 2016

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



# Острые респираторные заболевания: современное комплексное лечение

Г. Н. Кареткина, кандидат медицинских наук

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

*Резюме.* Рассмотрены подходы к лечению острых респираторных вирусных инфекций и гриппа с применением не только этиотропной, но и противовоспалительной терапии.

*Ключевые слова:* острые респираторные заболевания, вирусные инфекции, грипп, лечение.

*Abstract.* Approaches to therapy of acute respiratory viral infections and influenza were considered, using not only etiologic, but also anti-inflammatory therapy.

*Keywords:* acute respiratory diseases, viral infections, influenza, treatment.

**О**стрые респираторные заболевания (ОРЗ) — большая группа болезней, имеющих сходные эпидемиологические, патофизиологические и клинические особенности, выделяющие их среди других инфекционных заболеваний. Подавляющее большинство ОРЗ имеют вирусную этиологию и обозначаются аббревиатурой ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции, однако и бактерии (хламидии, микоплазмы и др.), и некоторые грибы, а также простейшие рассматриваются как этиологические агенты ОРЗ.

Подсчитано, что из 60 прожитых лет человек болеет гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями в среднем 6 лет. С этим нельзя не согласиться, принимая во внимание, что ежегодно дети переносят несколько эпизодов острых респираторных инфекций: дети первых 3 лет жизни — от 4 до 12 раз, дошкольники — до 6 раз, школьники — 3 раза, да и взрослые не единожды. Причем даже нетяжелые формы ОРВИ могут стать причиной обострения хронической патологии, обусловленной бактериальной инфекцией.

В свое время выдающийся отечественный вирусолог В. М. Жданов именно грипп назвал королем инфекций, подчеркивая его убиквитарность, способность к пандемическому распространению, тяжелому течению с летальным исходом. Считается, что с 1500 г. человечество пережило минимум 15 пандемий, последняя из которых была в 2009–2010 гг., затронула множество стран мира, включая

Россию. Возбудителем был вирус гриппа А/Н1N1/pdm09, который продолжает циркулировать в человеческой популяции в качестве возбудителя сезонного гриппа.

Нередко опасность гриппа недооценивают. Между тем он является одним из самых серьезных и массовых заболеваний среди прочих вирусных инфекций. Сезонный грипп, по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно вызывает от 3 млн до 5 млн случаев тяжелой болезни и приводит к 250–500 тыс. смертей.

Из всех регистрируемых инфекционных заболеваний грипп и ОРВИ составляют 95%. Ежегодно, по данным Роспотребнадзора, гриппом и ОРВИ в России болеют около 30 млн человек (около 20% населения).

По данным Федеральной службы Роспотребнадзора [1], в 2015 г. в стране зарегистрировано 30 130 692 случая острых инфекций верхних дыхательных путей, а заболеваемость гриппом составила 49671 случай (34,05 на 100 тыс. населения).

В 2015 г. ОРВИ переболело 20,49% населения страны, зарегистрировано более 29,9 млн случаев, показатель заболеваемости составил 20 496,59 на 100 тыс. населения. В возрастной структуре заболеваемости продолжали превалировать дети до 17 лет, в 2015 г. их доля составила 73,1%. Заболеваемость детского населения (по отдельным возрастным группам) была в 4–5,7 раза выше показателя для населения в целом.

Экономический ущерб от ОРВИ (это 1-е место на протяжении последних 10 лет) в 2015 г. составил 450 365 364,7 тыс. руб., а от гриппа — 1 250 582 тыс. руб., о чем свидетельствует Государственный доклад «О состоя-

нии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году», опубликованный на сайте Федеральной службы Роспотребнадзора [1].

Случаи смерти от гриппа регистрируются ежегодно, в 2015 г. зарегистрировано 72 случая, из них 17 среди детей до 17 лет. По сравнению с 2013 г. смертность снизилась до 0,05 на 100 тыс. населения. Как и в прошлые годы, фактором риска смертельных исходов от гриппа остаются: наличие хронической патологии органов дыхания, болезни эндокринной системы, кровообращения, метаболические расстройства, хроническая алкогольная интоксикация, беременность, детский возраст. К летальным исходам приводит несвоевременное обращение за медицинской помощью.

В 2015 г. против гриппа привито более 44,9 млн человек, что составило 31,3% от всего населения страны.

Ежегодно возникают сезонные эпидемии гриппа. По сведениям эпидемиологов, в России это период с ноября по май. Но уже за 8 месяцев текущего года (с января по август включительно) в Москве зарегистрировано случаев гриппа в 2 раза больше, чем за тот же период предыдущего 2015 г. (соответственно 2 203 случая против 1101 [2]). Минздрав России уже в августе 2016 г. начал подготовку к новому сезонному подъему гриппа в этом году.

Основная угроза гриппа заключается в осложнениях. На его фоне часто развиваются отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии, поражение сердца и сосудов, а также заболевания нервной системы. Особенно уязвимы маленькие дети, пожилые или хронически больные люди.

Высокий уровень заболеваемости пневмониями сопряжен с сезонными подъемами заболеваемости ОРВИ, эпидемическим подъемом заболеваемости гриппом и формируется за счет заболеваний пневмониями у детей в возрастных группах до 1 года и от 1 года до 2 лет преимущественно на фоне острых респираторных заболеваний или как осложнение от них в результате поздней обращаемости за медицинской помощью и неэффективного лечения острых заболеваний верхних дыхательных путей. Пневмонии как осложнение гриппа возникают и в других возрастных группах, включая взрослых.

Давно известна способность вируса гриппа вызывать тяжелые, в том числе смертельные случаи у людей, менее известно, что и банальные ОРВИ могут привести к летальному исходу. Кроме того, около 80% случаев обострения бронхиальной астмы и 20–60% хронической обструктивной болезни легких провоцируются острыми респираторными инфекциями [3].

Среди ОРВИ негриппозной этиологии наиболее актуальными являются аденовирусные заболевания, парагрипп, РС-вирусная инфекция, риновирусная инфекция и др. [1–3].

Для всех ОРВИ клинически характерно сочетание общеинфекционного синдрома (лихорадка, головная боль, слабость, миалгия и др.) с признаками поражения дыхательных путей. Синдром интоксикации обычно выражен не столь резко, как при гриппе, в клинической картине доминирует катаральный синдром: при аденовирусных заболеваниях это фарингоконъюнктивит (боль или першение в горле, резь в глазах, слезо- или гнойное течение, кашель, нередко продуктивный), при парагриппе — ларингит (осиплость голоса, сухой кашель, у детей возможен круп), при респираторно-синцитиальной инфекции — бронхит и/или бронхоолит (частый навязчивый кашель в течение длительного времени, бронхообструктивный синдром).

Острый бронхит (этиология которого в подавляющем большинстве случаев вирусная) является одной из важных проблем современной пульмонологии. Ведущим клиническим симптомом острого бронхита является кашель (чаще продуктивный).

Возбудителями острого бронхита являются не только вышеупомянутые вирусы, но также метапневмовирусы, риновирусы и коронавирусы, а также такие бактериальные агенты, как микоплазмы и хламидии. Микоплазменная инфекция характеризуется фарингитом, общим недомоганием, слабостью,

потливостью и сопровождается длительным постоянным кашлем в течение 4–6 недель. Для респираторного хламидиоза характерны фарингит, ларингит и бронхит, а пациенты наиболее часто в жалобах отмечают осиплость голоса, субфебрильную лихорадку, першение в горле и, как следствие, постоянный малопродуктивный кашель с отхождением слизистой мокроты [4].

В 2013 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила с инициативой по борьбе с ОРВИ «BRaVe» — Battle against Respiratory Viruses initiative. С учетом того, что ОРВИ являются причиной 3,9 млн смертей в мире, а существующие фармакологические вмешательства при ОРВИ представлены в основном вакцинами и противовирусными препаратами против гриппа при практически полном отсутствии таковых в отношении других возбудителей ОРВИ. Также в данной инициативе большое внимание уделено необходимости смены парадигмы здравоохранения в области программ профилактики и лечения на основании актуальных взглядов и представлений об ОРВИ [3].

Одним из основных этапов патогенеза гриппа и других ОРВИ является репликация вируса в клетках мерцательного эпителия дыхательных путей и развитие в них катарального воспаления, клинической манифестацией которого являются ринит (заложенность носа, ринорея), ларингит (охриплость голоса, возможен круп у детей), трахеит (чувство царапания, саднения за грудиной), бронхит (кашель сухой или с мокротой). Причем если при гриппе катаральный синдром уступает по интенсивности интоксикационному, то при других ОРВИ зачастую именно катаральный синдром выступает на первый план по интенсивности и продолжительности и требует специального лечения.

Воспалительный процесс при ОРВИ развивается следующим образом: в ответ на внедрение вируса возникают сосудистые изменения, обусловленные вазодилатацией, увеличением проницаемости сосудов и экссудацией. Это приводит к отеку тканей сначала верхних, а затем и нижних дыхательных путей, высвобождению медиаторов воспаления и изменению секреции — чаще к значительному повышению секреции слизи (гиперсекреция). В результате нарушается проходимость нижних дыхательных путей, снижается мукоцилиарный клиренс и создаются предпосылки для развития осложнений, в частности пневмонии [5, 6].

Если перечисленные симптомы не устранить своевременно, воспаление может не ограничиться поверхностными

слоями слизистой оболочки респираторного тракта, а распространиться вглубь и «спуститься» ниже, охватывая трахею, бронхи с развитием трахеита и острого бронхита. Длительное воспаление может привести к глубокому повреждению эпителия дыхательных путей, создавая этим условия для активации аутофлоры респираторного тракта. Для того чтобы ОРВИ протекала без осложнений, необходимо приостановить процесс воспаления на самой ранней стадии осложнений, таких как ангины, отиты, этмоидиты, обструктивные бронхиты и др.

Вышеизложенное аргументирует необходимость назначения не только этиотропной, но и противовоспалительной терапии, которая становится основным и обязательным компонентом патогенетической терапии ОРВИ.

В настоящее время в качестве этиотропной терапии для лечения гриппа и других ОРВИ используются препараты нескольких групп, среди которых ингибиторы нейраминидазы, интерфероны и их индукторы, иммуномодуляторы. Применявшиеся до недавнего времени для лечения и гриппа А блокаторы ионного канала (римантадин, Альгирем) назначать не следует, т. к. подавляющее большинство циркулирующих в настоящее время вирусов гриппа к нему резистентны, а на возбудителей других ОРВИ он не действует вовсе.

Ингибиторы нейраминидазы, осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза) эффективны для лечения гриппа (в том числе пандемического) при назначении не позднее 48 часов от начала клинических симптомов заболевания, но не применяются для лечения других ОРВИ, т. к. обладают селективным действием только на нейраминидазу вируса. В отношении занамивира следует отметить, что препарат не пригоден для широкого использования в клинической практике, т. к. может применяться только в виде ингаляций, что неприемлемо для детей дошкольного возраста и пожилых пациентов. Кроме того, возможен целый ряд нежелательных реакций, включая бронхоспазм и отек гортани.

При обращении пациента позднее, чем через 48 часов от начала клинических симптомов приходится понимать, что терапевтическое окно для воздействия на вирусы уже упущено, и здесь приобретают актуальность препараты, действующие на 2 звена иммунитета — как против вирусов, так и против бактерий. Одним из таких препаратов является стандартизованный лизат бактерий ОМ-85 (Бронхо-мунал,

Бронхо-Ваксом). ОМ-85 активирует факторы врожденного иммунитета для борьбы с вирусами: усиливает функциональную активность макрофагов, увеличивает выработку интерферонов и противовоспалительных цитокинов. Специфические иммуноглобулины для борьбы с бактериями, лизаты которых входят в состав препарата начинают вырабатываться на 2–3 сутки от начала лечения и позволяют уменьшить риск развития бактериальных осложнений на фоне ОРВИ и необходимость последующего назначения антибиотиков.

В патогенетической терапии гриппа и ОРВИ в настоящее время лидирует новое поколение ингибиторов противовоспалительных медиаторов, к числу которых относится фенспирид (Эреспал, Эриспирус). Недавно в арсенале врачей (в том числе педиатров!) появился препарат Эриспирус, действующим веществом которого и является фенспирида гидрохлорид.

Фенспирид — препарат с бронхолитической и противовоспалительной активностью. Он не относится к числу нестероидных противовоспалительных препаратов и не является кортикостероидом. Фенспирид уменьшает проявления бронхоспазма, снижает выработку ряда биологически активных веществ, участвующих в развитии воспаления и способствующих повышению тонуса бронхов (в том числе цитокинов, производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), подавляет образование гистамина — с этим связано спазмолитическое и противокашлевое действие препарата [7–14]. Противовоспалительная и антибронхоконстрикторная активность фенспирида обусловлена уменьшением продукции ряда биологически активных веществ (цитокинов, особенно фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), играющих важную роль в развитии воспаления и бронхоспазма.

Ингибирование фенспиридом метаболизма арахидоновой кислоты потенцирует его H1-антигистаминным действием, т. к. гистамин стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и лейкотриенов. Фенспирид блокирует  $\alpha$ -адренорецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением секреции бронхиальных желез. Таким образом, фенспирид уменьшает действие ряда факторов, которые способствуют гиперсекреции провоспалительных факторов, развитию воспаления и обструкции бронхов. Фенспирид также оказывает спазмолитическое действие [7–14].

Проведенные многочисленные клинические исследования фенспирида гидрохлорида (препарат Эреспал) как у детей, так и у взрослых свидетельствуют о высокой эффективности препарата в качестве противовоспалительного, бронхолитического и противокашлевого средства при ОРЗ [9–13].

Л. И. Дворецкий и соавт. в 2006 г. представили результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования «Эскулап», в которое были включены 730 больных острыми респираторными заболеваниями. Эффективность фенспирида была оценена врачами как отличная и хорошая в 91% случаев, в контрольной группе 58,7%. Среди получавших фенспирид количество дней нетрудоспособности было на 14% меньше, чем в группе контроля. Возможность монотерапии фенспиридом наряду с безопасностью препарата обеспечивала более высокую комплаентность пациентов, уменьшала риск развития последствий полипрагмазии и стоимость лечения. Фармакоэкономический анализ показал, что стоимость лечения с использованием фенспирида в 2 раза ниже.

Наиболее полный обзор, обобщающий данные отечественных и зарубежных исследователей по фенспириду, представлен в статье А. А. Визеля и соавт. [14]. Описаны результаты экспериментальных работ по противовоспалительному действию фенспирида, фармакокинетика препарата, его клиническая эффективность при ОРЗ у взрослых и детей, а также при пневмонии и хронических болезнях органов дыхания. В заключение авторы констатируют: «Проведенный анализ литературы и результаты собственных исследований показали, что фенспирид является эффективным и безопасным противовоспалительным препаратом с оригинальным комплексным механизмом действия. Это позволяет рекомендовать его для широкого применения в амбулаторной практике при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта инфекционной и неинфекционной природы, а в условиях стационара — в составе комплексной терапии в качестве патогенетического средства».

Эреспал был одним из первых препаратов фенспирида. В 2015 г. зарегистрирован новый препарат фенспирида гидрохлорида — Эриспирус. Эриспирус биоэквивалентен оригинальному препарату. Эриспирус в форме сиропа не содержит парабенов, наличие которых может быть ассоциировано с возникновением аллергических реакций.

В соответствии с утвержденными МЗ РФ стандартами [15] фенспирид (в сиропе) у детей назначается: при остром назофарингите; при остром ларингите; при остром трахеите; острых инфекциях верхних дыхательных путей легкой степени тяжести; при гриппе средней и тяжелой степени тяжести.

Кроме того, у взрослых показаниями к назначению фенспирида (в виде таблеток) являются: острый синусит; хроническом синусит; обострение хронической обструктивной болезни легких.

### Режим дозирования фенспирида

Сироп: детям от 2 до 18 лет при массе тела больше 10 кг по 2–4 столовые ложки (30–60 мл) в сутки, при массе тела меньше 10 кг — 2–4 чайные ложки (10–20 мл) в сутки (можно добавлять в бутылочку с питанием). Таблетки: взрослым старше 18 лет — по 1 таблетке 2 раза в день (160 мг) утром и вечером. В случае острых состояний рекомендуется принимать по 1 таблетке 3 раза в день (240 мг).

Таким образом, в комплексной терапии ОРЗ, кроме этиотропной терапии, в настоящее время в качестве патогенетического противовоспалительного средства рекомендуется использовать препарат нового поколения, производное фенспирида — Эриспирус. ■

### Литература

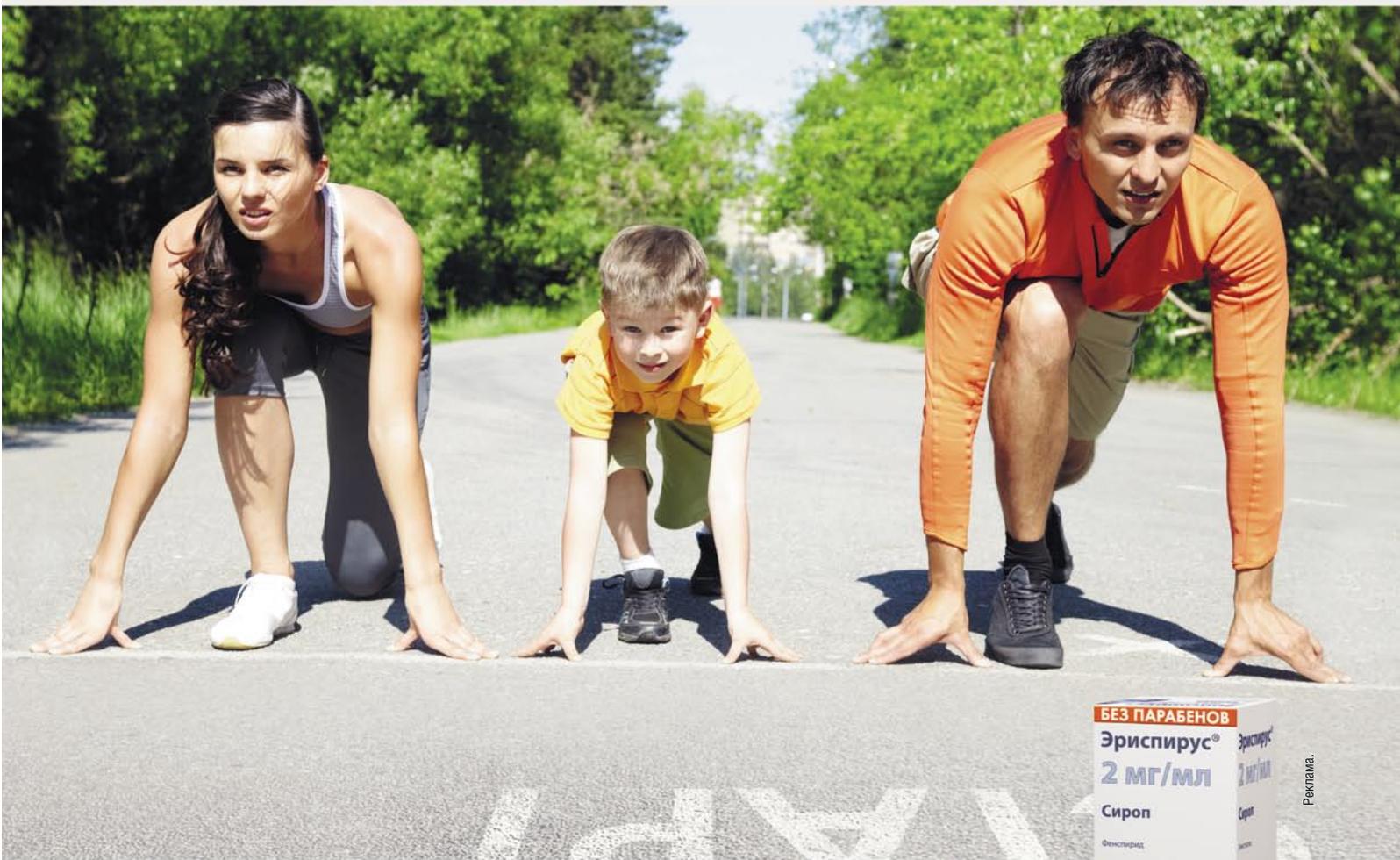
1. <http://www.rosпотреbnadzor.ru/news>.
2. <http://77.rosпотреbnadzor.ru/>.
3. <http://who.int/ru/>.
4. Зайцев А. А., Кулагина И. Ц. Острый бронхит // Фарматека. 2015, № 14, с. 92–97.
5. Самсыгина Г. А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей // Педиатрия. 2011. Т. 90, № 1, 102–107.
6. Середя Е. В., Лукина О. Ф., Селимзянова Л. Р. Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей // Педиатрия. 2010. Т. 89, № 5, 76–86.
7. Самсыгина Г. А. Фенспирид при лечении острой респираторной инфекции у детей раннего возраста // Вопр. совр. педиатрии. 2007; 6 (5): 49–52.
8. Чучалин А. Г., Шмелев Е. И., Овчаренко С. И. и др. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких // Consilium Medicum. 2005; 10.
9. Гелле Н. А., Снегоцкая М. Н. Программа «Эльф»: эффективность и безопасность использования Эреспала при острых респираторных заболеваниях у детей // Cons. Med. Педиатрия (Прил.). 2005; 1: 29–32.
10. Муратова Н. Г. Опыт применения фенспирида гидрохлорида (эреспала) в лечении острых внебольничных пневмоний у детей раннего возраста // Педиатрия. 2011. Т. 90, № 3, 115–117.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Новый препарат в линейке Сандоз для  
лечения респираторных заболеваний



ЭРИСПИРУС®  
Фенспирид



- Останавливает воспаление<sup>1</sup>
- Уменьшает повреждение клеток<sup>1</sup>
- Уменьшает гиперсекрецию бронхиальных желез<sup>2</sup>

Раннее назначение препарата Эриспирус® при вирусных  
и бактериальных инфекциях дыхательных путей  
и ЛОР-органов приближает выздоровление<sup>3</sup>!



Реклама.

Рег. уд. ЛП-002853, ЛП-002715

## Правильный старт — хороший результат!

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Эриспирус®.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: фенспирид. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: сироп, таблетки. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: заболевания верхних и нижних дыхательных путей; ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит (на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее (сироп)); бронхиальная астма (в составе комплексной терапии); респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе; при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся кашлем, когда показана стандартная терапия антибиотиками; синусит и отит различной этиологии. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для сиропа: Необходимо строго следовать рекомендации врача. Внутрь, перед едой. Перед употреблением взбалтывать. Взрослые: 9–18 мерных ложек сиропа в сутки (45–90 мл). Дети от 2 до 16 лет: масса тела больше 10 кг: 6–12 мерных ложек сиропа в сутки (30–60 мл); масса тела меньше 10 кг: 2–4 мерные ложки сиропа в сутки (10–20 мл). Суточная доза препарата может быть разделена на 3 приема. Можно добавлять в бутылочку с питанием. Продолжительность терапии определяется врачом. Для таблеток: Внутрь. Перед приемом пищи. Взрослые старше 18 лет: По 1 таблетке 2 раза в день (160 мг фенспирида) (утром и вечером). В случае острых состояний рекомендуется принимать по 1 таблетке три раза в день (240 мг фенспирида). Максимальная суточная доза составляет 240 мг. Продолжительность терапии определяется лечащим врачом. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к фенспириду и другим компонентам препарата; беременность; период лактации; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (сироп); детский возраст до 2 лет (сироп), детский возраст до 18 лет (таблетки). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастриальной области.

<sup>1</sup>Инструкция Эриспирус. <sup>2</sup>Игнатова Г. Л. / Оценка влияния фенспирида на некоторые показатели мукозального иммунитета при хронической обструктивной болезни легких ранней стадии, журнал Пульмонология №3, 2008. <sup>3</sup>Черненко Ю. В. с соавт. Опыт использования Эриспира при лечении острых респираторных заболеваний у детей в амбулаторной практике, 2010, Вестник оториноларингологии, №1: 78–9

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

RU1604463426

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 5.

Тел.: +7 (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

 **SANDOZ**  
a Novartis company

# Пути снижения частоты обострений ХОБЛ: противовоспалительная терапия, иммунорегуляторы, пульморееабилитация

**Ф. Ю. Мухарлямов\***, доктор медицинских наук, профессор

**М. Г. Сычева\*\*<sup>1</sup>**, кандидат медицинских наук

**М. А. Рассулова\*\***, доктор медицинских наук, профессор

\* **ФБГОУ ДПО ИПК ФМБА, Москва**

\*\* **ГАОУ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, Москва**

*Резюме.* Представлены современные рекомендации по лекарственной терапии хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени тяжести, описаны лечебные мероприятия, уменьшающие количество обострений и госпитализаций.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, противовоспалительная терапия, иммунорегуляторы, пульморееабилитация, бактериальные механические лизаты, рофлумиласт.

*Abstract.* Current recommendations on drug therapy of chronic obstructive pulmonary disease depending on severity degree were presented, the treatment measures which reduce frequency of exacerbations and hospitalizations were described.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, anti-inflammatory therapy, immunoregulators, pulmoredhabilitation, bacterial mechanical lysates, roflumilast.

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является прогрессирующим заболеванием с периодическими обострениями. Обострения негативно влияют на качество жизни пациента, ухудшают симптомы и функцию легких, причем возвращение к исходному уровню может занять несколько недель, ускоряют темп снижения функции легких, ассоциируются со значительной летальностью [1].

В 2013 г. была обновлена классификация ХОБЛ [2]. Теперь она учитывает не только тяжесть бронхиальной обструкции, определяемой с помощью спирометрии (легкая — объем форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) > 80% от должного, умеренная — 50–79% от должного, тяжелая — < 50% и > 30% от должного, крайне тяжелая — < 30% от должного), но и принимает во внимание выраженность симптомов («меньше» или «больше»), оцениваемую по шкале mMRC (модифицированная шкала одышки Medical Research Council), опросникам CCQ (Clinical COPD Questionnaire) и CAT (COPD Assessment Test), а также

риск обострений, более быстрого прогрессирования заболевания и смерти. Уровень риска оценивается либо с помощью спирометрии (тяжелая/очень тяжелая обструкция дыхательных путей определяет повышенный риск), либо истории обострений (> 2 обострений в год определяют повышенный риск). Исходя из этих критериев каждый пациент может быть отнесен к одной из четырех групп: А (с низким риском обострений, меньше симптомов); В (низкий уровень риска, больше симптомов); С (высокий риск, меньше симптомов) и D (высокий риск, больше симптомов). Частые обострения (> 2 в год) были описаны в качестве отдельного фенотипа ХОБЛ, связанного с худшим прогнозом [3, 4].

Ввиду перечисленных выше причин профилактика обострений является ключевой задачей ведения больных ХОБЛ.

Лечебные мероприятия, уменьшающие количество обострений и госпитализаций, включают в себя: отказ от курения, информирование пациента о проводимой терапии, в том числе о технике выполнения ингаляций, лечение ингаляционными бронхолитиками пролонгированного действия (длительного действия бета2-агонисты, ДДБА, длительного действия антихолинэрги-

ческие препараты, ДДАХП) в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) или без них, а также лечение ингибитором фосфодиэстеразы-4 (иФДЭ-4), вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции и раннее подключение пульморееабилитации [1].

Современные рекомендации по лекарственной терапии ХОБЛ, в зависимости от степени тяжести, представлены в табл.

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт рекомендован для снижения частоты обострений у пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (групп С и D), «ассоциированных с хроническим бронхитом и частыми обострениями в анамнезе, не поддающимися адекватному контролю путем применения длительно действующих бронхолитиков» [1].

## Противовоспалительная терапия — рофлумиласт

Частота обострений у пациентов с ХОБЛ связана с выраженностью воспаления. Несмотря на то, что бронходилататоры длительного действия и иГКС могут уменьшить количество обострений, у некоторых пациентов эта терапия не позволяет добиться адекватного контроля над заболеванием. Основным

<sup>1</sup> Контактная информация:  
sychevameister@gmail.com

действием иФДЕ-4 является подавление воспаления путем блокирования распада внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата [1] — нуклеотида, регулирующего функцию провоспалительных, иммунных и структурных клеток (нейтрофилов, эндотелиальных и эпителиальных клеток дыхательных путей, гладкомышечных клеток дыхательных путей и сосудов, фибробластов [5, 6]). Рофлумиласт является первым в своем классе селективным иФДЕ-4 с выраженным противовоспалительным действием, продемонстрированным как *in vitro*, так *in vivo* [7, 8]. Под названием Даксас препарат был зарегистрирован в 2010 г. в Европейском Союзе и в 2011 г. в России, в США как Далиресп в 2011 г.

Рофлумиласт — таблетированный пероральный препарат, для приема 1 раз в сутки в дозировке 500 мг, хорошо сочетается со всеми известными ингаляционными препаратами, используемыми в длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, и не взаимодействует с применяемыми внутрь (монтелукаст, дигоксин, варфарин, силденафил и мидазолам, антацидными препаратами). Применение мощных индукторов цитохрома Р450 (рифампицина, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина) может привести к снижению терапевтического эффекта рофлумиласта. Комбинированное применение рофлумиласта с ингибитором цитохрома СYP1A2 флувоксамином и ингибиторами СYP3A4 и СYP31A2 эноксацином и циметидином не рекомендуется (может привести к усилению действия и развитию непереносимости) [9]. Не следует назначать рофлумиласт в комбинации с теофиллином. Наиболее частые побочные эффекты — расстройства желудочно-кишечного тракта, потеря веса, психоэмоциональные нарушения (головная боль, бессонница, депрессия).

Эффективность рофлумиласта, усиливающего действие как пролонгированных бронходилататоров, так и ИГКС, в улучшении функции легких и снижении частоты и риска обострений у пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ доказана в большом количестве клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [10–15], а также метаанализах результатов исследований последних лет. Более того, противовоспалительная терапия рофлумиластом позволяет преобразовать фенотип больных ХОБЛ с частыми обострениями в более стабильную категорию с нечастыми обо-

Таблица  
Современные рекомендации по лекарственной терапии ХОБЛ

Категория пациента	Препараты первого выбора	Альтернативные препараты	Другая возможная терапия
A — низкий риск, низкий индекс симптомов	КДАХП или КДБА по требованию	ДДАХП, или ДДБА, или комбинация КДАХП + КДБА	Теофиллин
B — низкий риск, высокий индекс симптомов	ДДАХП или ДДБА	ДДАХП + ДДБА	КДБА и/или КДАХП Теофиллин
C — высокий риск, низкий индекс симптомов	иГКС + ДДБА или ДДАХП	ДДАХП + ДДБА, или ДДАХП + иФДЭ-4, или ДДБА + иФДЭ-4	КДБА и/или КДАХП Теофиллин
D — высокий риск, высокий индекс симптомов	иГКС + ДДБА или ДДАХП	иГКС + ДДБА + ДДАХП, или иГКС + ДДБА + иФДЭ-4, или ДДАХП + ДДБА, или ДДАХП + иФДЭ-4	КДБА и/или КДАХП Карбоцистеин

Примечание. КДАХП — короткодействующий антихолинергический препарат; КДБА — короткодействующий бета-2-агонист; ДДБА — длительно действующий бета-2-агонист; ДДАХП — длительно действующий антихолинергический препарат; иГКС — ингаляционный глюкокортикостероид; иФДЭ-4 — ингибитор фосфодиэстеразы-4.

стрениями, как показал совокупный анализ данных двух годовых плацебо-контролируемых исследований [16]. На основании анамнеза обострений за предшествующий год пациенты были разделены на две группы: с частыми обострениями ( $\geq 2$  в течение предыдущего года) и нечастыми обострениями ( $< 2$ ). В группе частых обострений только у 32,0% пациентов, получавших рофлумиласт в течение года, было отмечено  $\geq 2$  обострений, тогда как при приеме плацебо этот показатель составил 40,8% (относительный риск (ОР) 0,799;  $p = 0,0148$ ); т. е. 68% пациентов спустя 12 месяцев терапии рофлумиластом перешли из группы частых обострений в группу нечастых обострений. Риск остаться в группе частых обострений был ниже на 20% при лечении рофлумиластом. Значительно меньшее количество пациентов с ХОБЛ с нечастыми обострениями из группы рофлумиласта через год перешло в категорию пациентов с частыми обострениями, по сравнению с группой плацебо (ОР = 0,768,  $p = 0,0018$ ). Снижение риска тяжелых обострений (т. е. ассоциированных с госпитализацией или смертью) при лечении рофлумиластом не зависело от сочетанной терапии ДДБА или предшествующего лечения иГКС.

Ретроспективный анализ объединенных результатов четырех годовых исследований с общим количеством участников 5595 [17] показал, что у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ рофлумиласт, по сравнению с плацебо, увеличивал ОФV<sub>1</sub> после бронхо-

литика ( $p < 0,05$ ) и достоверно уменьшал выраженность одышки по шкале TDI (транзиторный индекс одышки, 95% ДИ 0,327 (0,166–0,488), независимо от истории обострений, предшествующей терапии иГКС, одновременного приема ДДБА, иГКС или КДАХП.

В метаанализе 11 РКИ [18] с общим числом пациентов 9675 оценивалась эффективность и безопасность рофлумиласта у больных ХОБЛ. Установлено, что длительный прием рофлумиласта (24–54 нед) по сравнению с плацебо:

- 1) сопровождался достоверным снижением вероятности развития обострений ХОБЛ в среднем на 23% ( $p < 0,00001$ );
- 2) улучшал ОФV<sub>1</sub> до бронходилатации (средневзвешенное различие 53,52 мл; 95% ДИ 42,49 до 64,55;  $p < 0,00001$ ) в большей степени у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, чем в подгруппе тяжелой и крайне тяжелой, а также обеспечивал прирост других показателей функции внешнего дыхания после бронхолитика (форсированной жизненной емкости — ФЖЕЛ, ОФV<sub>1</sub>, объем форсированного выдоха за 6 секунд (ОФV<sub>6</sub>), средняя объемная скорость выдоха 25–75,  $p < 0,00003$ );
- 3) не влиял на общий уровень смертности, но был связан со значительным ростом некоторых из часто фиксируемых нежелательных явлений (диарея, тошнота, потеря веса), а также таких симптомов, как головная боль, бессонница. Большинство из нежелательных лекарственных реакций проходили при продолжении лечения.

По данным этого метаанализа, равно как и предыдущего [19], рофлумиласт не улучшал связанное со здоровьем качество жизни, оцененное по Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия (St. George's respiratory questionnaire — SGRQ). Сделано заключение, что рофлумиласт является эффективным дополнением к лечению больных ХОБЛ с частыми обострениями и выраженным снижением функции легких, несмотря на достаточно высокий риск нежелательных явлений.

Недавно завершено годовое исследование REACT (Roflumilast in the prevention of COPD Exacerbations while taking Appropriate Combination Treatment) [20] с целью выяснить, способен ли рофлумиласт уменьшить частоту обострений (особенно тяжелых, приводящих к госпитализации) и улучшить легочную функцию у больных ХОБЛ с тяжелым хроническим бронхитом и риском частых обострений, чье заболевание плохо контролируется комбинацией ингаляционных препаратов (фиксированной иГКС/ДДБА или иГКС/ДДБА + ДДАХП). REACT — это годовое двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование с параллельными группами (группа, получавшая рофлумиласт 500 мг/сут, — 968 пациентов, плацебо — 967). В исследование включали больных в возрасте 40 лет и старше с историей курения не менее 20 пачко-лет и диагнозом ХОБЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией (постбронходилатационное соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  и  $ОФВ_1 \leq 50\%$  от должного), симптомами хронического бронхита и историей не менее двух обострений в предыдущем году, несмотря на проводимую рекомендованную терапию. Все пациенты (1935 человек) использовали фиксированную комбинацию иГКС/ДДБА в течение 4-недельного базового периода наблюдения и в период исследования, а 70% из них и тиотропия бромид. В случае возникновения обострения в период исследования, если это было необходимо, проводилось дополнительное лечение системными ГКС (преднизолон 40 мг в течение 7–14 дней), а также антибиотиками (при наличии гнойной мокроты или подозреваемой бактериальной инфекции). Использование таблетированных бета2-агонистов и любых короткодействующих ингаляционных бронходилататоров, кроме сальбутамола, не допускалось.

Исследование показало, что в группе рофлумиласта частота обострений

была на 13,2% ниже, чем в плацебо; этот эффект отмечался независимо от сопутствующей терапии ДДАХП. По сравнению с плацебо, лечение рофлумиластом привело к сокращению на 23,9% обострений, требующих госпитализации ( $OR\ 0,761$  (95% ДИ 0,604–0,960),  $p = 0,02$ ). Это различие также оставалось значительным у пациентов, дополнительно принимающих ДДАХП. Кроме того, статистический анализ подтвердил, что рофлумиласт снижал общее количество обострений ( $p = 0,0047$ ), как среднетяжелых, требующих лечения системными ГКС в сочетании с антибиотиками или без них, так и тяжелых, приводящих к госпитализации и/или смерти.

По сравнению с плацебо, терапия рофлумиластом была связана со значительным увеличением постбронходилатационного  $ОФВ_1$  (на 56 мл) и ФЖЕЛ. Достоверный прирост показателей  $ОФВ_1$  отмечался независимо от вида проводимой терапии — фиксированной комбинацией иГКС/ДДБА плюс ДДАХП (59 мл, 95% ДИ 39–79) или без ДДАХП (49 мл, 95% ДИ 15–83). Снижение частоты обострений и улучшение показателей функции внешнего дыхания на фоне лечения рофлумиластом в этом и других исследованиях может быть отнесено непосредственно к его противовоспалительным свойствам, поскольку рофлумиласт не оказывает прямого бронхорасширяющего действия [21] и механизм противовоспалительного действия рофлумиласта и иГКС различен [22].

Рофлумиласт отличался высокой сердечно-сосудистой безопасностью. Исследование показало, что препарат не влиял ни на частоту серьезных неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы, ни на уровень смертности. Не отмечено роста заболеваемости пневмонией, связанного с приемом рофлумиласта.

Побочные эффекты были зарегистрированы у 67% пациентов в группе рофлумиласта и 59% в группе плацебо. Наиболее частыми были обострение ХОБЛ, диарея, потеря веса. Число пациентов, исключенных из исследования в связи с нежелательными явлениями, было в 2 раза больше в группе рофлумиласта, чем в группе плацебо (104, или 11%, против 52, или 5%, соответственно), что согласуется с результатами в других исследованиях [7, 18]. Тем не менее, добавление рофлумиласта к комбинированной ингаляционной терапии не увеличило частоту ожидаемых побочных эффектов. Не отмечено

влияния рофлумиласта на общую оценку опросника САТ.

Приведенные нами результаты метаанализов и REACT-исследования имеют важное клиническое значение. Рофлумиласт — первый препарат, ориентированный на конкретную группу пациентов с ХОБЛ тяжелого течения, ассоциированной с хроническим бронхитом и частыми обострениями в анамнезе. Его способность снижать частоту обострений (как среднетяжелых, так и тяжелых), уменьшать количество госпитализаций, а также улучшать легочную функцию дает дополнительные преимущества в ведении больных, у которых сохраняются обострения, несмотря на адекватную комбинированную двойную/тройную ингаляционную терапию. В отличие от большинства препаратов для лечения ХОБЛ, поставляющихся в ингаляционной форме и создающих технические трудности для значительного числа пациентов, рофлумиласт выпускается в виде таблеток для приема внутрь 1 раз в сутки, что повышает приверженность пациентов к такому виду лечения (приверженность к препарату в период исследований составляла от 97% [15] до 99% [20]).

С другой стороны, рофлумиласт вызывает большое количество побочных эффектов, из которых наиболее частые — желудочно-кишечные расстройства; связан с потерей веса, в связи с чем препарат не рекомендуется назначать пациентам с дефицитом массы тела; с большой осторожностью следует назначать рофлумиласт пациентам с тревожными расстройствами, депрессией и суицидальной наклонностью [23]. Несмотря на то, что в большинстве случаев диарея, диспепсия, головная боль проходят при продолжении лечения, в исследованиях отмечен довольно большой процент случаев преждевременного прекращения приема рофлумиласта из-за нежелательных явлений, по сравнению с плацебо (15% против 9% соответственно [19]). Кроме того, как показала количественная оценка индекса соотношения польза/вред (где польза — снижение риска обострений, вред — побочные эффекты), у пациентов с ХОБЛ мужского пола в возрасте < 65 лет с 30% риском умеренных и тяжелых обострений в течение одного года вероятность пользы от такого лечения близка к 0% (индекс был негативным) [24]. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Тем не менее, использование рофлумиласта в повседневной практике расширяет диапазон возможностей в лечении

больных ХОБЛ. Решение о назначении рофлумиласта, как, впрочем, и любой другой терапии, требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае в соответствии с существующими рекомендациями.

Появление новых иФДЭ-4 в ингаляционной форме может свести к минимуму побочные желудочно-кишечные эффекты и потенциально улучшить переносимость высоких доз, а разработка препаратов на основе гибридных молекул иФДЭ-4 и различных бронходилататоров может увеличить эффективность терапии [22, 25]. Такие разработки ведутся [26]; недавно сообщалось о синтезе новой серии гибридов, сочетающих сальметерол и ингибиторы ФДЭ-4 рофлумиласт или фталазинон (другой мощный ингибитор ФДЭ-4), которые, как ожидается, обеспечат активность как бета2-агониста, так и ингибитора ФДЭ-4.

## Иммунорегуляторы

Несмотря на достижения современной медицины, инфекции дыхательных путей остаются в числе основных источников заболеваемости, смертности и экономических затрат во всем мире. У 25–50% пациентов с ХОБЛ нижние дыхательные пути колонизированы бактериями, в основном *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* [27]. Микробная контаминация дыхательных путей нередко провоцирует и поддерживает обострения хронического бронхита и ХОБЛ. При этом развивается бактериальное воспаление, усиливается секреция мокроты, ухудшается легочная функция. Один из функциональных и безопасных подходов к профилактике рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений ХОБЛ — активация адаптивного и врожденного иммунного ответа, что может быть достигнуто при использовании поливалентных бактериальных механических лизатов (ПБЛ) [28]. Эти известные уже около 40 лет препараты (ОМ-85 Бронхо-Ваксом, ОМ-85 Бронхо-мунал) представляют собой стандартизированный иммуноактивный лиофилизированный экстракт восьми видов (21 штамм) респираторных патогенов: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. Стандартная схема применения заключается в ежедневном приеме капсулы (7 мг) утром натощак в течение 10 дней. Такие 10-дневные курсы

повторяют три раза с трехнедельными интервалами 2 раза в год (весна-осень). Препарат отличает высокий профиль безопасности.

О. Zagólski и соавт. [29], сравнивая воздействие ПБЛ и аутовакцин на потенциально патогенные микроорганизмы носоглотки, показали, что в случаях колонизации дыхательного тракта *Haemophilus influenzae* ПБЛ более эффективны, чем аутовакцины ( $p < 0,01$ ).

Иммунomodулирующее действие ПБЛ связано [30, 31] с активацией Th1-ответа, проявляющейся в повышении продукции интерферона-гамма, подавлении Th2-ответа (снижение продукции интерлейкина (ИЛ) ИЛ-4 и уровня IgE-антител), с повышением активности макрофагов и моноцитов (повышение продукции ИЛ-6, ИЛ-11 и ИЛ-12), с увеличением продукции антител (повышение уровней иммуноглобулинов (Ig) — секреторного IgA, а также IgA, IgM и IgG (IgG4) в сыворотке крови), активацией фагоцитоза (повышение продукции окиси азота, супероксид-аниона, экспрессии рецепторов адгезии), повышением активности НК-клеток.

Даже у пожилых пациентов с ХОБЛ назначение ПБЛ приводит к эффективному иммунному ответу [32], ассоциированному с сокращением числа обострений [33].

На сегодняшний день эффективность и безопасность ПБЛ ОМ-85 (в основном Бронхо-Ваксома) у больных ХОБЛ были продемонстрированы в ряде рандомизированных клинических исследований. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [34] 190 из 381 пациента с ХОБЛ получали ПБЛ Бронхо-Ваксом (БВ), остальные — плацебо. Результаты исследования показали, что применение БВ привело к снижению на 30% риска госпитализаций (16% против 23%,  $p = 0,089$ ) и на 55% их продолжительности ( $p = 0,037$ ). Этот эффект не зависел от степени выраженности нарушений легочной функции.

Другое исследование [35] подтвердило, что применение БВ у пациентов с ХОБЛ (49 человек) по сравнению с плацебо (41 человек) было связано со значительным снижением случаев, продолжительности и тяжести обострений ( $p < 0,05$ ), уменьшением симптомов (кашель, количество мокроты, одышка, хрипы в легких ( $p < 0,05$ )). Аналогичные результаты были получены М. Solèr и соавт. [36] у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ нетяжелого течения.

В своей работе Н. Tang и соавт. [37] показали, что количество больных

ХОБЛ, перенесших два и более обострения, было значительно ниже в группе БВ по сравнению с плацебо (38,7% против 73,1%,  $p < 0,01$ ), а антибактериальная терапия требовалась значительно реже (37,0% и 63% соответственно,  $p < 0,05$ ). Добавление ПБЛ к стандартной терапии пациентов с ХОБЛ тяжелого течения с риском частых обострений (группы С и D) снижало количество обострений (2,1 против 2,8) и на 35% продолжительность госпитализаций [38].

Применение ПБЛ БВ дополнительно к антиретровирусной терапии в группе ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых отмечается высокий риск рецидивирующих респираторных инфекций и более высокая частота встречаемости ХОБЛ [39], снижало частоту обострений инфекций дыхательных путей, количество связанных с ними госпитализаций и потребность в повторных курсах антибиотикотерапии [40, 41]. Этот эффект был особенно выражен у пациентов с ХОБЛ и у курильщиков без достоверных признаков ХОБЛ.

Таким образом, применение Бронхо-Ваксома в качестве дополнения к стандартной терапии является перспективным подходом к профилактике обострений у пациентов с ХОБЛ (в том числе и ВИЧ-инфицированных).

В метаанализе [28] и систематических обзорах [27, 31] последних лет указано, что убедительных (достигающих статистической значимости) доказательств целесообразности использования ПБЛ для профилактики обострений у больных ХОБЛ пока еще нет из-за небольшого количества исследований на эту тему. Тем не менее, подчеркивается эффективность ПБЛ в снижении интенсивности симптомов, профилактике обострений и сокращении их продолжительности, уменьшении количества и сроков госпитализации. Кроме того, данные исследований свидетельствуют о снижении потребности в лечении антибиотиками у пациентов с ХОБЛ и в группе ВИЧ-инфицированных пациентов. Применение иммуномодуляторов для лечения инфекций респираторного тракта у больных ХОБЛ может быть экономически выгодным за счет сокращения затрат на лечение и, как следствие, уменьшения финансового бремени на пациента, с одной стороны, и на всю систему здравоохранения, с другой [27, 31]. Однако прежде чем регулярное применение такого вида терапии будет включено в рекомендации GOLD, необходимы дополнительные клинические исследования с двойным слепым рандомизированным плацебо-

контролируемым дизайном и большим количеством пациентов [1, 28].

### Пулмореабилитация

Пулмореабилитация (ПР) является одной из ключевых стратегий в комплексном лечении больных хроническими респираторными заболеваниями, особенно пациентов с ХОБЛ, у которых наблюдается выраженное снижение переносимости физической нагрузки, а эффект от лекарственной терапии может быть значительно усилен путем внедрения реабилитационных программ.

«Пулмореабилитация является комплексной системой мероприятий, основанных на тщательном обследовании пациентов с индивидуальным подбором лечения, включающего физические тренировки, обучение и ориентирование пациентов на поддержание здоровья. Эти мероприятия направлены на улучшение физического и психологического состояния людей, страдающих хроническими респираторными заболеваниями, и обеспечение привыкания пациентов к здоровому образу жизни» [42].

ПР — это терапия с высоким уровнем доказанной эффективности. В результате ПР больных ХОБЛ достигаются позитивные изменения, затрагивающие все аспекты болезни [1]: улучшается способность к физической нагрузке; снижается восприятие одышки; улучшается обусловленное здоровьем качество жизни; уменьшается количество и длительность госпитализаций; уменьшаются тревога и депрессия, связанные с ХОБЛ (все это на уровне доказательности А); кроме того, улучшается функция рук вследствие тренировки силы и выносливости верхней группы мышц, причем достигнутые положительные эффекты долго сохраняются после курса тренировок; улучшаются выживаемость и восстановление после госпитализации по поводу обострения; увеличивается эффективность длительно действующих бронходилататоров (уровень доказательности В); тренировка дыхательных мышц приносит пользу, особенно если сочетается с общей физической тренировкой (уровень доказательности С).

ПР применяется и эффективна на всех этапах лечения: в стационаре, в амбулаторных условиях, на дому [1]. Программа реабилитации зависит от степени тяжести, фазы болезни, осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, сопутствующих заболеваний.

Полноценная реабилитационная программа должна включать в себя физи-

ческие тренировки, коррекцию нутритивного статуса, обучение и психологическую поддержку, хотя компоненты программ ПР могут значительно различаться.

Кинезитерапия включает лечебную гимнастику (специальные комплексы дыхательной и общей лечебной физической культуры, направленные на максимальную адаптацию пациента к привычному образу жизни), различные виды дозированной ходьбы (простая, скандинавская, терренкур, тредмил), гидрокинезитерапию, занятия на тренажерах (циклических и силовых), аппаратный респираторный тренинг, пространственную гимнастику, катание на лыжах, игровые виды спорта. В России реабилитационные программы включают также физиотерапию (ингаляции, различные способы постурального дренажа, магнитотерапия, лазеротерапия, бальнеолечение, ароматерапия, иглорефлексотерапия, озонотерапия).

Обучение пациентов должно доводить до них информацию о заболевании, физиологии дыхания, методах лекарственной терапии, кислородотерапии и неинвазивной вспомогательной вентиляции легких, о самоконтроле за функцией дыхания, ведении протокола контроля обострений, методике облегчения одышки, улучшения дренажной функции легких, управления тревогой, способах релаксации, выгоде физических тренировок, поведенческих навыков (отказ от курения, поведение в путешествии, сексуальные взаимоотношения).

В программу реабилитации также входят психологическая поддержка (проводимая посредством предоставления образования, обсуждения в малых группах и релаксационной терапии) и рекомендации по питанию (как лишний, так и недостаточный вес могут быть проблемой у больных ХОБЛ; уменьшение индекса массы тела является независимым фактором риска смертности у этих пациентов [43]). Установлено, что на всех стадиях у больных ХОБЛ отмечаются положительные сдвиги в результате физической тренировки. Пулмореабилитация является краеугольным камнем в ведении больных стабильной ХОБЛ. У больных с нестабильным течением заболевания, недавно перенесших обострение, раннее подключение реабилитационных программ способно сократить сроки пребывания в стационаре, улучшить качество жизни и снизить смертность [44]. Например, проводимая в течение года ПР у амбулаторных больных ХОБЛ

способствовала годовому сокращению числа обострений (с 2,8 до 0,8) и количества дней, проведенных в стационаре (с 27,3 до 3,3,  $p < 0,001$ ), привела к значительному увеличению устойчивости к физической нагрузке, улучшению качества жизни [45]. В настоящее время ПР считается обязательной компонентой лечения больных ХОБЛ.

Цель лечения ХОБЛ — снижение темпов прогрессирования заболевания, ведущего к нарастанию бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности, сокращение частоты и продолжительности обострений, повышение толерантности к физической нагрузке и повышение качества жизни. Адекватная лекарственная терапия ХОБЛ — главное, но не единственное средство борьбы с этим недугом. Наличие большого арсенала немедикаментозных методов лечебного воздействия, в том числе средств физиотерапии, способно достоверно оптимизировать лечебно-реабилитационный процесс. ■

### Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с., ил.
2. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2013. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb13.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb13.pdf).
3. Agustí A., Calverley P., Celli B. et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // *Respir Res.* 2010; 11: 122.
4. Hurst J. R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med.* 2010; Vol. 363: P. 1128–1138.
5. Rabe K. F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev Respir Med.* 2010; Vol. 4: P. 543–555
6. Hatzelmann A., Morcillo E. J., Lungarella G. et al. The preclinical pharmacology of roflumilast — A selective oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonary Pharm Therapeutics.* 2010. Vol. 23. P. 235–256.
7. Beghè B., Rabe K. F., Fabbri L. M. Phosphodiesterase-4 inhibitor therapy for lung diseases/AJRCCM Articles in Press. Published on 08 May 2013 as 10.1164/rccm.201301–0021 PP.
8. Tyrrell J., Qian M., Alonso-Galicia M., Freire J., Tarran R. Roflumilast Aids Airway Surface Liquid Recovery After Cigarette Smoke Exposure In Primary Human Bronchial Epithelia Cultures // *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: A3917.
9. Справочник лекарств РЛС, даксас. [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru).
10. Rabe K. F., Bateman E. D., O'Donnell D. et al.

- Roflumilast — an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // *Lancet*. 2005; 366: 563–371.
11. *Rennard S. I., Calverley P. M., Goehring U. M.* et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast: the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir Res*. 2011; 12: 18.
  12. *Calverley P. M., Sanchez-Toril F., McIvor A.* et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 154–161.
  13. *Fabbri L. M., Calverley P. M., Izquierdo-Alonso J. L.* et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials // *Lancet*. 2009; 374: 695–703.
  14. *Calverley P. M., Rabe K. F., Goehring U. M.* Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // *Lancet*. 2009; 374: 685–694. AURA,
  15. *O'Donnell D. E., Bredenbrocker D., Brose M., Webb K. A.* Physiological effects of roflumilast at rest and during exercise in COPD // *Eur Respir J*. 2012; 39: 1104–1112.
  16. *Wedzicha J. A., Rabe K. F., Martinez F. J.* et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype // *Chest*. 2013; 143: 1302–1311.
  17. *Rennard S. I., Sun S. X., Tourkodimitris S.* et al. Roflumilast and dyspnea in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis of four clinical trials // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 657–673. Published online 2014 June 24. DOI: 10.2147/COPD.S55738.
  18. *Yan J-H., Gu W-J., Pan L.* Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 27: 83–89.
  19. *Chong J., Poole P., Leung B., Black P. N.* Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 5. Art. №: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub3.
  20. *Martinez F. J., Calverley P. M. A., Goehring U.* et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2015, Mar 7; 385 (9971): 857–866. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14)62410-7. Epub 2015, Feb 13.
  21. *Rabe K. F.* Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Br J Pharmacol*. 2011; 163: 53–67.
  22. *Tashkin D. P.* Roflumilast: the new orally active, selective phosphodiesterase-4 inhibitor, for the treatment of COPD // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014; 15: 1, 85–96.
  23. *Lipari M., Kale-Pradhan P. B.* Vulnerable COPD patients with comorbidities: the role of roflumilast // *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10: 969–976. Epub 2014, Nov 18. Published online 2014 Nov 18. Doi: 10.2147/TCRM.S55105.
  24. *Puhan M. A., Yu T., Boyd C. M., Ter Riet G.* Quantitative benefit-harm assessment for setting research priorities: the example of roflumilast for patients with COPD // *BMC Med*. 2015 Jul 2; 13: 157. Epub 2015, Jul 2.
  25. *Mulhall A. M., Droege C. A., Ernst N. E.* et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs // *Expert Opin Investig Drugs*. 2015; Sep 30: 1–15.
  26. *Liu A., Huang L., Wang Z.* et al. Hybrids consisting of the pharmacophores of salmeterol and roflumilast or phthalazinon: Dual  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists-PDE4 inhibitors for the treatment of COPD (2013)10.1016/j.bmcl.2012.11.058.
  27. *Braido F., Tarantini F., Ghiglione V.* et al. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007; 2 (3): 335–345.
  28. *Cazzola M., Anapurapu S., Page C. P.* Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 25 (1): 62–68.
  29. *Zagólski O., Stręk P., Kasprowicz A., Białocka A.* Effectiveness of Polyvalent Bacterial Lysate and Autovaccines Against Upper Respiratory Tract Bacterial Colonization by Potential Pathogens: A Randomized Study // *Med Sci Monit*. 2015 Oct 5; 21: 2997–3002. DOI: 10.12659/MSM.893779.
  30. *Rozy A., Chorostowska-Wynimko J.* Bacterial immunostimulants — mechanism of action and clinical application in respiratory diseases // *Pneumonol Alergol Pol*. 2008, 76: 353–359.
  31. *De Benedetto F., Sevieri G.* Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art // *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013, 8: 33–42. ISSN: 1828–695 X. DOI: 10.1186/2049-6958-8-33.
  32. *Lanzilli G., Traggiai E., Braido F.* et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells // *Immunol Lett*. 2013 Jan; 149 (1–2): 62–67. DOI: 10.1016/j.imlet.2012.11.009. Epub 2012 Dec 1.
  33. *Ricci R., Palmero C., Bazurro G.* et al. The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episode // *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Feb; 27 (1): 109–113. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.05.006. Epub 2013 Jun 21.
  34. *Collett J. P., Shapiro P., Ernst P.* et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant // *Am J Respir Crit Care Med*. 1997, 156 (6): 1719–1724.
  35. *Li J., Zheng J. P., Yuan J. P.* et al. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease // *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117: 828–834.
  36. *Solèr M., Mütterlein R., Cozma G.* Swiss-German OM-85 Study Group: Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration*. 2007, 74 (1): 26–32.
  37. *Tang H., Fang Z., Xiu Q.* On behalf of the Broncho-Vaxom Study Group (Shanghai, China): Efficacy and safety of bacterial lysates in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation // *ERS Annual Congress*. 2011. Abstract number 3358.
  38. *Genda A. M., Davidescu L., Ulmeanu R., Ilisie M.* Value of adding treatment with lyophilized bacterial lysates in reducing COPD exacerbations in COPD patients risk group C and D // *ERS Annual Congress*. Munich 2014. Abstract 3008.
  39. *Crothers K.* Chronic obstructive pulmonary disease in patients who have HIV infection // *Clin Chest Med*. 2007; 28: 575–587.
  40. *Capetti A., Zucchi P., Landonio S.* et al. Efficacy and tolerability of OM-85 BV in the prevention of seasonal respiratory infections in HIV-infected patients at high risk of recurrent events // *AIDS*. 2010 — XVIII International AIDS Conference: Abstract no. TUPE0097.
  41. *Capetti A., Cossu M. V., Carezzi L., Rizzardini G.* Four years of immunization with OM-85 BV to prevent respiratory infections in HIV+ patients // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013; 9 (9): 1849–1851. DOI: 10.4161/hv.25104.
  42. *Spruit M. A., Singh S. J., Garvey C.* et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013. Vol. 188. № 8. P. e13-e64.
  43. *Ries A. L., Bauldoff G. S., Carlin B. W.* et al. Pulmonary Rehabilitation. Joint American College Of Chest Physicians/American Association Of Cardiovascular And Pulmonary Rehabilitation Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2007; 131 (5 suppl.): 4 S-42 S. DOI: 10.1378/chest.06-24188.
  44. *Puhan M. A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M.* et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; Issue 10 (Art. № CD005305). DOI: 10.1002/14651858.CD005305.pub3.
  45. *Zwick R. H., Burghuber O. C., Dovjak N.* et al. The effect of one year outpatient pulmonary rehabilitation on patients with COPD // *Wien Klin Wochenschr*. 2008; 120 (15–16): 1–11 (available online from r1 technologies. com).

# Рецидивирующий средний отит. Клинический случай

М. К. Капителли

*Частная клиника, Модена, Италия*

**Резюме.** В отчете кратко изложена история болезни мальчика четырех лет, которому осенью 2009 года потребовалась помощь оториноларинголога в связи с рецидивирующим средним отитом.

**Ключевые слова:** дети, рецидивирующий средний отит, лечение.

**Abstract.** The report briefly describes the case history of a four-year-old boy, who, in autumn 2009 needed help of otorhinolaryngologist in view of recurrent otitis media.

**Keywords:** children, recurrent otitis media, treatment.

**М**альчик родился доношенным, получал грудное вскармливание; в раннем возрасте развитие ребенка не отличалось какими-либо особенностями. В возрасте 4 лет мальчик стал худым и бледным, появились круги под глазами. Робкий, застенчивый, неуверенный в себе, замкнутый и вялый, он происходил из семьи, некоторые члены которой страдали аллергией к злаковым. За год до обращения мальчик перенес ветряную оспу, а через полгода после этого у него развилось персистентное назальное диспноэ и острый гнойный средний отит, часто завершавшийся перфорацией барабанной полости. Каждый рецидив заболевания служил поводом к назначению антибиотиков.

## Первый прием

Дата первого визита к врачу: 10.10.2009. Диагноз: отоскопия показала хронический билатеральный катаральный средний отит, несмотря на то, что предшествующая риноскопия была нормальной.

Назальная фиброэндоскопия показала гипертрофию аденоидов 4-й степени (рис. 1). Фарингоскопия не выявила гипертрофии миндалин. При пальпации выявлено диффузное увеличение латерального шейного лимфатического узла. Для диагностики использовалась импедансометрия и чистотональная аудиометрия. Импедансометрия дала плоскую тимпанограмму и отсутствие слухового рефлекса билатерально (рис. 2). Билатеральная средняя кондуктивная потеря слуха была определена с помощью чистотональной аудиометрии (рис. 3). Пациенту была назначена терапия: Silicea 200 СН, 1 доза в месяц; Лимфомиозот и Эуфорбиум композитум Назентрофен С по 10 капель в воде утром и вечером в течение 2 месяцев, Эхинацея композитум СН 1 ампула перорально по вторникам и пятницам; Тонзилла композитум, 1 ампула перорально по воскре-



Рис. 1. Назальная эндоскопия. 1-й визит

сеньям вечером. Следующий визит был запланирован через 2 месяца.

## Второй прием

Следующий визит к оториноларингологу: 3.12.2009. Мать мальчика сообщила об улучшении назального дыхания и улучшении слуха, об отсутствии сонного апноэ. У ребенка был отмечен один эпизод катарального среднего отита через 10 дней после первого визита. Применялась следующая терапия: Вибуркол суппозитории (по одному утром и вечером), Траумель С (по 1 таблетке 3 раза в день). Состояние улучшилось через несколько дней, дальнейших рецидивов заболеваний верхних дыхательных путей не последовало. Физикальное обследование пациента

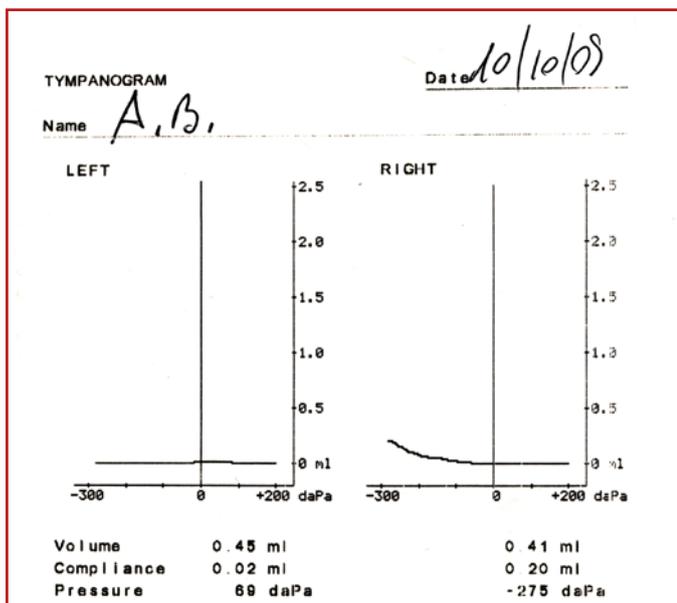


Рис. 2. Импедансометрия. 1-й визит

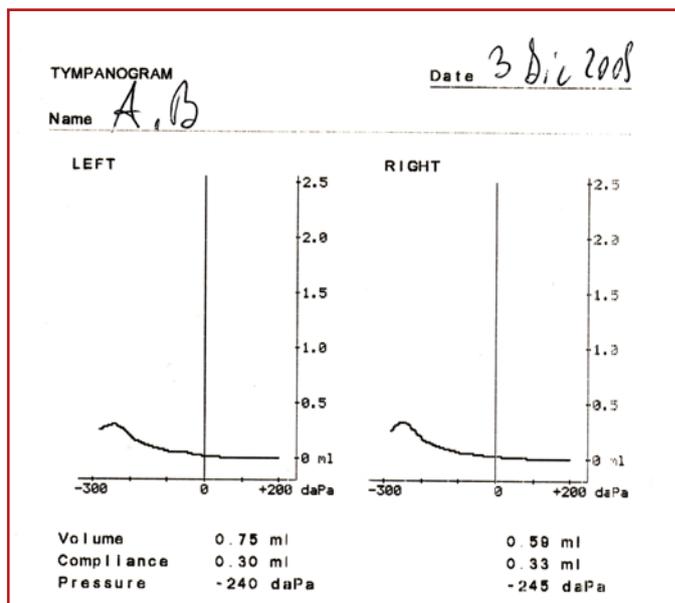


Рис. 5. Импедансометрия. 2-й визит

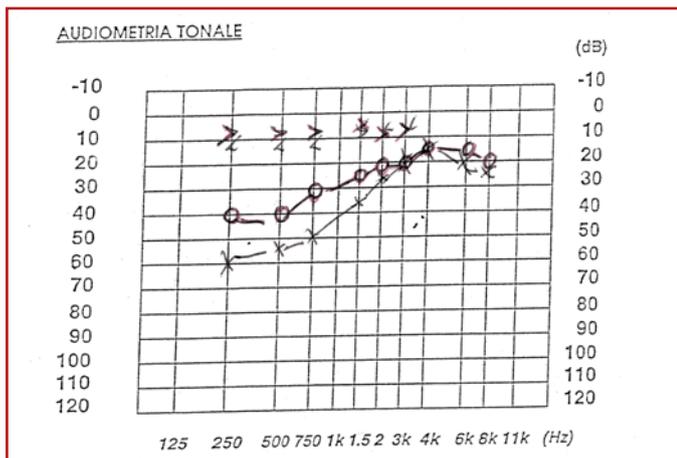


Рис. 3. Чистотональная аудиометрия. 1-й визит

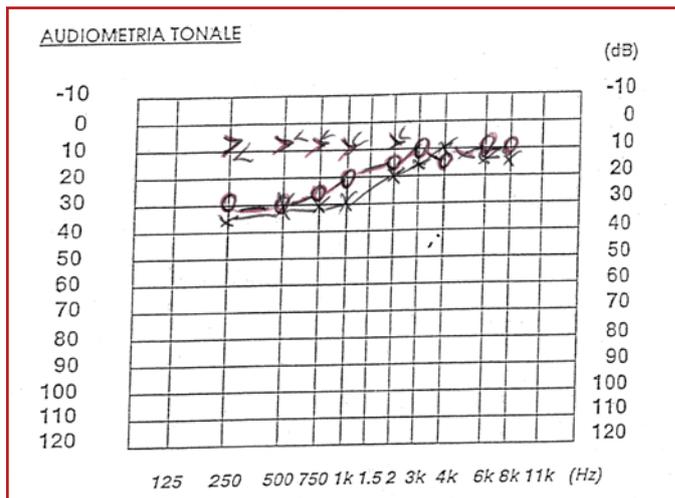


Рис. 6. Чистотональная аудиометрия. 2-й визит

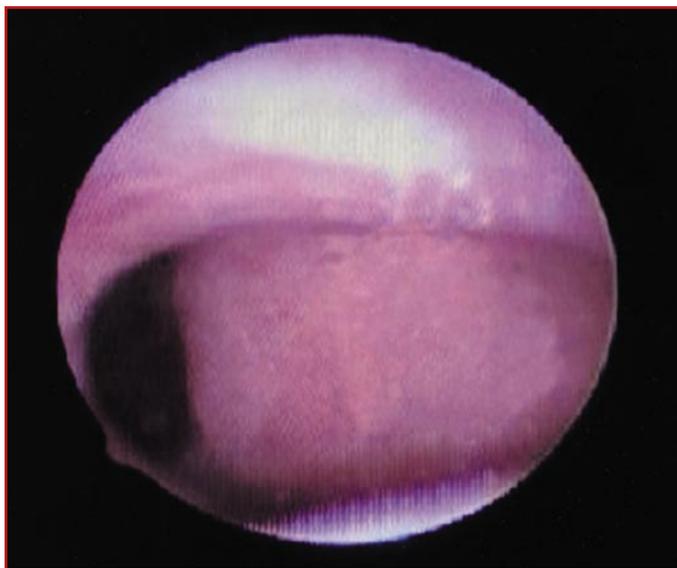


Рис. 4. Назальная эндоскопия. 2-й визит

показало: улучшения отоскопических результатов нет; наблюдалась возвратная транслокация и билатеральная ретракция. При назальной эндоскопии установлена редукция аденоидов с 4-й степени до 3-й степени (рис. 4). Слуховые рефлексы по-прежнему отсутствовали (рис. 5). С помощью чистотональной аудиометрии обнаружена: билатеральная средняя кондуктивная потеря слуха в области низких тонов (рис. 6). Лечение, назначенное в предыдущий визит (Silicea 200 СН, Лимфомиозот и Эуфорбиум композитум Назентрофен С, Эхинацея композитум СН и Тонзилла композитум), было продолжено в течение еще 2 месяцев.

### Третий визит

Дата: 4.02.2010. Назальное дыхание ребенка нормализовалось. Мать сообщила о спонтанном излечении случая острого нефебрильного катарального аденоидита за 10 дней до визита к врачу.

Физикальное обследование пациента: нормальная барабанная перепонка, результаты фарингоскопии также были

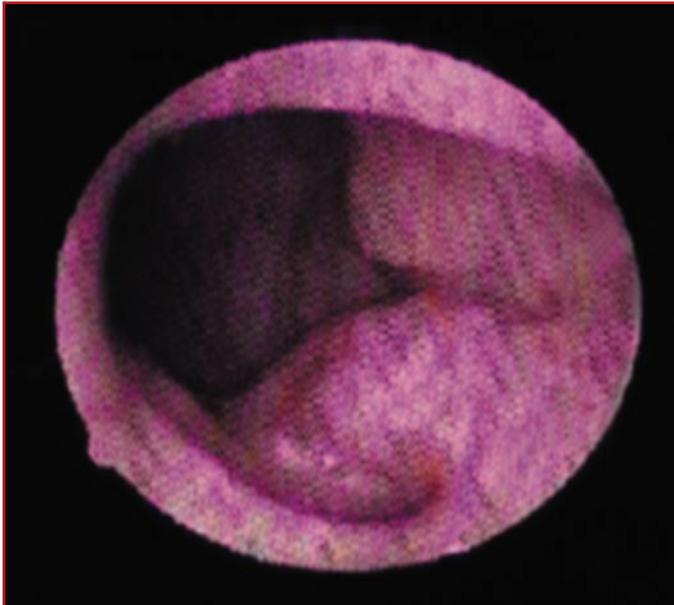


Рис. 7. Назальная фиброэндоскопия. 3-й визит

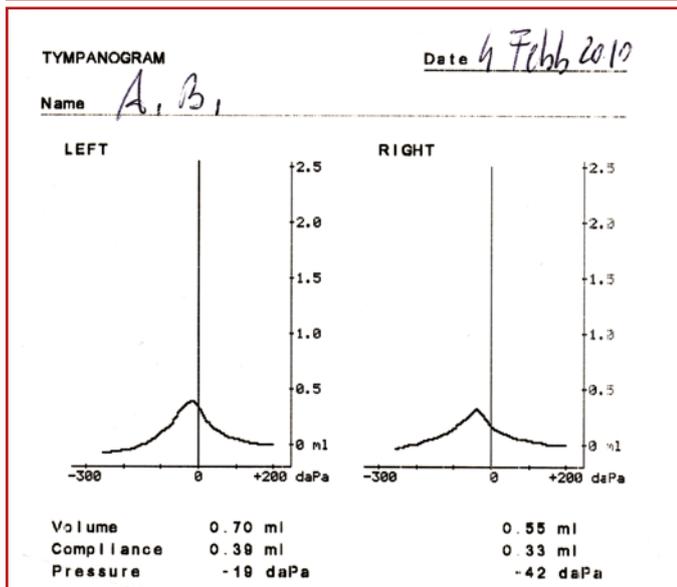


Рис. 8. Импедансометрия. 3-й визит

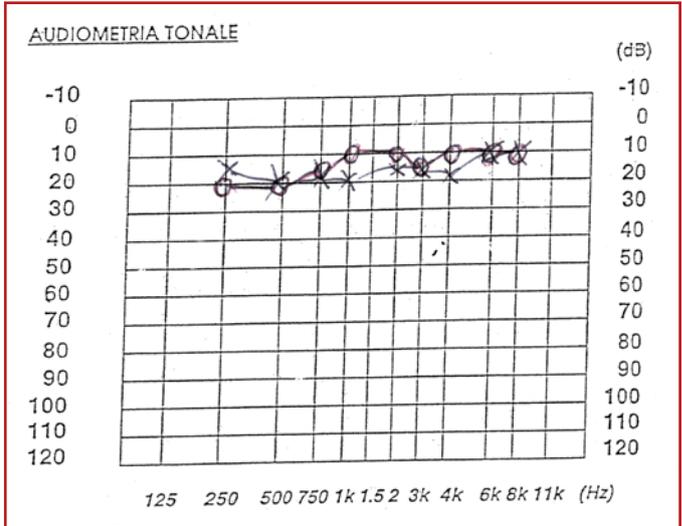


Рис. 9. Чистотональная аудиометрия. 3-й визит

**Обсуждение**

Доминирующей тенденцией в обычной терапии гипертрофии аденоидов и хронического катарального среднего отита служит пероральная терапия кортизоном (в течение нескольких дней) или назальные спреи. У некоторых юных пациентов такая терапия может быть эффективной, однако при ее прерывании заболевание рецидивирует, к тому же известно о множестве побочных эффектов такого лечения. В большинстве случаев, включая приводимый нами в данной публикации, обычным осложнением являются рецидивы инфекции, для терапии которых назначаются антибиотики. Вслед за этим следует обращение к специалисту, который констатирует наличие хронического поражения ЛОР-органов. Отсутствие аппетита, слабость, симптомы дисбактериоза кишечника и повышенная склонность к инфекционным заболеваниям являются сопровождающим хроническое заболевание фоном.

Антигомотоксическая терапия, особенно в случаях, подобных описанному, обычно дает отличный эффект и не связана с побочными эффектами. В педиатрической практике нередко наблюдается развитие общих симптомов при наличии хронического заболевания ЛОР-органов. Рецидивов хронических заболеваний можно избежать с помощью профилактической терапии антигомотоксическими препаратами, укрепляющими иммунную систему, особенно в зимние месяцы. Обсуждаемая терапия может применяться для уменьшения размера аденоидов, излечения хронического катарального среднего отита или, по крайней мере, исключения обострений.

Если обострение наступает в период применения антигомотоксической терапии (как и описано в данной статье), его можно рассматривать в качестве реакции оздоровления организма. Применение антигомотоксических средств (особенно в острой катаральной фазе) позволяет быстро купировать симптомы обострения, стимулирующего реакцию саногенеза, а также отказаться от приема антибиотиков. ■

в норме. Назальная фиброэндоскопия показала гипертрофию аденоидов 2-й степени (рис. 7). При пальпации отмечено уменьшение размеров латерального шейного лимфатического узла. Импедансометрия показала нормальную тимпанографию и слуховые рефлексы (рис. 8). С помощью чистотональной аудиометрии выявлена нормализация слуха (рис. 9). Последующая медикация была назначена в целях профилактики: Эхинацея композитум СН 1 ампула перорально по понедельникам и пятницам вечером.

**Четвертый визит**

С целью заключительного обследования пациенту было назначено посещение в июне 2010 г. Физикальное обследование у пациента области уха, горла и носа, а также применение диагностических инструментов показало, что признаки острой инфекции верхних дыхательных путей отсутствуют.

За списком литературы обращайтесь в редакцию.

# Лечение стресс-индуцированных тревожных расстройств в терапевтической практике

О. В. Воробьева<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Репина, кандидат медицинских наук

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

**Резюме.** Большинство пациентов, страдающих тревожным расстройством, испытывают неприятные полиморфные соматические, психопатологические симптомы, а также сопряженные с ними вегетативные расстройства. Именно последние заставляют пациента искать помощи у врача. Рассмотрены подходы к терапии тревожных расстройств и расстройств адаптации.

**Ключевые слова:** стресс-индуцированные тревожные расстройства, терапевтическая практика, релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100.

**Abstract.** Most patients suffering from anxiety disorders, experience unpleasant polymorphic somatic, psychopathological symptoms, as well as associated vegetative disorders. It is the latter ones that cause the patients to seek help from a doctor. The approaches to treatment of both anxiety disorders, and adjustment disorders is discussed.

**Keywords:** stress-induced anxiety disorders, therapeutic practice, release of active antibodies brain-specific proteins S-100.

**Т**ревога — хорошо знакомое каждому человеку состояние, возникающее при появлении опасности и проявляющееся неопределенным ощущением беспокойства, ожиданием неблагоприятного развития событий, потливостью ладоней, нервной дрожью, сердцебиением. Физиологическая тревога — важная сигнальная система, предупреждающая индивидуума об угрожающих изменениях в организме или внешнем мире. Ее предназначение — адаптация, мобилизация всех сил организма для быстрого изменения поведения и приспособления к изменившимся условиям существования. Физиологическая тревога соответствует ситуации, которая ее вызвала, и исчезает после прекращения действия стрессорного фактора. Однако у некоторых лиц тревога может персистировать, «отрываясь» от вызвавшей ее причины, и приобретать патологические характеристики (табл. 1). Патологическая тревога утрачивает адапционные возможности и, напротив, ухудшает ежедневное функционирование больного, приводя к значительному снижению качества жизни.

Патологическая тревога — самый распространенный из негативных аффектов в популяции людей. По данным эпидемиологических исследо-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика физиологической тревоги и патологической тревоги**

Физиологическая тревога	Патологическая тревога
Симптомы возникают в ситуации опасности	Симптомы возникают вне связи с ситуацией опасности
Симптомы адекватны стимулу, их вызвавшему	Выраженность симптомов достигает тяжелой степени
Симптомы транзиторны	Пролонгируется длительность симптомов
Симптомы поддаются контролю индивидуума	Симптомы не поддаются контролю индивидуума
Способствует более адекватному функционированию	Симптомы нарушают физическое, социальное или профессиональное функционирование индивидуума

ваний в общей популяции частота встречаемости тревожных расстройств на протяжении жизни составляет до 43,5%, а в России этот показатель достигает 45,9% [1]. Поэтому совершенно очевидно, что врачи различных специальностей имеют дело с патологической тревогой, которая находится в различных причинно-следственных отношениях с основным заболеванием [2, 3].

Большинство пациентов, страдающих тревожным расстройством, испытывают неприятные полиморфные соматические симптомы. Именно эти жалобы являются основной причиной обращения пациентов к специалистам разных терапевтических специальностей. Вместе с тем психоэмоциональные симптомы могут не осознаваться больным или расцениваться как нормальная реакция на «непонятное» болезненное состояние. Грань между «нормальным» ответом на стресс

и патологическим тревожным расстройством часто весьма размыта, и человеку трудно понять, когда необходимо обратиться за профессиональной помощью. Эти субсиндромально выраженные тревожные нарушения наиболее трудны для диагностики, часто остаются нелечеными, при этом оказывая крайне негативное влияние на качество жизни пациента и окружающих его лиц. По крайней мере, следует обратиться к врачу, когда беспокойство по поводу обыденных событий не поддается контролю. Например, когда помимо нервозности, суетливости, нарушения концентрации внимания, раздражительности, наблюдаются нарушение сна, головокружение, тахикардия, эпигастральный дискомфорт, сухость во рту, потливость, головная боль, озноб и другие симптомы вегетативной дисфункции.

Стресс является составной частью жизни каждого человека,

<sup>1</sup> Контактная информация:  
ovvorobeva@mail.ru

Типичные стрессоры, патогенные для возникновения дезадаптивных расстройств	
Ятрогенные стрессоры	Неятрогенные стрессоры
Острое или хроническое соматическое заболевание	Межличностные кризисы
Хирургические вмешательства	Супружеская ссора, разъезд, развод
Диагностические процедуры	Трудности в профессиональной сфере, в учебе
«Новый» диагноз	Денежные затруднения
Рецидив болезни	Утрата имущества
Болезнь члена семьи	Судебные тяжбы

Клинические и параклинические проявления нейрогенной тетании	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Парестезии</li> <li>• Боли</li> <li>• Болезненное напряжение мышц</li> <li>• Судорожные мышечно-тонические феномены</li> <li>• Клинические корреляты нервно-мышечной возбудимости (положительный симптом Хвостека, проба Труссо–Бондсдорфа)</li> <li>• ЭМГ-корреляты нервно-мышечной возбудимости</li> </ul>	

Таблица 3

Дезадаптация с тревожным настроением	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чувство беспокойства, нервозности</li> <li>• Неопределенное ощущение опасения чего-то, ощущение угрозы</li> <li>• Опасения по поводу собственного здоровья</li> <li>• Чувство напряжения</li> <li>• Плаксивость</li> <li>• Раздражительность</li> <li>• Возбуждение, неусидчивость, кусание губ, произвольные движения руками</li> <li>• Нетерпеливость</li> <li>• Тревожные мысли, снижение концентрации внимания</li> <li>• Нарушения сна, ночные кошмары</li> <li>• Быстрая утомляемость</li> </ul>	

Таблица 4

и без него нельзя обойтись, также как без еды и питья. Стресс, по мнению Г.Селье, создает «вкус к жизни». Весьма важно и его стимулирующее, созидательное, формирующее влияние в сложных процессах работы и обучения. Однако стрессовые воздействия не должны превышать приспособительные возможности человека, в противном случае могут возникнуть ухудшение самочувствия и даже заболевания — соматические или невротические. Уже Селье и его последователи рассматривали болезненную стрессорную реакцию как плюрикаузальный синдром. Действительно, степень выраженности реакции на стресс одной и той же силы может быть различной и зависит от многих факторов: пол, возраст, структура личности, уровень социальной поддержки, разного рода обстоятельства. У некоторых лиц с чрезвычайно низкой стрессоустойчивостью в ответ на стрессовое событие, не выходящее за рамки обычного или повседневного стресса, может развиться болезненное состояние — расстрой-

ство адаптации. В целом для клинической практики особенно важными являются стрессы, непосредственно связанные с медицинскими факторами (табл. 2).

Более или менее очевидные для больного стрессорные события вызывают болезненные симптомы, нарушающие привычное функционирование пациента (может нарушаться профессиональная деятельность, социальные функции). Эти болезненные состояния получили название «расстройства адаптации».

#### Диагностические критерии расстройств адаптации

1. Реакция на явный психосоциальный стресс, которая появляется в течение трех месяцев после начала воздействия стресса.
2. На дезадаптивный характер реакции указывают:
  - а) симптомы, выходящие за рамки нормы и ожидаемых реакций на стресс;
  - б) расстройства в профессиональной деятельности, обычной социаль-

ной жизни или во взаимоотношениях с другими лицами.

3. Расстройство не является реакцией на чрезвычайный стресс или обострением ранее существовавшего психического заболевания.

Реакция дезадаптации длится не более шести месяцев. Если симптомы сохраняются более шести месяцев, диагноз расстройства адаптации пересматривается.

#### Клиническая картина заболевания

Заболевание развивается, как правило, в течение трех месяцев после воздействия психосоциального стрессора или множественных стрессов. Клинические проявления адаптивного расстройства крайне вариабельны. Тем не менее, обычно можно выделить психопатологические симптомы и сопряженные с ними вегетативные расстройства. Именно вегетативные симптомы заставляют пациента искать помощи у врача.

Чувство жара или холода, тахикардия, тошнота, диспноэ, абдоминальная боль, диарея и запор могут быть последствием вегетативного ответа на стресс. «Неадекватный стимул/стресс → вегетативный ответ» — базис для многих психосоматических расстройств. Знание паттерна вегетативного ответа на психологический стресс позволяет лучше понять стресс-зависимые заболевания. Вегетативный ответ на стресс может явиться триггером соматического заболевания (психосоматические болезни). Например, кардиоваскулярный ответ на стресс повышает потребление миокардом кислорода и может вызвать стенокардию у лиц с коронарной болезнью.

Большинство больных предъявляют исключительно органичные жалобы, исходя из собственных или культуральных представлений о значимости того или иного органа в организме. Вегетативные нарушения могут проявляться преимущественно в одной

системе (чаще в кардиоваскулярной), но в большинстве случаев активный расспрос больного позволяет выявить менее выраженные симптомы со стороны других систем. С течением заболевания вегетативные нарушения приобретают отчетливый полисистемный характер. Особое место среди вегетативных синдромов, ассоциированных с тревогой, занимает гипервентиляционный синдром, проявляющийся клинической триадой: усиленным дыханием (одышка, диспноэ, ощущение удушья), парестезиями, тетанией. Тетанические симптомы, связанные с гипервентиляцией, прослеживаются на всем протяжении психовегетативного страдания. Симптомы нейрогенной тетании склонны к персистированию и плохо поддаются лечению психотропными препаратами. Даже после успешного купирования психических симптомов тревоги у многих пациентов сохраняются симптомы тетании, что делает ремиссию неполной. Вероятно, тетанические симптомы (табл. 3) непонятного для больного происхождения и ипохондрическая фиксация на них, образуя «порочный круг», усугубляют тревогу, способствуют хроническому течению заболевания. При наличии гипервентиляционного синдрома в клинической картине целесообразно дополнительно рекомендовать дыхательную гимнастику для нормализации дыхательного паттерна.

Закономерным для вегетативной дисфункции является замена одних симптомов на другие. У больных помимо вегетативной дисфункции довольно часто отмечаются нарушения сна (трудности засыпания, чуткий поверхностный сон, ночные пробуждения), астенический симптомокомплекс, раздражительность, нейроэндокринные нарушения.

Психические нарушения облигатно сопровождают вегетативную дисфункцию. Однако тип психического расстройства и степень его выраженности широко варьируют у различных больных. Психические симптомы часто скрываются за «фасадом» массивной вегетативной дисфункции, игнорируются больным и окружающими его лицами. Умение врача «увидеть» у пациента помимо вегетативной дисфункции психопатологические симптомы является решающим в диагностике расстройств адаптации.

Чаще всего дезадаптация характеризуется тревожным настроением, ощущением неспособности справиться

с ситуацией и даже снижением способности функционировать в повседневной жизни (табл. 4). Тревожность проявляется диффузным, крайне неприятным, часто неопределенным ощущением опасения чего-то, ощущением угрозы, чувством напряжения, повышенной раздражительностью, плаксивостью. В то же время тревога у этой категории пациентов может проявляться конкретными страхами, в первую очередь опасениями по поводу собственного здоровья. Пациенты испытывают страх перед возможным развитием инсульта, инфаркта, онкологического процесса и другими тяжелыми заболеваниями. Эта категория пациентов характеризуется частым посещением врача, проведением многочисленных повторных инструментальных исследований, тщательным изучением медицинской литературы.

Последствием болезненных симптомов является социальная дезадаптация. Больные начинают плохо справляться с привычной профессиональной деятельностью, их преследуют профессиональные неудачи, в результате чего они предпочитают избегать профессиональной ответственности, отказываться от возможности профессионального роста. Треть пациентов полностью прекращает профессиональную деятельность. Коммуникативные нарушения затрудняют обычную социальную активность, приводят к конфликтам в личной жизни.

## Подходы к терапии

Несмотря на облигатность вегетативной дисфункции и часто маскированный характер эмоциональных расстройств, базовым методом лечения расстройств адаптации является психофармакологическое лечение. Терапевтическую стратегию необходимо выстраивать в зависимости от типа доминирующего расстройства и степени его выраженности. Выбор препарата зависит от степени выраженности уровня тревоги и длительности заболевания.

Если болезненные симптомы существуют непродолжительное время (до двух месяцев) и незначительно нарушают функционирование пациента, то могут использоваться как лекарственные (анксиолитическая терапия), так и нелекарственные методы. Нелекарственная терапия — это прежде всего возможность выражения пациентом своих страхов в обстановке психологической под-

держки, которую может оказать врач. Конечно, профессиональная помощь психолога может активизировать способы адаптации, характерные для больного.

Лекарственные методы лечения включают, прежде всего, препараты с выраженным противотревожным эффектом (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые анксиолитики, антидепрессанты, малые нейрореплетики). С успехом могут быть использованы препараты, обладающие антистрессовым и адаптогенным эффектом и оказывающие синергичное действие по отношению к психотропной терапии, такие как витамины (С и группы В, А, Е), макро- и микроминералы (Са, Mg и др.). В качестве дополнительных средств используются препараты, купирующие отдельные труднокурябельные симптомы, например, антиастенические средства, снотворные средства, бета-блокаторы.

В настоящее время селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) большинством исследователей и врачей-практиков признаны препаратами первой очереди выбора для лечения хронических тревожных расстройств. Это положение базируется на несомненной антитревожной эффективности и хорошей переносимости препаратов этой группы. Кроме того, при длительном применении СИОЗС не утрачивают своей эффективности. У большинства людей побочные эффекты СИОЗС выражены незначительно, обычно проявляются в период первой недели лечения, а затем исчезают. Как правило, тревожные симптомы начинают купироваться спустя одну или две недели от начала приема лекарства, после чего антитревожный эффект препарата нарастает градуированно.

Транквилизаторы в основном используются для устранения острых симптомов тревоги. Достаточно быстрое достижение противотревожного, в первую очередь седативного, эффекта, отсутствие очевидных неблагоприятных влияний на функциональные системы организма оправдывают известные ожидания врачей и пациентов, по меньшей мере, в начале лечения. Классические бензодиазепиновые транквилизаторы показаны для купирования острых реакций на чрезвычайные стрессоры. В то же время для коррекции реакций на обыденные стрессовые события, сопровождающиеся снижением адаптивных возможностей,

наиболее часто применяют небензодиазепиновые анксиолитики.

Несмотря на большое количество анксиолитических средств, сохраняется потребность во внедрении более эффективных анксиолитиков с более благоприятным профилем переносимости и безопасности. Принципиально новым подходом в фармакотерапии тревожных расстройств является использование релиз-активных препаратов. Одним из представителей этой группы является Тенотен. В состав Тенотена входят антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому белку S-100 (РА-АТ S-100).

Известно о существовании четкой взаимосвязи между развитием тревожных расстройств и представителями мультигемейства белков S-100, среди которых ключевая роль отведена мозгоспецифическому белку S-100 В. Белок S-100 участвует в реализации основополагающих функций нейронных систем головного мозга, таких как генерация и проведение нервного импульса, усиление синаптической передачи, более качественное взаимодействие ведущих нейротрансмиттеров с рецепторами (ГАМК, серотониновыми,  $\sigma$ 1, NMDA), сопряжение синаптических и метаболических процессов, пролиферация и дифференцировка нейронов и клеток глии. Релиз-активные препараты, регулирующие активность белка S-100, имеют отчетливые клинические противотревожные эффекты и дополнительно способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности [4–7]. Отсутствие угнетающего и миорелаксирующего действия, «поведенческой токсичности» [8, 9], парадоксальных реакций, зависимости и синдрома «отмены», сочетаемость с препаратами других групп обуславливают перспективность применения Тенотена у социально активных групп населения.

Эффективность использования Тенотена как средства для лечения «самостоятельных» тревожных расстройств, так и при их сочетании с соматической патологией подтверждена в ряде контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенных, в частности, в ГНЦ судебной и социальной психиатрии им. В.П. Сербского (Москва), Научно-исследовательском институте им. Бехтерева, Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Новосибирском медицинском университете.

С. Б. Шварков и соавт. изучали эффективность применения Тенотена у пациентов с эмоционально-аффективными и вегетативными симптомами. Авторами доказано, что Тенотен в дозировке 2 таблетки 3 раза в день уже к концу 1-й недели оказывает вегетостабилизирующее действие, а к концу 4-й недели достоверно снижает уровень реактивной и личностной тревоги по сравнению с контрольной группой [10].

М. Л. Амосов и соавт. показали в своих работах, что анксиолитический эффект Тенотена в лечении тревожных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения сопоставим с действием препарата сравнения — типичного бензодиазепинового транквилизатора — феназепама. Однако, в отличие от последнего, Тенотен не вызывает побочных эффектов и лучше переносится больными [11].

В другом исследовании Б. М. Доронин и соавт. в течение 8 недель назначали Тенотен пациентам с начальными стадиями хронической ишемии головного мозга. В конце курса лечения отмечались достоверное снижение выраженности тревожно-депрессивной симптоматики, улучшение памяти, скорости выполнения психометрических тестов, а также повышение качества жизни пациентов в целом [12, 13].

И. Н. Никольская и соавт. изучили эффективность комбинированного лечения гипотензивными препаратами и Тенотеном больных с тревожными расстройствами и артериальной гипертензией (АГ). Тенотен назначался в течение 1 месяца по схеме: 6 таблеток в сутки первые 2 недели, а затем по 1 таблетке 3 раза в день еще на протяжении двух недель. На фоне терапии Тенотеном к окончанию 2-й недели достоверно снизился уровень тревоги, а к концу 4-й недели уменьшение показателей артериального давления (АД) достигло статистически значимой разницы [14].

Н. П. Ванчаков, А. П. Попов провели сравнительное рандомизированное исследование клинической эффективности препаратов Тенотен и Грандаксин (тофизопам) в лечении тревожных расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. На фоне терапии Тенотеном отмечалась более выраженная редукция тревожных и соматических симптомов (динамика снижения уровня АД),

чем в группе пациентов, принимавших Грандаксин. Спектр воздействия Тенотена в сравнении с Грандаксином на симптомы тревоги у больных с заболеваниями сердца оказался более равномерным, устойчивость клинического эффекта была более выражена [15].

Схожие результаты получены Л. В. Ромасенко и соавт. в сравнительном исследовании эффективности и переносимости комбинированной терапии гипотензивными препаратами и препаратом Тенотен и терапии гипотензивными средствами в комбинации с препаратом бензодиазепинового ряда Клоназепамом у больных с эмоционально-аффективными расстройствами и АГ. Через 4 недели терапии показатели достоверно изменились в группах Тенотена и Клоназепам. При исследовании соматического состояния все пациенты отметили субъективное улучшение самочувствия, снижение интенсивности ипохондрических реакций. В ходе исследования у 5 больных, принимавших Клоназепам, в начале лечения отмечались некоторое замедление психических и двигательных реакций, чувство усталости, вялость, сонливость в дневное время. У больных, принимавших Тенотен, этих нежелательных побочных реакций выявлено не было. После отмены Тенотена по окончании исследования в течение недели ни у одного пациента клинически и субъективно не отмечалось синдрома отмены в виде усиления тревоги и ухудшения соматического состояния [16].

## **Заключение**

Проведенные исследования показали высокую эффективность Тенотена как в лечении «самостоятельных» тревожных расстройств, так и при их сочетании с хроническими соматическими заболеваниями [10–16]. К концу 1-й недели терапии Тенотен купирует соматические симптомы тревоги, анксиолитический эффект достигает своего максимального проявления к концу 4-й недели с момента назначения Тенотена. Учитывая накопленные на сегодняшний день данные, можно рассматривать Тенотен в числе препаратов первого выбора для лечения как тревожных расстройств, так и расстройств адаптации в монотерапии и в комбинации с другими психотропными препаратами и лекарственными средствами, обладающими анксиолитическими эффектами. ■

**Литература**

1. Балукова Е. В., Успенский Ю. П., Ткаченко Е. И. Тревожные расстройства у больных терапевтического профиля // Тер. архив. 2007. № 6. С. 85–88.
2. Тонгий Н. В. Тревожные расстройства в практике семейного врача // Вестник семейн. мед. 2006. № 3. С. 7–9.
3. Лапина Н. С., Боровков Н. Н. Тревожно-депрессивные состояния у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Клиническая медицина. 2008. № 2. С. 59–62.
4. Береговой Н. А., Сорокина Н. С., Старостина М. В., Штарк М. Б., Эпштейн О. И. Влияние сверхмалых концентраций антител к белку S-100 на модуляцию синаптической пластичности гиппокампа антагонистами ГАМК<sub>A</sub> рецептора // Фундаментальные исследования. 2013. № 6. С. 341–345.
5. Эпштейн О. И., Береговой Н. А., Сорокина Н. С., Старостина М. В., Штарк М. Б. Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа // Бюл. exper. биол. и мед. 1999. Т. 127, № 3. С. 317–320.
6. Эпштейн О. И., Береговой Н. А., Панкова Т. М., Сорокина Н. С., Старостина М. В., Штарк М. Б. Закономерности действия сверхмалых доз антител in vitro при бипатическом введении на модели длительной посттетанической потенциации. В кн.: Пропротен-100. Сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к белку S 100. Сборник статей. М.: МГУЛ. 2002. С. 52–58.
7. Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Тимошенко А. Х., Гайнутдинова Т. Х., Гайнутдинов Х. Л. Протекторный эффект антител к белку S-100 в малых дозах на формирование долговременной сенситизации у виноградной улитки // Бюл. exper. биол. и мед. 2007. Т. 143, № 5. С. 490–493.
8. Бугаева Л. И., Лебедева С. А., Эртузун И. А., Бундикова Т. М., Текутова Т. В., Бугаева С. В., Дугина Ю. Л. Изучение токсических свойств тенотена и тенотена детского / XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2013. С. 305.
9. Денисова Т. Д., Саликова Л. Р., Лебедева С. А., Текутова Т. В., Бугаева Л. И., Петров В. И., Гурьянова Н. Н., Дугина Ю. Л. Влияние Тенотена и Дивазы на длительность гексеналового сна крыс-самцов в хроническом эксперименте / XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 2014. С. 234.
10. Шварков С. Б., Шишова Е. В., Кузьмина В. Ю. Сверхмалые дозы антител к белку S-100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС // Лечащий Врач. 2008. № 8. С. 83–85.
11. Амосов М. Л., Салеев Р. А., Зарубина Е. В., Макарова Т. В. Применение препарата Тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения // Российский психиатрический журнал. 2008. № 3. С. 86–89.
12. Ванчакова Н. П., Попов А. П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном // Поликлиника. 2007. № 2. С. 74–78.
13. Доронин Б. М., Грибачева И. А., Муляров Д. Ф., Доронин В. Б. Психологическая составляющая качества жизни у больных дисциркуляторной энцефалопатией I–II степени при лечении препаратом Тенотен // Научно-практический медицинский журнал Доктор.Ру. 2008. № 4. С. 1–4.
14. Никольская И. Н., Гусева И. А., Близнаевская Е. В., Третьякова Т. В. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции // Лечащий Врач. 2007. № 3. С. 89–90.
15. Ромасенко Л. В., Недоступ А. В., Артюхова М. Г., Пархоменко И. М. Применение препарата Тенотен при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Российский психиатрический журнал. 2007. № 2. С. 81–84.
16. Серова Л. Д. Тенотен в комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности у пожилых больных // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2009. № 1. С. 41–44.

# 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

# Мультивекторный характер формирования боли и новые возможности ее безопасного и эффективного купирования

Э. З. Якупов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

**Резюме.** В статье рассматриваются вопросы формирования болевых синдромов, причин их хронификации. Представлены данные по использованию представителя нового класса нестероидных противовоспалительных препаратов — амтолметин гуацила, который рассматривается как препарат, сочетающий противовоспалительный эффект и компонент гастропротекции.

**Ключевые слова:** ноцицептивная боль, циклооксигеназа, нестероидные противовоспалительные препараты, гастропротекция, амтолметин гуацил.

**Abstract.** The article deals with the issues of pain syndrome formation and reasons of their chronification. The data on use of amtolmetin guacil — a representative of a new class of non-steroid anti-inflammatory drugs were presented. It is considered as a preparation which combines anti-inflammatory effect with gastro-protective component.

**Keywords:** nociceptive pain, cyclooxygenase, non-steroid anti-inflammatory drugs, gastro-protection, amtolmetin guacil.

**Т**ема болевых синдромов настолько часто обсуждаются во врачебном сообществе, что, кажется, не осталось никаких «белых пятен» в этой проблеме. Однако снова и снова мы продолжаем говорить о неэффективности обезболивания, о хронификации боли, о необходимости выбора эффективного и безопасного комплекса лечения. Современная медицина переживает важный этап становления знаний, что выражается в переходе от нозоцентрического к адаптационному подходу в понимании проблемы здоровья и болезни; возникает необходимость целостного рассмотрения человека в единстве его биологических, психологических и социальных свойств, что осуществляется в рамках «биопсихосоциальной» модели боли [1, 2].

Ноцицептивная боль в структуре хронических алгических синдромов занимает одно из первых мест по распространенности и наблюдается практически у всех людей в различные периоды их жизни. По разным литературным данным от 20% до 50% людей повсеместно страдают от хронического болевого синдрома, связанного с поражением опорно-двигательного аппарата [3]. Проведенное широкомасштабное исследование, включавшее 46 394 респондента из Европы и Израиля, показало, что 60% опрошенных страдают хронической болью продолжительностью от 2 до 15 лет, 21% — более 20 лет; из них 40% страдают от боли в суставах, среди которых 42% занимает ревматоидный артрит (РА) совместно с остеоартрозом (ОА).

Несмотря на широкий арсенал медикаментозных средств, призванных облегчить хроническую боль у пациентов, многие больные продолжают испытывать сильнейшие боли в спине и суставах. Например, проведенное широкомасштабное исследование в 27 городах России показало, что

из 1504 пациентов с РА 88,8% вынуждены регулярно принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), поскольку испытывают выраженные суставные боли, средняя интенсивность которых составляет  $58,1 \pm 22,6\%$  по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [4].

Ноцицептивная система представляет собой сложно организованную сеть нейронов, отвечающих на повреждающие стимулы и располагающихся в спинномозговых ганглиях и различных структурах центральной нервной системы (ЦНС), начиная от задних рогов спинного мозга, заканчивая корой больших полушарий. Считается, что при ноцицептивной боли главными патофизиологическими механизмами являются воспаление и мышечный спазм [5]. Клиническими маркерами ноцицептивной боли считается ее ноющий, тянущий или тупой характер дескрипторов.

Клиническими субстратами ноцицептивной боли является не только воспаление синовиальной оболочки сустава, но и поражение периартикулярных тканей (связок, сухожилий, фасций, мышц). Вовлечение в патологический процесс периартикулярных тканей и связанный с ним болевой синдром могут становиться ведущим клиническим проявлением заболевания. Механизм вовлечения периартикулярных тканей может осуществляться как по дегенеративному, так и по воспалительному пути.

Существенное значение в формировании хронической ноцицептивной боли имеет поражение мышц, которое клинически может проявиться миопатией/миалгией. Например, в проведенном исследовании V. Agrawal и соавт. вовлечение мышц в патологический процесс при РА проявляется в 60,9% случаев. Некоторые авторы придерживаются мнения, что поражение мышц изначально связано с локальным спазмом, который представляет компенсаторную реакцию, направленную на ограничение воспаленного участка сустава и окружающих его мышц. При этом происходит стимуляция

самих ноцицепторов воспаленных мышц, в спазмированных мышечных волокнах развивается ишемия, вызывающая вазомоторные и нейроциркуляторные изменения в тканях, что еще больше усиливает активацию ноцицепторов мышц. Спазмированная мышца становится источником дополнительной болевой импульсации, что ведет к усиливающемуся мышечному спазму, формируется порочный круг боль—мышечный спазм—боль [6–10]. По некоторым данным, поражение околоуставных тканей — единый процесс с реализацией повреждения на конкретном уровне (мышца, энтез). Изменения появляются в мышцах, выполняющих кроме двигательной еще и функцию поддержания тела в вертикальном положении. Длительное изометрическое сокращение приводит к гипертонусу, дисбалансу взаимоотношений отдельных мышц и пучков, который приводит к формированию фиброзного перерождения ткани или зон миофиброза [11]. В литературе имеются данные о связи ноцицептивной боли и снижения минеральной плотности костной ткани при различных состояниях. По данным В.А. Пеннера и соавт. имеется достоверная корреляционная взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома и снижением минеральной плотности костной ткани как при острой, так и хронической боли в спине [12].

Широко известна многофакторная концептуальная модель боли J. D. Loeser. Согласно данной концепции, первым уровнем болевого восприятия является ноцицепция, представляющая собой импульсацию от рецептивного поля. В результате интеграции ноцицептивных сигналов на уровне спинного мозга формируется следующая ступень — боль. Несколько шире представлено страдание — как негативное ощущение, генерированное в ЦНС и модулированное эмоциональными ситуациями. На вершине иерархической лестницы находится болевое поведение — моторно-мотивационный ответ организма, регулируемый всеми составляющими. Ограничительно болевое поведение формируется в терминальной фазе хронической боли и характеризуется значительным снижением физических возможностей, связанным с гипокinezией и детренированностью [13].

Вышесказанное подчеркивает многофакторность и «сложноподчиненность иерархии боли» при формировании болевого синдрома и его трансформации в хроническую форму. Эти обстоятельства диктуют необходимость своевременной, адекватной и безопасной стратегии купирования боли. Конечно, общезвестно, что препаратами первой линии в алгоритме лечения ноцицептивной боли являются НПВП, но их выбор — эта тема «стара как мир» и постоянно вызывает ожесточенные споры об «эффективности», «безопасности», «селективности» или «неселективности» того или иного препарата. В последние годы все большее число клиницистов утверждает во мнении, что каждый пациент «отвечает» на «свое НПВП», что скорее необходимо рассматривать «селективность пациента», а не препарата. И на сегодняшний день нет одного единственного лекарственного средства из этого класса, который может помочь любому пациенту, несмотря на какие-либо факторы риска! «Suum quique!» («Каждому свое!») — этот принцип, который мы проповедуем, и, на наш взгляд, он должен превалировать в среде клиницистов.

Оценивая ситуацию с точки зрения сочетания эффективности и безопасности НПВП, мы видим, с одной стороны, весьма широкий спектр препаратов, предлагаемых фармацевтическим рынком, различные алгоритмы лечения пациента с ноцицептивной болью различного генеза, с другой

# Лечащий Врач

Medical Journal  
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.lvrach.ru](http://www.lvrach.ru)

Реклама

стороны, мы видим весьма разноречивые сведения о препаратах этого класса.

Существующие принципы назначения неселективных НПВП, обладающих мощным противовоспалительным эффектом у пациентов, не имеющих факторов риска, в последнее время в рамках реальной клинической практики все более вызывают настороженность среди врачебного сообщества. Это связано, во-первых, с наличием «немых», скрытых проблем со стороны ЖКТ даже у молодых пациентов, не предъявляющих каких-либо значимых жалоб на гастроэнтерологическую патологию, во-вторых, со стремительностью развития НПВП-гастропатий, которые могут появляться порой за считанные дни-недели лечения. С другой стороны, движение в сторону высокоселективных НПВП тоже не в полной мере дало свои результаты.

Так, весьма многообещающими были перспективы высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов, т. н. коксибов. Предполагалось, что эти препараты, обладающие минимальным действием на «хороший» фермент ЦОГ-1, не должны вызывать повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Хотя в целом это положение подтверждено, результаты ряда клинических испытаний и опыт реальной работы показывают, что коксибы не являются окончательным решением проблемы ЖКТ-осложнений НПВП. Экспериментальные и клинические результаты свидетельствуют о том, что эти лекарственные препараты обладают некоторыми преимуществами по сравнению с доступными НПВП, которые либо неселективно связываются с обеими изоформами ЦОГ, либо селективно связываются с ЦОГ-1. Недавние данные, однако, свидетельствуют о том, что фермент ЦОГ-2 может быть необходим для защиты желудка, а ЦОГ-1 может участвовать в процессе воспаления.

Весьма интересным в качестве гастропротективного компонента комбинированных лекарств можно рассматривать антисекреторные противоязвенные средства, прежде всего ингибиторы протонной помпы (ИПП) — с учетом их хорошей переносимости и высокой эффективности для защиты верхних отделов ЖКТ. Сейчас появились препараты, содержащие напроксен и эзомепразол (Вимово<sup>TM</sup>), а также кетопрофен и омепразол (Аксорид<sup>\*</sup>). Кроме этого, в США зарегистрировано лекарство, содержащее ибупрофен и H<sub>2</sub>-блокатор фамотидин (Дуэксис<sup>®</sup>). Клинические исследования показали хорошую переносимость комбинации НПВП и антисекреторных средств, тем не менее эти препараты не лишены недостатков. Так, ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторы защищают лишь верхние отделы ЖКТ, но не предохраняют от повреждения его нижележащие отделы.

Альтернативным подходом является применение NO-ассоциированных НПВП (NO-НПВП). Было установлено, что NO является важным фактором защиты слизистой оболочки желудка наряду с простагландинами (ПГ). К основным защитным эффектам относится стимуляция секреции слизи, регуляция кровотока в слизистой оболочке и подавление адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Таким образом, НПВП, высвобождающие NO, могут оказывать благоприятное влияние на желудок и противодействовать негативным эффектам, вызванным подавлением выработки ПГ. На сегодняшний день в экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что NO-НПВП переносятся значительно лучше, чем обычные НПВП [14].

В рамках более современного подхода, также основанного на защитном эффекте NO, было высказано предположение, что НПВП непосредственно стимулируют выработку NO в слизистой оболочке желудка.

В настоящее время на российский рынок активно выходит новый препарат этого класса амтолметин гуацил (АМГ) (Найзилат), который, несмотря на определенное созвучие в названии с хорошо известным препаратом «Найз» этой же фирмы, является принципиально новым лекарственным средством из класса НПВП, использующим так называемый «оксид азот-зависимый гастропротективный эффект», наряду с мощным противовоспалительным компонентом. Это лекарственное средство синтезировано на базе известного в Европе препарата толметин, который используется более 40 лет как хорошо зарекомендовавший анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами. АМГ является модифицированной молекулой толметина, к которой была «добавлена» аминокислота ванилин, за счет чего произошло значительное изменение свойств препарата, связанных с выраженными гастропротективными свойствами за счет повышения концентрации NO в слизистой оболочке ЖКТ.

В гистологических исследованиях на животных было продемонстрировано, что этот лекарственный препарат, в отличие от классических НПВП, не вызывает геморрагических или некротических повреждений даже при внутрижелудочном введении в дозах, в 6 раз превышающих дозы, необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления [15].

Установлено, что этот препарат вызывает длительную активацию NO-синтазы в слизистой оболочке желудка, а в некоторых экспериментальных моделях было продемонстрировано, что амтолметин гуацил действительно уменьшает поражение желудка, индуцированное этанолом, и этот защитный эффект исчезает при применении ингибиторов NO-синтазы [16].

Очень интересные данные получили А. Kirikova с соавт. — ими *in vitro* были проведены исследования по изучению потенциальной антиоксидантной активности целекоксиба и АМГ. Болгарскими учеными в этой работе было показано определенное преимущество АМГ над целекоксибом. В рамках данных исследований проводились эксперименты по оценке влияния препаратов на некоторые показатели оксидативного стресса: перекисное окисление липидов (ПОЛ), активность антиоксидантных ферментов, уровень глутатиона (GSH) в желудке, слизистой толстой кишке и печени животных [17].

Имеющиеся клинические данные подтверждают эти экспериментальные результаты и свидетельствуют о том, что данный лекарственный препарат является альтернативой существующим НПВП, применяемым для лечения воспалительных заболеваний. Так, в 1999 г. был опубликован метаанализ серии 18 РКИ (общее количество пациентов — 780), продолжительностью от 4 нед до 6 мес, в которых изучалась частота развития побочных эффектов при использовании АМГ (Найзилат) и традиционных НПВП (диклофенак, толметин, пироксикам, индометацин). Какие-либо осложнения на фоне приема нового препарата возникали гораздо реже, чем в контрольных группах, — ОШ для их развития составило 0,2 (0,1–0,3); риск появления осложнений со стороны ЖКТ был меньше более чем в 3 раза — ОШ 0,3 (0,1–0,7) [18].

Представленные данные позволяют рассматривать АМГ (Найзилат) как достойное лекарственное средство, обладающее, с одной стороны, выраженным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, а с другой — иннова-

\* Препарат в РФ не зарегистрирован.

ционным гастропротективным компонентом, основанным на активной выработке оксида азота непосредственно в слизистой желудка. Учитывая постоянные дискуссии о балансе «эффективность/безопасность» НПВП, нам представляется, что АМГ (Найзилат) является хорошим средством выбора для купирования острой и хронической боли и может составить достойную конкуренцию традиционным НПВП. ■

**Литература**

1. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль // Боль. 2013; 1: 30–36.
2. Turk D. C., Monarch E. S. Biopsychosocial perspective on chronic pain. Psychological Approaches to Pain Management: A Practitioner's Handbook. 2nd edition. New York: Guilford; 2002. DOI: 10.1002/0470013389.ch8.
3. Шостак Н. А. Комплексные болевые синдромы в практике врача-интерниста // Современная ревматология. 2009; 1: 8–12. DOI: 10.14412/1996–7012–2009–515.
4. Шостак Н. А. Комплексные болевые синдромы в практике врача-интерниста // Современная ревматология. 2009; 1: 8–12. DOI: 10.14412/1996–7012–2009–515.
5. Yakchno N., Kukushkin M., Davidov O., Danilov A., Amelin A., Alexeev V., Stokov I., Kulikov S. 552 Results of Russian epidemiological study of neuropathic pain (NEP) prevalence among patients applying for neurological care (EPIC) // European Journal of Pain. 2009; 13: 162. DOI: 10.1016/s1090–3801 (09)60555–3.
6. Данилов А. Б. Типы и патофизиологические механизмы боли — значение для клинической практики // Manage Pain. 2014; 1: 4–8.
7. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. Боль (практическое руководство для врачей). М.: Издательство РАМН; 2011.
8. Кириллова Э. Р., Лапшина С. А., Мясоутова Л. И. Подходы к объективизации поражения периакулярных тканей // Практическая медицина. 2008; 25: 11–14.
9. Rushing E. J. Muscle Involvement in Connective Tissue Disorders: Polyarteritis, Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and Sjögren Syndrome. Muscle disease: Pathology and Genetics, 2nd edition. 2013: 313–315. DOI: 10.1002/9781118635469.ch34.
10. Исакова В. Н., Оттева В. Н. Мидокалм в комплексном лечении ревматологических больных // Дальневосточный медицинский журнал. 2002; 1: 87–90.
11. Имамединова Г. Р., Чичасова Н. В., Иголкина Е. В. Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития // Современная ревматология. 2013; 1: 59–65. DOI: 10.14412/1996–7012–2013–2370.
12. Пеннер В. А., Нишкунмай О. И., Скоробогатова О. В. Боль в спине при остеопорозе: диагностика и лечение // Украинский ревматологический журнал. 2013; 3 (53): 41.
13. Gatchel R. J., Polatin P. B., Kinney R. K. Predicting outcome of chronic back pain using clinical predictors of psychopathology: a prospective analysis painful spinal disorders // Journal Health Psychol. 1995; 14 (5): 415–420. DOI: 10.1300/j094 v01 n01\_11.
14. Wallace J. L. et al. Nitric oxidereleasing NSAIDs: a novel approach for reducing gastrointestinal toxicity // J. Gastroenterol. Hepatol. 1994, 9, S40–S44.
15. Bertaccini G., Coruzzi G. Amlmetin guacyl: a new antiinflammatory drug devoid of gastrolesive properties // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1998, 358 (Suppl. 1), R366.
16. Pisano C. Gastrosparring effect of new antiinflammatory drug amlmetin guacyl in the rat. Involvement of nitric oxide // Dig. Dis. Sci. 1999, 44, 713–724.
17. Kirkova M., Alexandova A., Kesiova M., Tsvetanova E., Georgieva A., Todorov S. Potential activity of celecoxib and amlmetil guacyl: in vitro // Autonomic & Autacoid Pharmacology, 27, 13–18.
18. Nappi C., Nolph G., La Pinta M., Colace G., Ruotolo C., Affinito P. The treatment of postoperative pain in obstetrical-gynecologic surgery. A comparative study between ST-679 and paracetamol // Clin. Ter. 1993, 142, 47–52.



**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



\*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

# Принципы ведения пациентов после перенесенных инсультов или транзиторных ишемических атак в амбулаторной практике

В. Н. Шишкова, кандидат медицинских наук

ГБУЗ ЦПРИН ДЗМ, Москва

*Резюме.* В статье рассматриваются подходы к профилактике повторного инсульта с учетом воздействия на все корректируемые факторы риска, а также улучшению качества жизни пациентов после инсульта, которое неразрывно связано с когнитивным потенциалом и его восстановлением. Данные приводятся с позиции доказательной медицины.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, сахарный диабет, когнитивные нарушения, анти-тромбоцитарная терапия.

*Abstract.* The article represents approaches to prevention of recurrent stroke, taking into account the influence on all the corrected risk factors, as well as improvement of life quality of patients after strokes, which is closely connected with cognitive potential and its restoration. The data are given from evidence-based medicine point of view.

*Keywords:* ischemic stroke, cardioembolic stroke, diabetes mellitus, cognitive disorders, anti-platelet therapy.

**И**нсульт — одна из лидирующих причин заболеваемости и смертности в мире [1]. Он также является второй по распространенности причиной деменции, наиболее частой причиной развития эпилепсии у взрослых и частой причиной депрессии [1, 2]. Существуют большие различия в распространенности, заболеваемости и смертности от инсульта между странами Восточной и Западной Европы [2]. Это обусловлено различиями распространенности факторов риска (ФР) с более высоким уровнем артериальной гипертензии (АГ) и других ФР, которые приводят к большему количеству тяжелых инсультов в Восточной Европе. Значимые региональные различия также были обнаружены и в Западной Европе [2]. В России заболеваемость инсультом и смертность от него остаются одними из самых высоких в мире; ежегодно регистрируется более 400 000 инсультов, летальность при которых в течение первого месяца достигает 35% [3]. Среди инсультов основную часть составляют ишемические инсульты (ИИ), повторный ИИ возникает примерно у 30% больных в период до пяти лет с момента первого инсульта, однако его риск особенно велик в первый год после заболевания [3]. Кроме этого, у пациентов с перенесенным ИИ в 2–3 раза повышен риск инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии или внезапной сер-

дечной смерти [3, 4]. Поэтому в постинсультном периоде обосновано применение общетерапевтических принципов вторичной профилактики, направленной на предотвращение не только церебральных, но и кардиальных осложнений [3].

В течение последнего десятилетия было опубликовано множество обзоров и рекомендаций по лечению ИИ и транзиторных ишемических атак (ТИА) или специфических аспектов помощи при различных типах ИИ как отечественными, так и зарубежными экспертами [3, 5–10]. В целом все эти документы отражают многофакторный подход как к вторичной профилактике ИИ, так и к улучшению качества жизни пациентов после ИИ.

## Постинсультный период

В настоящее время постинсультный период принято подразделять на четыре этапа: острый период (первые 3–4 недели); ранний восстановительный период (первые 6 месяцев); поздний восстановительный период (от 6 месяцев до 1 года) и резидуальный период (более 1 года) [11]. Основными задачами, которые приходится решать во все периоды лечения больных, перенесших инсульт, являются: восстановление нарушенных функций; профилактика повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также подбор оптимальной терапии всех сопутствующих заболеваний; бытовая и социальная адаптация к имеющемуся дефекту. В данной статье остановимся подробнее на вторичной профилактике ИИ и оптимизации

сопутствующей терапии. Поскольку именно сопутствующая патология часто является ключевым фактором развития повторных ИИ, то правильная терапевтическая стратегия может существенно повлиять на прогноз у пациента.

## Артериальная гипертензия

Контроль артериального давления (АД) считается одной из важнейших составляющих вторичной профилактики инсульта. Артериальная гипертензия присутствует у 70% больных, перенесших ИИ. Начинать антигипертензивную терапию, если она не была назначена раньше, рекомендуется у всех пациентов, перенесших инсульт или ТИА, с уровнем АД > 140/90 мм рт. ст., однако следует помнить, что польза от антигипертензивных препаратов у больных с уровнем АД < 140/90 мм рт. ст. не доказана.

Пересмотрены целевые значения АД, к которым следует стремиться у пациентов, перенесших инсульт: < 140/90 мм рт. ст. Следует учесть, что эти рекомендации даются с указанием на необходимость индивидуального подхода к снижению АД с учетом исходного уровня, так как при резком антигипертензивном эффекте существует опасность гипоперфузии мозга.

Оптимальная схема, включающая конкретных представителей класса антигипертензивной терапии, для постинсультных больных не установлена, так как практически не проводилось сравнительных исследований. Главным моментом применения антигипертен-

Таблица 1

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA <sub>1c</sub>			
Осложнения	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

*Примечание. ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни.*

живной терапии остается эффективным контроль АД и достижение оптимальных значений, определяемых индивидуально для каждого пациента, перенесшего инсульт (т. е. баланс между возможностью развития гипоперфузии и контролем АД).

### Гиполипидемическая терапия

Лечение дислипидемии и атеросклероза у пациентов, перенесших ИИ, проводится, согласно современным требованиям, с применением статинов и/или блокаторов всасывания холестерина, в комплексе с коррекцией режима питания и образа жизни. Целевой уровень для пациентов, перенесших ИИ: ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (менее ~ 70 мг/дл) или, если не возможно достижение данного значения, снижение уровня ХС ЛПНП на ≥ 50% от исходного [12].

### Сахарный диабет 2-го типа

Сахарный диабет (СД) приобрел в последние десятилетия эпидемический характер распространения в популяции: к 2025 г., по данным экспертов ВОЗ, в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 380 млн человек, из которых более 90% приходится на СД 2-го типа [13].

СД — наиболее важный фактор риска развития ИИ и ТИА. Относительный риск развития инсульта выше у лиц с СД 2-го типа в 1,8–6 раз по сравнению с лицами без СД [14]. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ИИ был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния — в 1,1 раза и от внутримозгового кровоизлияния — в 1,5 раза [15]. СД является фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения независимо от наличия других факторов риска (АГ и повышение уровня холестерина). У большинства (72–75%) больных СД отмечается нетромботический характер инсульта, что превышает стандартные показатели среди населения в целом. Также отмечено, что у пациен-

тов с СД хуже протекает процесс восстановления после инсульта. Рассматривая связь сахарного диабета с увеличением частоты возникновения постинсультной деменции, исследователи подчеркивают, что причиной этого может быть характерное для СД поражение церебральных сосудов, что ухудшает восстановление после инсульта, а также обусловленный гипергликемией тканевой ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу [16]. Учитывая такой характер взаимосвязи ИИ и СД, современные международные рекомендации советуют у всех пациентов, перенесших ИИ, определять уровень гликемии натощак, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) или проводить тест на толерантность к глюкозе [9].

Современная диабетология располагает данными нескольких больших клинических исследований, где было установлено, что строгий контроль гликемии с достижением целевых уровней HbA<sub>1c</sub> < 6% или < 6,5% обеспечивает некоторые преимущества в профилактике нефатального инфаркта миокарда по сравнению с предлагавшимися ранее целевыми значениями HbA<sub>1c</sub> < 7–8%. Однако это не приводило к снижению общей смертности и частоты инсультов. Более того, интенсивная сахароснижающая терапия у больных СД удваивала риск гипогликемических осложнений и комы [13]. Поэтому современные международные и отечественные рекомендации, в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с СД, предписывают придерживаться таких целевых значений HbA<sub>1c</sub>, которые не ухудшают прогноз у пациента. Т. е., другими словами, к уровню HbA<sub>1c</sub> < 6% можно стремиться преимущественно у молодых лиц с небольшим стажем СД без признаков ишемической болезни сердца (ИБС) при условии хорошей переносимости интенсивной сахароснижающей терапии и минимизации риска развития гипогликемии. Подробные рекомендации российских экспертов по достижению целевых значений HbA<sub>1c</sub> представлены в табл. 1 [9].

Терапия пациентов с СД после инсульта также остается не вполне изученным

Таблица 2

Шкала оценки риска тромбоземболических осложнений CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc* у больных с ФП	
ФР	Баллы
Сердечная недостаточность/ систолическая дисфункция левого желудочка	1
АГ	1
Возраст ≥ 75 лет	2
СД	1
Инсульт/ТИА/системная тромбоэмболия	2
Заболевания сосудов	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9

*Примечание. \* Риск рассчитывается на основании суммы баллов.*

аспектом как в плане безопасности развития гипогликемических осложнений, так и профилактики повторных цереброваскулярных событий. На сегодняшний день лишь два препарата среди большого спектра всей сахароснижающей терапии показали свою защитную роль в снижении риска повторных инсультов — это эмпаглифлозин и пиоглитазон, который был включен в европейские рекомендации по ведению пациентов с СД после перенесенного ИИ с 2008 г. [7].

### Фибрилляция предсердий

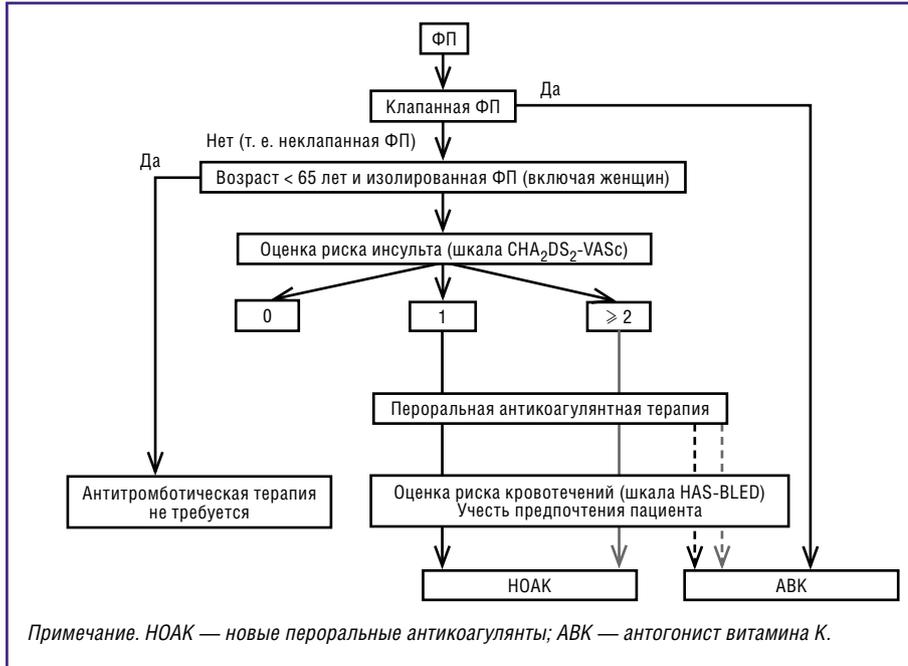
Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [17]. Частота встречаемости ее в общей популяции составляет 1–2%, а у людей старше 70 лет примерно в 5–10% случаев и повышает риск развития ИИ в 3–4 раза [17]. При ФП происходит замедление тока крови и образование тромбов, преимущественно в ушке левого предсердия, что способно вызвать эмболию сосудов головного мозга (кардиоэмболический инсульт) и других органов.

Между многими факторами риска развития ИИ существует взаимовлияние, что приводит к значительному повышению вероятности развития ИИ при их комбинации. У пациентов с неклапанной ФП риск развития ИИ возрастает с увеличением возраста, при наличии сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, СД, тромба в левом предсердии, перенесенных ИИ или транзиторной ишемической атаки либо тромбоэмболии других органов [17]. В последние годы для оценки риска инсульта при ФП наиболее широко используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, которая включает несколько основ-

Таблица 3

**Профилактика тромбозмобилических осложнений у больных с клапанной ФП**

Категория риска	Баллы по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Рекомендованная анти тромботическая терапия
Один «крупный» ФР или два и более клинически значимых «некрупных» ФР	≥ 2	Антагонист витамина К или новый пероральный антикоагулянт
Один клинически значимый «некрупный» ФР	1	Антагонист витамина К или новый пероральный антикоагулянт (предпочтительно) либо Аспирин 75–325 мг/сут
Нет ФР	0	Аспирин 75–325 мг в сутки или отсутствие анти тромботической терапии (предпочтительно)



Примечание. НОАК — новые пероральные антикоагулянты; АВК — антагонист витамина К.

**Рис. Алгоритм анти тромботической терапии при ФП**

ных независимых ФР инсульта (табл. 2). Аббревиатура CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc происходит от первых букв англоязычных названий факторов риска инсульта; чем выше балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, тем выше риск инсульта. На основании результатов последних исследований Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) даны рекомендации по профилактике инсульта и других тромбозмобилических осложнений у больных с ФП с использованием шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 3) [18]. Как видно из данных, представленных в табл. 3, в качестве лечения пациентам, имеющим ≥ 2 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, рекомендуются только пероральные антикоагулянты, при одном балле также предпочтительнее пероральные антикоагулянты. Если у пациента по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 баллов, то следует отказаться от анти тромботической терапии или использовать аспирин (что менее предпочтительно). Предложенный ESC

алгоритм назначения анти тромботических средств пациентам с ФП представлен на рис. В нашей стране у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, многие врачи предпочтут антагонисту витамина К (АВК) — варфарину — новые пероральные антикоагулянты (НОАК) вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением широкого применения НОАК может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании АВК — варфарина [19]. Преимущество НОАК над АВК существенно также в тех регионах, где плохо налажен лабораторный контроль МНО при лечении АВК. Дабигатрана этексилат — наиболее широко применяемый из всех НОАК в условиях реальной клинической практики.

В пострегистрационных исследованиях, национальных и международных регистрах приняло участие более 250 000 человек [20–23]. По результатам этих наблюдений стало ясно, что профиль эффективности и безопасности дабигатрана этексилата полностью соответствует данным, полученным в условиях исследования RE-LY, а по снижению риска ИИ, внутричерепных кровотечений, общей смертности — даже превосходит его [24]. Дабигатрана этексилат (Прадакса) — единственный на сегодняшний день обладает доказанным преимуществом перед варфарином и другими НОАК в снижении риска ИИ при ФП, снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и может быть препаратом выбора у больных с факторами риска (2 и более баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) или уже перенесенным инсультом [22–24].

Для оценки риска возможного кровотечения при назначении антикоагулянтов применяется шкала оценки риска кровотечения у пациентов с ФП HAS-BLED: превышение суммы баллов по этой шкале 3 и более будет свидетельствовать о повышенном риске кровотечений при назначении антикоагулянтов. Вместе с тем оценка риска кровотечений по шкале не должна служить основанием для отказа врача от назначения антикоагулянтов. Шкала позволит предусмотреть развитие осложненной антикоагулянтной терапии и скорректировать дозировку препаратов. Таким образом, пациентам с неклапанной ФП, пароксизмальной или постоянной формой, для профилактики повторного инсульта показана терапия АВК или НОАК. Выбор анти тромботического средства должен быть индивидуальным, основанным на ФР, стоимости, переносимости, предпочтении пациента, взаимодействии с другими препаратами и другими клиническими характеристиками, в том числе функцией почек и терапевтическим диапазоном МНО, если пациент принимает АВК [18, 25].

**Рекомендации по применению анти тромботической терапии**

Анти тромботическая терапия (АТ) является ключевым звеном в лечении больных, перенесших ТИА или ИИ. Таким образом, всем пациентам после ИИ или ТИА, которым не показаны антикоагулянты, или тем, кто категорически отказывается их принимать, необходимо назначать АТ [3, 9]. Четыре анти тромботических препарата (АТП): Аспирин (АСК), комбинация «Аспирин + дипиридамола медленного высвобождения» (АСПД),

дения», клопидогрел и тиклопидин одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для профилактики сосудистых событий у больных с ИИ или ТИА. В среднем АТП снижают относительный риск ИИ, острого инфаркта миокарда и смертность на 22%. Анализ более 19 000 больных, перенесших ИИ или ТИА, показал, что АТ способна предотвратить рецидив у 36 из 1000 больных, получавших данную терапию на протяжении двух лет [7]. К настоящему времени не разработано дифференцированной тактики назначения АТ в зависимости от клинического варианта ИИ (лакунарный, атеротромботический и др.), поэтому важен индивидуальный подход к выбору препарата исходя из знаний его особенностей, клинической картины заболевания, приверженности больного к лечению. При назначении АТ следует учитывать коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний, степень риска осложнений, переносимость препарата, предпочтения больного, экономические факторы [3, 7, 9].

Рекомендации Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)), обновленные в 2014 г., впервые вводят различия в тактике АТ в подостром периоде ИИ или в течение 30 дней после ТИА в зависимости от степени стеноза крупных внутричерепных артерий. Для больных с выраженными стенозами (70–99%) это двойная АТ (АСК + клопидогрел). Пациентам с умеренным стенозированием внутричерепных артерий (50–69%) может быть назначен клопидогрел в качестве монотерапии или комбинация АТП или цилостазол [9]. Российские рекомендации поддерживают АСК как основу АТ у пациентов после ИИ или ТИА. Рациональная комбинация двух АТП (за исключением дипиридамола медленного высвобождения (МВ) в сочетании с АСК) имеет определенные преимущества при нестабильных проявлениях атеротромбоза, то есть у пациентов с высокой вероятностью повторных атеротромботических осложнений, превышающей риск кровотечений. Сочетание клопидогрела с АСК предпочтительно у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), ИМ или недавним коронарным либо каротидным стентированием. Для пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА использование АТП предпочтительнее, чем пероральных

антикоагулянтов, и рекомендуется для снижения риска повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Тактика ведения больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, вероятно ассоциированный с атеротромбозом, обобщена в российских рекомендациях: АСК 75–150 мг/день, комбинация АСК 25 мг с дипиридамолом МВ 200 мг дважды в день или клопидогрел 75 мг/день — приемлемы для первоначальной терапии. Терапия клопидогрелом или дипиридамолом МВ плюс АСК может быть предпочтительнее монотерапии АСК. При непереносимости АСК всегда рекомендуется клопидогрел [3].

Выбор препарата должен быть осуществлен индивидуально с учетом сопутствующих ФР, цены, переносимости и других клинических характеристик. Добавление АСК к клопидогрелу увеличивает риск геморрагических осложнений и в обычной практике для вторичной профилактики инсульта не рекомендуется. Для пациентов, перенесших повторный инсульт на фоне приема АСК, нет доказательств пользы от увеличения дозировки АСК, или замены на другой антиагрегант, либо комбинации двух средств. Другие варианты комбинированной АТ находятся в стадии изучения [3, 9].

В профилактике кардиоэмболического ИИ ведущее место занимает антикоагулянтная терапия. АВК и НОАК при назначении адекватных доз эффективно предупреждают повторные эпизоды кардиоцеребральной эмболии у больных с ФП. Однако в отдельных случаях, когда прием антикоагулянтов невозможен, альтернативой может выступать АТ. АСК снижает риск ИИ на 21% по сравнению с плацебо. Согласно исследованию SPAF 1, наиболее безопасными и эффективными считаются дозы Аспирина 75–100 мг/сут. В исследовании ACTIVE A в течение 3,6 года сравнивали эффективность АСК и АСК + клопидогрел у 7550 больных ФП. Двойная антитромботическая терапия оказалась эффективнее монотерапии (3,3% и 2,4% в год,  $p < 0,001$ ). В то же время было отмечено некоторое увеличение числа больных с кровотечениями, составивших 2,2% в группе двойной АТ по сравнению с 1,3% на монотерапии. Кумулятивный анализ «риск/польза» показал, что различия между группами не достоверны ( $p = 0,54$ ). Исходя из этого сделано заключение, что добавление клопидогрела дает небольшой, но положительный эффект [3, 9]. Если в стратегиях первичной профилактики ИИ или ТИА АСК остается золотым стандартом, то вторичная профилактика

требует более агрессивной АТ, и это ведущая тенденция последних лет. Так, для современных рекомендаций характерно более частое применение комбинированной АТ, более широко предлагается применение клопидогрела. В Британских рекомендациях, опубликованных в 2012 г., по ведению больных с ИИ клопидогрелу отдается предпочтение в наиболее распространенных клинических ситуациях:

- Больным с ИИ или ТИА с синусовым ритмом клопидогрел должен стать стандартной антитромботической терапией.
- Клопидогрел должен применяться в дозе 75 мг/сут.
- Больным с непереносимостью к клопидогрелу предлагается замена на Аспирин 75 мг/сут в комбинации с дипиридамолом медленного освобождения 200 мг/2 раза в день.
- Если клопидогрел и дипиридамолом противопоказаны или к ним существует невосприимчивость, предлагается Аспирин 75 мг/сут.
- Если клопидогрел и Аспирин противопоказаны или к ним существует невосприимчивость, предлагается дипиридамолом медленного освобождения 200 мг/2 раза в день.
- Комбинация Аспирина с клопидогрелом не рекомендуется для длительной профилактики после ИИ/ТИА и имеет другие показания, такие как ОКС или процедура коронарного стентирования.

Такие преимущества связываются с высокой эффективностью препарата и меньшей частотой случаев самовольного прекращения его приема по сравнению с другими АТ [10]. Британский Национальный институт качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) рекомендует назначение дженериков клопидогрела для уменьшения стоимости лечения при сохранении его эффективности. Всемирная организация здравоохранения выдвинула тезис о том, что ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение. С целью снижения стоимости фармакотерапии рекомендуется проведение в медицинской практике политики замены оригинальных препаратов на дженерики. Для обеспечения надлежащей безопасности дженериков FDA ввело специальные требования к их качеству. Препараты категории А — это лекарства, эффективность которых сходна с оригинальными, с доказанной биоэквивалентностью, таким образом, дженерик должен быть фармацевтически идентичен оригиналу, с терапевтической эквивалентностью по результатам проведенных клинических исследований.

Фармацевтически эквивалентные лекарственные препараты содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного способа введения и идентичны по силе действия или концентрации активных веществ. Препарат, относящийся к категории А, производится на заводе, соответствующем правилам GMP, то есть требованиям ВОЗ к производству, регламентирующим жесткие стандарты в отношении помещений, оборудования, сырья, персонала, методов контроля и многого другого, соблюдение которых предполагает в конечном итоге высокое качество продукции. В 2016 г. вышел новый клопидогрел Клапитакс. Клапитакс фармацевтически эквивалентен оригиналу, биоэквивалентен, производится на заводе, сертифицированном ВОЗ по стандарту GMP, и при этом стоимость месяца лечения Клапитаксом в 4–5 раз доступнее, чем у оригинала. Клапитакс с широким выбором дозировок, помимо традиционных 75 мг клопидогрела выпускается в дозе 150 мг (для пациентов с высоким риском тромбоза) и 300 мг (нагрузочная доза, используемая в стационарах). В России на сегодняшний день насчитывается более 20 дженериков клопидогрела. Сравнение инструкций по применению дженерических препаратов показало, что таблетки Клапитакса в сравнении с другими дженериками наиболее эквивалентны оригиналу по составу вспомогательных веществ. Клапитакс имеет такой же срок годности, как у оригинала: 3 года, а не 2 года, как у некоторых других дженериков. Доступная стоимость и качество позволяют широко применять его как в кардиологии, так и в неврологии.

### Постинсультные когнитивные нарушения

В первые месяцы после инсульта у большинства пациентов диагностируются когнитивные нарушения (КН). По данным различных исследований, постинсультные КН различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем — примерно у половины пациентов, включая пациентов с ТИА [26]. При этом распространенность самого тяжелого вида КН — постинсультной деменции составляет от 7% до 40% в зависимости от возраста пациента и тяжести перенесенного инсульта [26, 27]. Большинство исследований показывают, что наиболее высокий риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта [27]. Основные факторы риска постинсультных КН — пожилой возраст, повторный инсульт, низкий уро-

вень образования, выраженный лейкоареоз и/или атрофия гиппокампа по данным магнитно-резонансной томографии, левополушарная локализация инсульта. Важным предиктором постинсультной деменции являются КН, развивающиеся до инсульта, что нередко выявляется ретроспективно при направленном расспросе родственников. Данный факт свидетельствует о том, что инсульт не единственная причина КН, но часто декомпрессирует или выявляет клинически уже существовавшие нарушения [28, 29]. Можно выделить три клинко-патогенетических варианта постинсультных КН: последствие инфаркта «стратегической» для когнитивных функций локализации, сосудистые постинсультные КН, связанные с повторными инфарктами и/или лейкоареозом, и смешанные (сосудистодегенеративные) КН, обусловленные декомпенсацией уже существовавшего до инсульта дегенеративного процесса [29]. Вместе с тем когнитивный дефект после инсульта имеет несомненную тенденцию к восстановлению. Подходы к ведению постинсультных КН те же, что и при КН в целом, наиболее часто используются ноотропные и вазоактивные препараты [29, 30]. Перспективно изучение профилактического эффекта нейропротективных средств в отношении развития постинсультных КН и деменции в восстановительном периоде инсульта [30]. Активно ведется поиск новых лекарственных средств, способных повлиять на течение и исход сосудистых заболеваний головного мозга. В последние годы была детально изучена роль серотонина в развитии и поддержании вазоконстрикции сосудов головного мозга и последующем снижении мозгового кровотока. Было показано, что мозговые артерии более восприимчивы к серотонину, чем периферические сосуды [31]. Другие факторы, связанные с повышенной чувствительностью к серотонину, — атеросклероз, при котором церебральные артерии более подвержены действию серотонина, и гипертензия, когда возрастает плотность расположения рецепторов 5-НТ2 [32]. Нафтидрофурил (Дузофарм) — недавно появившийся в России препарат, являющийся представителем нового класса — селективных антагонистов серотониновых рецепторов типа 5-НТ2. Фармакологические свойства нафтидрофурила, синтезированного более 40 лет, были хорошо изучены, и доказана высокая эффективность при терапии периферических сосудистых расстройств [32]. Он включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике

и лечению заболеваний периферических артерий как единственный вазоактивный препарат с уровнем доказательности А, в Национальный формуляр Великобритании в качестве единственного и безальтернативного препарата для консервативной терапии перемежающейся хромоты [33]. Рецепторы 5-НТ2 расположены в клетках гладкой мускулатуры сосудов и в тромбоцитах крови. При взаимодействии с рецепторами 5-НТ2 серотонин вызывает вазоконстрикцию, повышение агрегации тромбоцитов и проницаемости сосудов, стимулирует пролиферацию клеток эндотелия. Селективно воздействуя на рецепторы 5-НТ2, тем самым блокируя их от воздействия серотонина, нафтидрофурил предотвращает сокращение гладкой мускулатуры артериол, тормозит агрегацию тромбоцитов, уменьшает проницаемость сосудистой стенки и повышает уровень метаболизма в поврежденной ткани мозга *in vitro*. Кроме того, при ишемических состояниях нафтидрофурил уменьшает аэробный метаболизм, что приводит к повышению выработки АТФ и обеспечивает ее сохранение. Результатом комплексного действия нафтидрофурила является улучшение микроциркуляции и обмена веществ в головном мозге [32].

В недавнем открытом проспективном сравнительном исследовании проанализированы результаты лечения 650 пациентов, перенесших ишемический инсульт [34]. Половине пациентов, перенесших ИИ, через 2–4 недели назначали нафтидрофурил (Дузофарм) в дозе 300 мг/сут, длительность курса составила 2 мес. Согласно результатам исследования применение Дузофарма повышало эффективность реабилитации больных, перенесших инсульт (статистически достоверно по сравнению с пациентами контрольной группы увеличились степень восстановления неврологических функций и уровень бытовой адаптации), кроме того, прием Дузофарма сопровождался достоверным улучшением эмоционального состояния. В 2011 г. был опубликован Кохрановский обзор, посвященный эффективности и безопасности нафтидрофурила при деменции [35]. Из 28 релевантных публикаций для тщательного итогового анализа были отобраны 9, которые отражали результаты терапии 847 пациентов в 9 качественно проведенных рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (6 из них выполнены в одном центре, 1 — в 2 центрах и 2 исследования были мультицентровыми). Доза нафтидрофурила составляла от 300 до 600 мг/сут, а про-

**НОВЫЙ КЛАСС  
АНТИИШЕМИЧЕСКИХ  
ПРЕПАРАТОВ:**

**БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ  
СЕРТОНИНА ТИПА 5HT2**

# Дузофарм

нафтидрофурил

**Восстанавливает кровоток  
в зонах ишемии**

## УСТРАНЯЕТ

- ✓ АНГИОСПАЗМ
- ✓ ПОВЫШЕННУЮ ВЯЗКОСТЬ КРОВИ

## УЛУЧШАЕТ

ОКСИГЕНАЦИЮ ЗОН ИШЕМИИ

## ОКАЗЫВАЕТ

- ✓ АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ
- ✓ НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТЫ



На правах рекламы

**Клапिताкс**  
Клопидогрел



*Чтобы жить дольше  
Защита от атеротромбоза  
любой локализации*

**УНИКАЛЬНЫЙ<sup>1</sup>**

**ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ<sup>2</sup>**

**ВЫГОДНЫЙ<sup>3</sup>**



ЕСКО ФАРМА  
142717, Московская обл.,  
Ленинский р-н, п.Развешка, квартал 1, вл. 9  
тел.: +7 495 980 95 15; WWW.ESKOPHARMA.RU

ESKOPHARMA  
*Excellence is in idea*

1. По разнообразию дозировок клопидогрела; 2. По данным исследования биоэквивалентности; 3. По стоимости месяца лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом, а также некоторыми дженериками

должительность приема — от 2 до 12 мес. Результаты подтвердили положительный эффект нафтидрофурила в отношении улучшения поведенческих и когнитивных функций, а также функциональных возможностей и коррекции нарушений настроения у пациентов с деменцией. Положительное влияние препарата на когнитивные функции выявлялось преимущественно у пациентов с сосудистой деменцией. Таким образом, в арсенале врачей появился новый вазоактивный препарат с нейропротекторной активностью и потенциально благоприятным влиянием на когнитивные функции пациента после ИИ.

### Заключение

Профилактику повторного инсульта следует начинать как можно скорее после произошедшего события и продолжать далее постоянно. Профилактика должна быть направлена на все коррилируемые факторы риска развития инсульта, без исключения. Большую роль здесь играет здоровый образ жизни, предусматривающий отказ от курения или уменьшение количества выкуриваемых сигарет, отказ от употребления наркотиков и злоупотребления алкоголем, адекватная физическая активность и снижение избыточного веса, а также коррекция питания. Терапия всех сопутствующих заболеваний должна быть скорректирована с учетом ее влияния на прогноз пациента, и, конечно, нельзя оставлять вниманием такое понятие, как качество жизни пациента после инсульта, которое неразрывно связано с когнитивным потенциалом и его восстановлением. ■

### Литература

1. Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M., Jamison D. T., Murray C. J. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data // *Lancet*. 2006; 367: 1747–1757.
2. Redon J., Olsen M. H., Cooper R. S. et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure // *Eur Heart J*. 2011; 32: 1424–1431.
3. Фонакин А. В., Гераскина Л. А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. Суслиной З. А. М.: Има-Пресс, 2014.
4. Dharmoon M. S., Tai W., Boden-Albala B. et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke // *Stroke*. 2007; 38: 1752–1758.
5. Furie K. L., Kasner S. E., Adams R. J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline // *Stroke*. 2011; 42: 227–276.
6. Goldstein L. B., Bushnell Ch. D., Adams R. J. et al.

Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2011. Vol. 42. P. 517–584.

7. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. The European Stroke Organization (ESO), 2008. 120 с. <http://www.eso-stroke.org>.
8. Jauch E. C., Saver J. L., Adams H. P. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 870–947.
9. Kernan W. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2014; 45: 2160–2236.
10. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012.
11. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Шахпаронова В. Н. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 560 с.
12. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. М., 2012. С. 50.
13. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th ed. International Diabetes Federation; 2011.
14. Bloomgarden Z. Cardiovascular disease in diabetes // *Diabetes Care*. 2008; 31: 1260–1267.
15. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. 1993, Feb; 16 (2): 434–444.
16. Шишкова В. Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом // *Consilium Medicum*. 2010; 1: 36–43.
17. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review // *Neurology*. 2007; 69 (6): 546–554.
18. Camm A. J., Lip G. Y., de Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur Heart J*. 2012; 33: 2719–2747.
19. Mani H., Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness // *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 789–798.
20. Graham et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation // *Circulation*. 2015, Jan 13; 131 (2): 157–164. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
21. Larsen et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a nationwide cohort study // *Am J Med*. 2014,

Dec; 127 (12): 1172–1178.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.07.023.

22. Villiness T. et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system // *Thromb Haemost*. 2015, Oct 8; 115 (3).
23. Seeger J. et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation // *Thromb Haemost*. 2015; 115. <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-06-0497>.
24. Connolly S. et al. Additional events in the RE-LY trial // *New England Journal of Medicine*. 2014; 371; 15: 1464–1465.
25. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
26. Pendlebury S. T., Rothwell P. M. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol*. 2009. V. 8. P. 1006–1018.
27. Левин О. С., Усольцева Н. И., Юниченко Н. А. Постинсультные когнитивные нарушения // *Трудный пациент*. 2007. № 8. С. 26–29.
28. Шишкова В. Н. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга — от легких когнитивных нарушений к деменции // *Системные гипертензии*. 2014; 11 (1): 45–51.
29. Шишкова В. Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта // *Терапевтический архив*. 2014; 11: 128–134.
30. Шишкова В. Н. Профилактика деменции у пациентов с артериальной гипертензией // *Трудный пациент*. 2014; 14 (4): 26–32.
31. Шишкова В. Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза // *Терапевтический архив*. 2014; 8: 113–118.
32. Белова А. Н., Шакурова Д. Н., Газзова Е. В. Нафтидрофурил в терапии цереброваскулярных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (4): 110–115.
33. European Stroke Organisation, Tendera M., Aboyans V., Bartelink M. L. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2011, Nov; 32 (22): 2851–2906. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr211. Epub 2011 Aug 26.
34. Ковальчук В., Токарева Е. Медикаментозная реабилитация как возможность улучшения функционального состояния пациентов после инсульта // *Врач*. 2015; (9): 52–55.
35. Lu D., Song H., Hao Z. et al. Naftidrofuryl for dementia (Review) // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, Dec 7; (12): CD002955. DOI: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.

# Существуют ли различия между нестероидными противовоспалительными препаратами? В центре внимания нимесулид

О. В. Котова, кандидат медицинских наук

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

*Резюме.* В данной работе представлены различия нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения заболеваний, сопровождающихся острой болью.

*Ключевые слова:* боль, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид.

*Abstract.* This paper describes different non-steroid anti-inflammatory preparations used for treatment of diseases accompanied with acute pain.

*Keywords:* pain, treatment, non-steroid anti-inflammatory preparations, nimesulide.

Распространенность заболеваний, сопровождающихся острой болью и требующих применения обезболивающих препаратов, в современном мире постоянно растет. К ним относятся, в частности, ревматические болезни, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата, головная боль. Примерно 40% визитов к врачу общей практики обусловлены слабой и умеренной острой болью, а более 70% посещений отделений неотложной помощи происходит из-за наличия у пациента интенсивной острой боли [1]. В структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (БКМС) занимают 3-е место после болезней системы кровообращения и органов дыхания [2]. Агентство National Health Interview Survey демонстрирует следующие данные: в 2011 г. 28,4% взрослых американцев сообщали о боли в нижней части спины (БНС) в течение предыдущих опросу 3 месяцев [3].

Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при острой боли не подвергается сомнению. НПВП обладают про-

тивовоспалительной, обезболивающей и жаропонижающей активностью. Входящие в состав НПВП вещества относятся к различным химическим классам, поэтому обладают разными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

Обзор клинической эффективности НПВП показывает, что различные препараты данной группы обладают примерно схожей терапевтической активностью. В данной работе будут представлены различия НПВП и особое внимание будет уделено представителю НПВП нимесулиду.

## Фармакологические свойства НПВП

### Ингибирование синтеза простагландинов

В начале 70-х годов Vane высказал предположение, что в основе противовоспалительного действия Аспирина и аналогичных ему препаратов лежит способность ингибировать биосинтез простагландинов, путем ингибирования ответственного за их синтез фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Лишь 20 лет спустя эта гипотеза получила свое подтверждение, и стало известно, что за синтез простагландинов отвечают две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), а НПВП можно разделять с учетом селективности в отношении разных изоформ ЦОГ.

ЦОГ-1 отвечает в основном за синтез простагландинов, участвующих в процессах гомеостаза в жизненно важных органах. Именно с ингибированием ЦОГ-1 связывают хорошо известные желудочно-кишечные побочные эффекты традиционных неселективных НПВП.

Ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает противовоспалительный эффект НПВП, так как она участвует в синтезе воспалительных простагландинов.

Неселективные НПВП ингибируют обратимо или необратимо как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Большинство токсических эффектов этих препаратов связано с их способностью блокировать синтез физиологических простагландинов, необходимых для обеспечения гомеостаза в почках, желудке и тромбоцитах за счет ингибирования ЦОГ-1.

Появление на рынке в конце 90-х годов селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) давало клиницистам надежду на то, что эта группа НПВП обеспечит высокую фармакологическую эффективность при более низком уровне желудочно-кишечных осложнений. Однако ожидания были оправданы не в полной мере, в частности, получены доказательства того, что применение коксибов сопровождается увеличением частоты тромбоэмболических осложнений, что привело к выводу с рынка во всем мире таких препаратов, как рофекоксиб и валде-

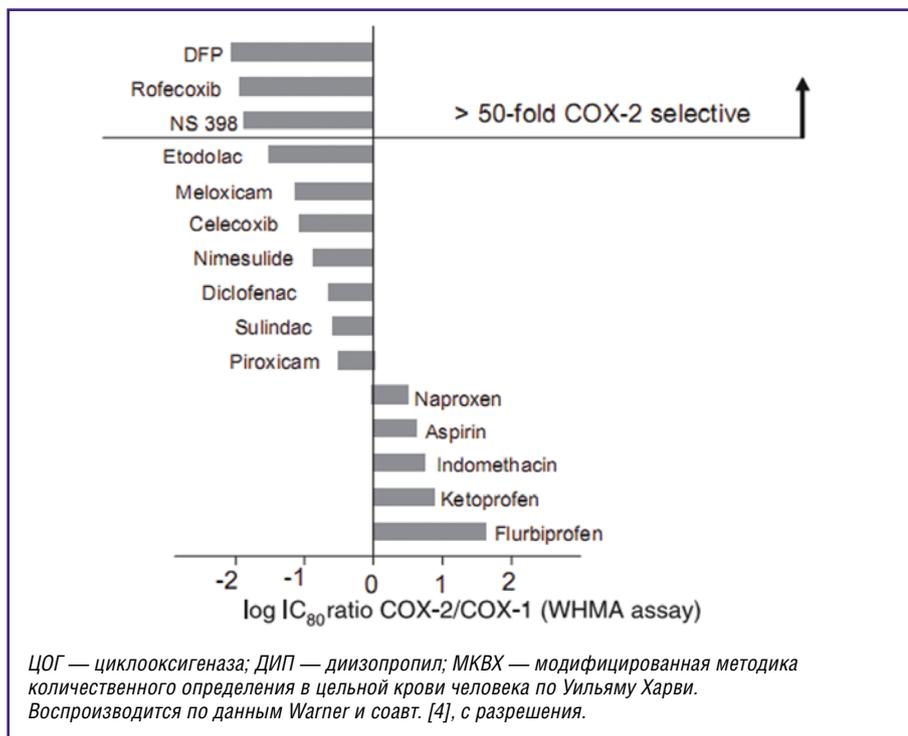


Рис. 1. Селективность нестероидных противовоспалительных препаратов в отношении циклооксигеназы-1 и 2

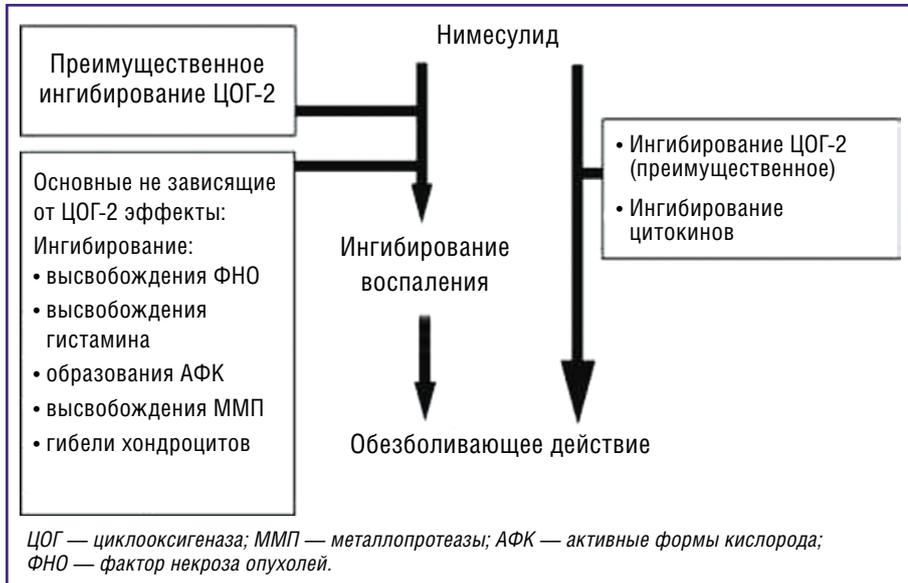


Рис. 2. Многофакторный механизм действия нимесулида

коксиб. Кроме того, применение валдекоксиба связывают с частым развитием нежелательных кожных реакций. Кардиотоксичность коксибов объясняют блокированием синтеза простагландинов, опосредованного ЦОГ-2, что нивелирует их защитные эффекты в отношении тромбогенеза, гипертензии и атерогенеза *in vivo*.

НПВП классифицируют по степени селективности в отношении изоформ ЦОГ (рис. 1). Селективность в отношении ЦОГ определяет-

ся химической структурой НПВП. Аминокислотная структура ЦОГ-1 и ЦОГ-2 является достаточно стабильной, однако рентгеновские кристаллографические исследования ЦОГ показали, что активная область связывания с НПВП у ЦОГ-2 позволяет связываться с большим количеством субстратов, чем центр связывания у ЦОГ-1. Этот активный канал является гидрофобным, у ЦОГ-2 возможно открытие бокового гидрофильного кармана, который у ЦОГ-1 закрыт изолейцином.

Так, флурбипрофен, который относят к неселективным НПВП, взаимодействует с ЦОГ-1 посредством связывания фенильной группы с гидрофобным каналом и карбоксильной группы с аргинином в 120-м положении. Взаимодействие флурбипрофена с ЦОГ-2 сходно с вышеописанным, однако, связываясь с аргинином в 120-м положении, карбоксильная группа блокирует активный центр ЦОГ-2, не позволяя ему взаимодействовать с субстратом. Напротив, селективные ингибиторы ЦОГ-2 не могут войти в активный канал ЦОГ-1 и не имеют карбоксильной группы для связывания с аргинином в 120-м положении.

Нимесулид — единственный представитель класса сульфонанилидов, преимущественно ингибирующим ЦОГ-2. Активность нимесулида в отношении ЦОГ-2 в 5–50 раз превосходит активность в отношении ЦОГ-1. В исследованиях *in vivo* использование нимесулида в терапевтической дозе (100 мг 2 раза в сутки) продемонстрировало значительное снижение концентрации простагландина E2 в плазме крови. Нимесулид не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов, что было доказано при оценке индуцированной активности ЦОГ-1, и не влияет на образование в желудке простагландина E2 и простагландина I2, а также ЦОГ-1 зависимых эффектов.

**Фармакокинетический профиль**

На основании периода полувыведения НПВП могут быть разделены на две большие группы: с коротким периодом полувыведения (менее 6 часов) и с длительным периодом полувыведения (более 10 часов). Группа НПВП с коротким периодом полувыведения включает Аспирин, диклофенак, ибупрофен, флурбипрофен, индометацин, лумиракоксиб\* и нимесулид. Группа препаратов с длительным периодом полувыведения включает целекоксиб, напроксен, сулиндак, рофекоксиб, оксапрозин\*, пироксикам. Достижение равновесной концентрации препарата в плазме крови происходит после его применения в течение периода, превосходящего период полувыведения в 3–5 раз, поэтому достижение пиковой концентрации в плазме крови и максимального клинического эффекта НПВП с коротким периодом полувыведения происходит быстрее, чем препаратов с длительным периодом полувыведения.

\* Препарат в РФ не зарегистрирован.

**Нимесулид:  
фармакологический профиль**

Нимесулид оказывает быстрое обезболивающее действие, что подтверждают следующие исследования. Применение нимесулида у пациентов с острым артритом характеризуется быстрым началом действия и ранним ингибированием образования простагландина E2 (маркера активности ЦОГ-2). В клинических исследованиях у пациентов с остеоартритом коленных суставов были получены доказательства быстрого начала действия нимесулида. У данной категории больных нимесулид вызывал достоверно более значимое облегчение боли, связанной с ходьбой, и эффект наступал быстрее, чем при применении целекоксиба и рофекоксиба. Начало обезболивающего действия нимесулида фиксировалось уже через 15 минут после приема. Согласно недавним исследованиям, эффективные концентрации нимесулида в плазме крови и синовиальной жидкости обнаруживаются уже через 30 минут после его приема.

НПВП могут обладать противовоспалительными свойствами, которые не зависят от ЦОГ. Было показано, что нимесулид, помимо периферического ингибирующего воздействия на ЦОГ, может ингибировать высвобождение фактора некроза опухолей (ФНО), гистамина, образования активных форм кислорода (АФК), высвобождения матриксных металлопротеаз (ММП) и гибели хондроцитов (рис. 2).

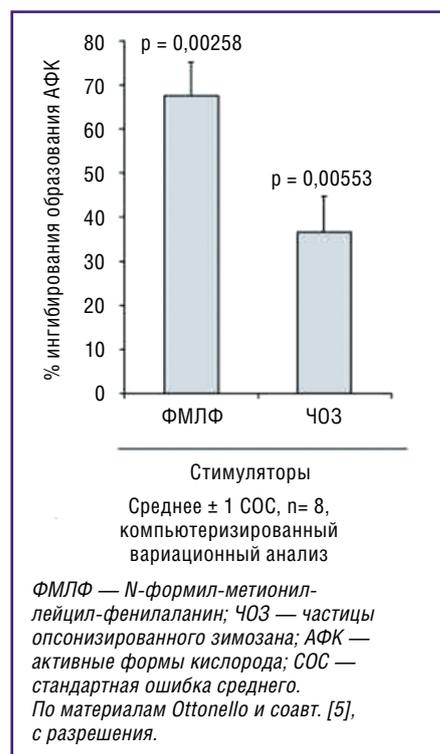
**Влияние нимесулида на медиаторы воспаления**

ФНО-α играет ведущую роль в воспалительном процессе, что делает его идеальной целью при терапии ревматоидного артрита. В исследованиях на крысах, которым вводили липополисахариды для увеличения уровня ФНО-α, нимесулид эффективно ингибировал его высвобождение.

Выработка фагоцитами супероксида и высвобождение лактоферрина из нейтрофилов были исследованы у восьми добровольцев до и после приема нимесулида внутрь. В качестве активирующих стимулов были использованы фактор хемотаксиса N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин и частицы опсонизированного зимозана. Нимесулид значимо ингибировал образование АФК N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином и активированными за счет воздействия опсонизированных частиц зимозана фагоцитами (ингибирование до 67,6% и 36,8% соответствен-

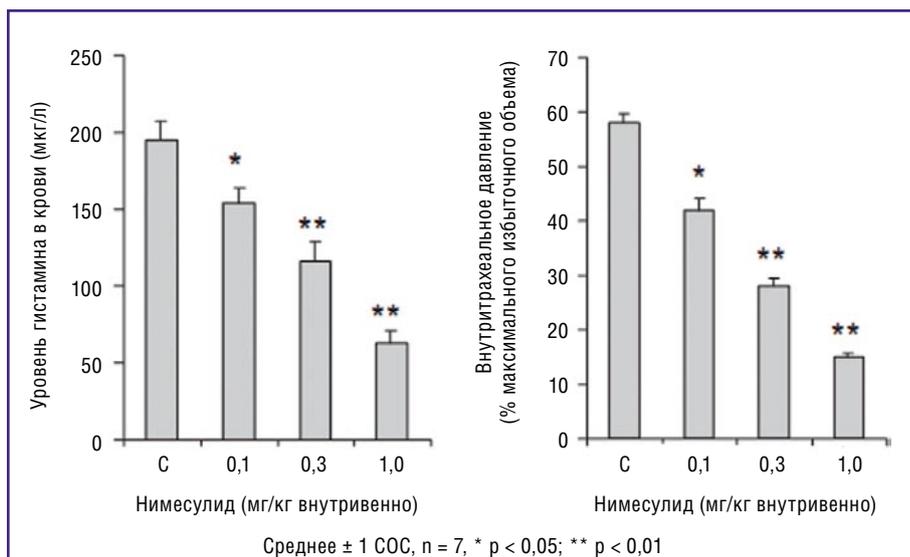
но) (рис. 3). Он не оказывал влияния на высвобождение лактоферрина нейтрофилами, что позволило авторам предположить, что нимесулид не оказывает влияния на механизмы, происходящие при экзоцитозе специфичных гранул.

В ходе воспалительной реакции для предупреждения повреждения тканей требуется поддержание баланса между протеиназами (преимущественно эластазами, выделяемыми мигрировавшими в очаг нейтрофилами) и антипротеазами (в основном эластаз-специфическим альфа-1-ингибитором протеиназ; А1Р1). Нейтрофильные клетки способны инактивировать А1Р1 с помощью серии окислительных реакций с участием хлорноватистой кислоты, что позволяет эластазе свободно разрушать соединительную ткань. Возможным способом регулирования активности нейтрофильной эластазы является фармакологическая защита А1Р1 от окислительной инактивации под действием хлорноватистой кислоты нейтрофилов. В доклинических исследованиях было показано, что нимесулид предотвращал инактивацию А1Р1 под действием выделяемой нейтрофилами хлорноватистой кислоты, что позволяет осуществлять опосредованный А1Р1 контроль гистотоксической функции эластазы. Полученные данные позволяют предполагать, что защитное влияние нимесулида на А1Р1 может иметь значение в реализации его противовоспалительного действия.



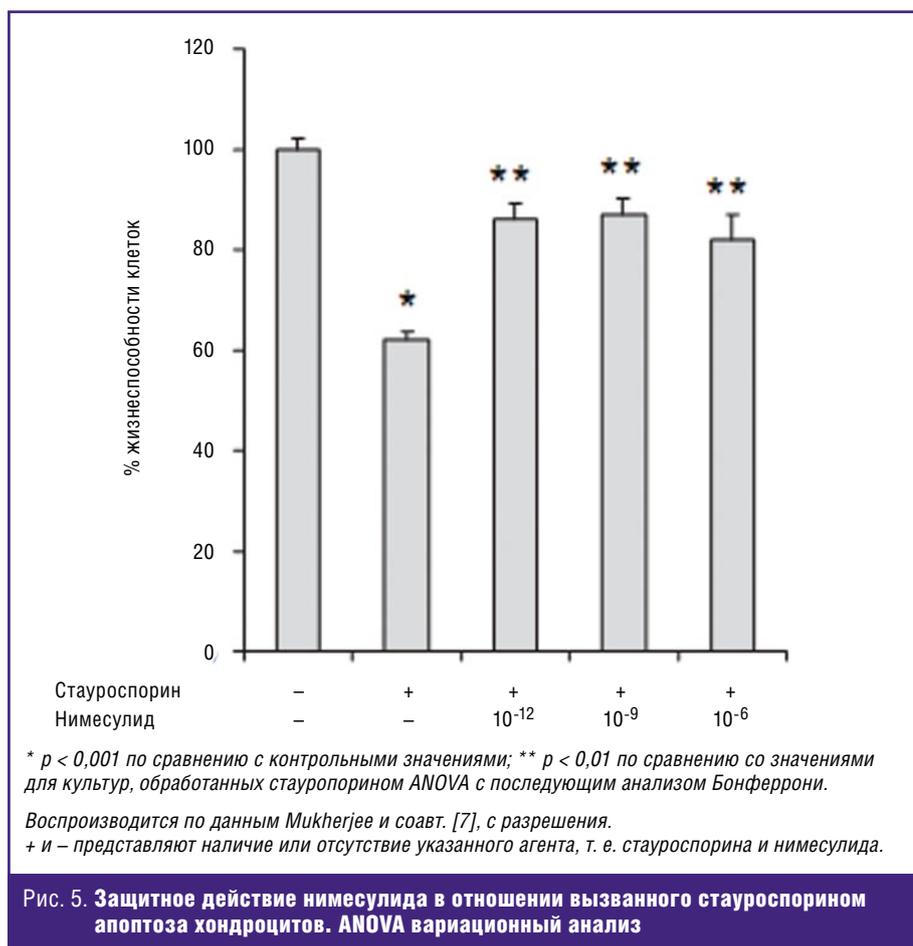
**Рис. 3. Влияние нимесулида на образование активных форм кислорода фагоцитами у здоровых добровольцев**

В другом исследовании морским свинкам предварительно вводили нимесулид или индометацин, после чего ацетальдегидом провоцировали выброс гистамина и бронхоспазм (рис. 4). В контрольной группе, получавшей только ацетальдегид, концентрация гистамина в крови была равна 195 ± 12 мг/л, в группе, получавшей нимесулид, при исполь-



СОС — стандартная ошибка среднего. По материалам Rossoni и соавт. [6], с разрешения.

**Рис. 4. Влияние нимесулида на высвобождение гистамина и бронхоспазм у морских свинок**



зовании дозы 0,1 мг/кг она была равна  $154 \pm 10$  мг/л ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой), дозы 0,3 мг/кг —  $116 \pm 13$  мг/л ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой),  $63 \pm 8$  мг/л при использовании дозы 1 мг/кг ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой) и  $222 \pm 16$  мг/л у животных, получавших индометацин в дозе 1 мг/кг. Такое дозозависимое снижение концентрации циркулирующего в крови гистамина сопровождалось дозозависимым защитным действием в отношении индуцированного ацетальдегидом бронхоспазма. Среднее сужение бронхов (измеряемое путем определения внутритрахеального давления, выраженного в процентах от максимального избыточного объема) в контрольной группе было равно 58%, в группе нимесулида для дозы 0,1 мг/кг его величина составляла 42% ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой), 28% для дозы 0,3 мг/кг ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой), 15% для дозы 1 мг/кг ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой) и 62% для животных, получавших индометацин в дозе 1 мг/кг. В то время как индометацин не вызывал уменьшения концентрации гистамина и не предупреждал развития

бронхоспазма, нимесулид оказывал дозозависимое бронхопротекторное действие и обеспечивал уменьшение уровня гистамина в крови.

Данное исследование демонстрирует наличие дозозависимого блокирования нимесулидом высвобождения гистамина и развития бронхоспазма, что может иметь терапевтическое значение для пациентов с воспалительным процессом в дыхательных путях и аллергическим бронхоспазмом в анамнезе.

#### **Влияние нимесулида на костную и хрящевую ткань**

При остеоартрите ММП-1, ММП-8 и ММП-13 играют ведущую роль в разрушении коллагена второго типа, фрагменты которого в дальнейшем разрушаются ММП-3.

У пациентов с остеоартритом нимесулид вызывает снижение сывороточной концентрации ММП, что было показано в открытом пилотном исследовании, в которое вошли 20 пациентов с остеоартритом коленных или тазобедренных суставов с выраженными болями. Все больные получали нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель, при этом 22 здоровых добровольца (контрольная груп-

па) лечения не получали. В сравнении с контрольной группой, терапия нимесулидом у пациентов с остеоартритом приводила к уменьшению боли и уменьшению средних сывороточных концентраций ММП-3 (от исходных 21,1 нг/мл до 14,7 нг/мл;  $p < 0,01$ ) и ММП-8 (от 14,5 нг/мл до 10,0 нг/мл;  $p < 0,05$ ). Таким образом, был сделан вывод, что нимесулид может блокировать разрушение межклеточного вещества за счет снижения концентраций ММП-8 и ММП-3.

Гиалуронан является маркером воспаления синовиальных оболочек, а С-телопептид коллагена II типа (СТХ-II) является маркером разрушения коллагена хряща, высокие концентрации этих веществ являются неблагоприятными прогностическими факторами при остеоартрите. Было показано, что у пациентов с обострением остеоартрита нимесулид в большей степени, чем ибупрофен, снижал уровень СТХ-II в моче и уровни гиалуронана, ММП-3 и ММП-13. В рандомизированном проспективном простом слепом исследовании 90 пациентов получали нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в сутки ( $n = 45$ ) или ибупрофен замедленного высвобождения по 800 мг 2 раза в сутки ( $n = 45$ ) в течение 4 недель. К моменту окончания лечения в группе нимесулида было отмечено значимое снижение средней сывороточной концентрации гиалуронана (с 59 до 42 нг/мл;  $p < 0,05$ ), в группе ибупрофена снижение было незначимым (с 62 до 52 нг/мл). Аналогично, средний уровень СТХ-II в моче был значимо снижен в группе нимесулида (с 0,42 до 0,31 мг/моль креатинина;  $p < 0,001$ ), но не в группе ибупрофена (с 0,42 до 0,38 мг/моль креатинина). Также нимесулид вызывал значимое снижение сывороточных концентраций ММП-3 (с 37 до 27 нг/мл;  $p < 0,05$ ) и ММП-13 (с 92 до 58 пг/мл;  $p < 0,001$ ), в то время как в группе ибупрофена значимого влияния на эти показатели не отмечалось. Кроме того, наблюдалась выраженная корреляция между отмеченным в группе нимесулида снижением концентраций СТХ-II со снижением концентраций гиалуронана и ММП-13.

Нимесулид может оказывать защитное действие при остеоартрозе посредством ЦОГ-независимых механизмов, например, ингибирования апоптоза хондроцитов (клеток, ответственных за восстановление хряща). Для оценки влияния различных НПВП на хондроциты клеточная линия хондроцитов была подвергнута воздействию стау-

ропорина для индуцирования апоптоза. Культуры были предварительно обработаны нимесулидом, ибупрофеном или селективным ингибитором ЦОГ-2 NS 398. Через 4 часа индуцированный стауропорином апоптоз был значительно менее выражен в хондроцитах, предварительно обработанных нимесулидом (рис. 5) или ибупрофеном, эффект носил дозозависимый характер (10–12–10–6 моль/л). Однако NS 398 не оказывал такого защитного действия. Гибель клеток, по-видимому, связана с изменением экспрессии гена BCL-2 и активацией каспазы-3.

Таким образом, многочисленные механизмы действия нимесулида, не связанные с ингибированием фермента ЦОГ-2, могут оказывать благоприятное влияние на прогрессирование болезни у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

### Заключение

Нимесулид относится к числу препаратов, оказывающих ингибирующее действие преимущественно на ЦОГ-2, но при этом он обладает и другими механизмами действия. Нимесулид влияет на активность матриксных металлопротеаз, уменьшает высвобождение АФК и других токсических веществ нейтрофилами и снижает образование провоспалительных цитокинов.

В Вене 4 ноября 2014 г. проходила международная консенсусная встреча. Целью встречи было обсуждение вопросов патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на применение нимесулида. В частности, обсуждались механизмы возникновения острой боли и эффективность и безопасность нимесулида у пациентов, страдающих различными формами такой боли. Обсуждались результаты новых эпидемиологических данных и обширного клинического опыта, подтверждающие положительный профиль польза/риск нимесулида в лечении некоторых форм острой боли. Члены этой встречи признали, что нимесулид является высокоэффективным НПВП (вследствие быстрого наступления обезболивающего эффекта) при лечении многих болезней, сопровождающихся острым воспалением, включая БНЧ, головную боль и первичную дисменорею [8]. ■

### Литература

1. Coda B. A., Bonica J. J. General considerations of acute pain. In: Loeser J. D., Butler S. H., Chapman C. R., Turk D. C. eds. Bonica's Management of Pain. 3 rd ed. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 222–240.
2. Болезни нервной системы. Руководство для врачей / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. М., 2001. Т. 1.
3. Health, United States, 2012: with special feature on emergency care. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2013.
4. Warner T. D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999; 96: 7563–7568.
5. 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. Immunol. 1992; 37: 91–96.
6. Rossoni G., Berti F., Buschi A. et al. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide // Drugs. 1993; 46 (Suppl. 1): 22–28.
7. Mukherjee P., Rachita C., Aisen P. S. et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death // Clin. Exp. Rheumatol. 2001; 19 (1 Suppl. 22): S7–11.
8. Kress H. G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide // Curr Med Res Opin. 2016 Jan; 32 (1): 23–36.




# Найз®



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



упаковок препарата

\* 

## 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](http://www.drreddys.ru)

Реклама. Для медицинских и фармацевтических работников.

# Трудные вопросы ведения пациентов в восстановительном периоде инсульта

Т. Л. Визило<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

А. Д. Визило

А. Г. Чеченин, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Полукарова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ МЗ РФ, Новокузнецк

*Резюме.* Рассмотрены подходы к восстановительному лечению после инсульта, особое внимание уделено терапии патологических состояний, ухудшающих реабилитационный потенциал пациентов: синдромов неглекта (синдром зрительно-пространственных нарушений) и «отталкивания», постинсультных когнитивных и депрессивных расстройств.

*Ключевые слова:* инсульт, восстановительный период, терапия патологических состояний.

*Abstract.* Approaches to rehabilitation post-stroke treatment were considered, special attention was paid to the therapy of pathological states which reduce rehabilitation potential of patients: neglect syndrome (syndrome of visual and spatial disorders) and «repulse», post-stroke cognitive and depressive disorders.

*Keywords:* stroke, rehabilitation period, therapy of pathological states.

Последствия мозгового инсульта являются на сегодняшний день одной из основных причин длительной временной утраты трудоспособности и инвалидизации населения. В России инсульты развиваются ежегодно у 400 000–450 000 человек. Заболеваемость инсультами составляет 2,5–3 случая на 1000 населения в год. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 000 населения, причем 1/3 заболевших — люди трудоспособного возраста. В России к трудовой деятельности после инсульта возвращаются не более 15–20% пациентов, 75% нуждаются в постоянной медицинской и социальной поддержке, а более 20% остаются глубокими инвалидами [1, 2]. Основными целями лечения и реабилитации больных, перенесших инсульт, являются снижение смертности ниже 20% в острой фазе заболевания и достижение уровня 70% функционально независимых больных, переживших острую фазу, по показателям «деятельности в повседневной

жизни», согласно программному документу ВОЗ — Европейскому консенсусу по инсульту (Хельсинборг, Швеция, 1995). Восстановление различных функций после инсульта возможно при условии мультидисциплинарного принципа ведения данной категории пациентов, своевременного и достаточного медикаментозного лечения, использования методов физической и нейропсихологической реабилитации, правильного ухода, предупреждающего возникновение возможных осложнений. Несвоевременное или недостаточное восстановительное лечение приводит к возникновению необратимых анатомических и функциональных изменений.

Существует несколько факторов, сдерживающих проведение адекватного восстановительного лечения пациентов после инсульта, среди которых можно выделить синдромы неглекта (синдром зрительно-пространственных нарушений) и «отталкивания» (push-синдром), синдром постинсультных когнитивных расстройств и постинсультную депрессию.

## Синдромы неглекта и отталкивания

Синдром неглекта [англ. unilateral spatial neglect] (син.: односторон-

нее пространственное игнорирование) — это нарушение восприятия пространства и схемы собственного тела, выражающееся в игнорировании паретичной половины туловища и/или пространства и информации со стороны, противоположной пораженному полушарию. Пациент утрачивает способность отвечать на стимуляцию или воспринимать информацию на стороне, противоположной пораженному полушарию. При наблюдении за пациентом создается впечатление, что он ведет себя так, словно для него не существует пространство со стороны пареза, а нередко — и паретичная сторона тела. Синдром неглекта наблюдается при обширных повреждениях задних (теменных или теменно-затылочных) областей правого полушария; с вовлечением мозолистого тела, зрительного бугра, базальных ганглиев, ретикулярной формации, других образований, которые поражаются при инсульте вследствие отека мозга, транстенториального смещения больших полушарий и других нарушений. Как правило, данный синдром встречается при правополушарных инсультах (у 33–85% больных). При повреждении левого полушария односторонний синдром неглекта

<sup>1</sup> Контактная информация:  
vizilo@yandex.ru

встречается значительно реже — 24% и проявляется в более мягкой форме. Причина формирования синдрома неглекта неясна. Возможно, в его основе лежит нарушение межполушарных связей. Считается, что левое полушарие головного мозга обеспечивает функцию внимания лишь в правой половине пространства, тогда как правое полушарие контролирует двустороннее пространственное восприятие. При правостороннем поражении головного мозга левое полушарие не может компенсировать нарушения зрительно-пространственного восприятия с левой стороны [3, 4]. Определенные поведенческие признаки позволяют заподозрить синдром неглекта: насильственный поворот головы в здоровую сторону, «забывание» руки или ноги, умывание и бритье одной половины лица, еда с одной половины тарелки, анозогнозия (отрицание нарушений неврологических функций); отрицание принадлежности конечностей одной стороны своему телу. Описан зрительный, сенсорный, двигательный варианты неглекта. Предполагая наличие синдрома неглекта у пациента, можно провести уточняющие пробы при отсутствии гемианопсии. Пациента просят прочитать текст из книги, при синдроме неглекта больной может прочесть лишь часть текста на правой половине страницы. При просьбе разделить линию пополам пациент будет делить пополам лишь правую половину линии, игнорируя левую. Наличие синдрома неглекта у пациента значительно снижает эффективность реабилитации и является одним из основных признаков неблагоприятного прогноза восстановительного лечения [5].

Следствием синдрома неглекта является синдром «отталкивания» (push-синдром), который заключается в нарушении доминирующей позы пациента в положении «сидя» (больной, отталкиваясь рукой, активно отклоняется в пораженную сторону) и в трудностях, возникающих при попытках перевести пациента в положение «стоя» (невозможность перенести вес тела на здоровую ногу). При синдроме «отталкивания» наблюдается парадоксальная ситуация — пораженная слабая нога уже готова к ходьбе, а здоровая нога

не может поддерживать процесс ходьбы. Синдром «отталкивания» встречается у 10–15% пациентов с инсультом. При подозрении на синдром «отталкивания» необходимо проверить пациента на способность сохранения статического равновесия в положении сидя в течение 1 мин при равномерном распределении веса тела на обе ягодичные области; способность сохранения статического равновесия в положении стоя в течение 10 с при равномерном распределении веса тела на обе нижние конечности. При полной или частичной неспособности выполнения хотя бы одного из этих тестов синдром «отталкивания» можно признать положительным [6].

В настоящее время разработаны правила ведения пациентов с синдромом неглекта и «отталкивания»: обращение к пациенту во время общения с ним с пораженной стороны; анализ изображений предметов, имеющих симметричную правую и левую стороны (циферблат часов); использование игр, требующих широкого пространства (домино); работа на листах, разделенных пополам; расположение стимулирующих объектов (прикроватной тумбочки, телевизора) с пораженной стороны. Основная рекомендация для борьбы с синдромом отталкивания — добиться от пациента возможности потянуться здоровой рукой и здоровой ногой в здоровую сторону [7]. Соблюдение правил ведения пациентов после инсульта с синдромами неглекта и «отталкивания» снижает их распространенность и повышает эффективность проводимого восстановительного лечения, увеличивая степень восстановления неврологических функций пациентов, уровень их бытовой адаптации и качество жизни.

## Постинсультные когнитивные нарушения

Одной из проблем постинсультного периода являются когнитивные нарушения, степень выраженности которых колеблется от легких до выраженных расстройств, определяемых как сосудистая деменция. Известно, что успешность восстановительного лечения зависит от активного участия пациента в этом процессе, а когнитивные нарушения затрудняют осуществление реабилитационной програм-

мы. Под постинсультными когнитивными нарушениями понимают любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, то есть выявляются в первые 3 месяца после инсульта или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта. Интервал в 3 месяца введен в критериях сосудистой деменции NINDS-AIREN как одно из доказательств причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и деменцией [8]. После инсульта когнитивные нарушения различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов. По данным разных авторов, деменция в первые 3–6 месяцев после инсульта наблюдается у 5–32%, а спустя 12 месяцев — у 8–26% [9, 10]. Когнитивные нарушения после инсульта имеют тенденцию к восстановлению: нарушения памяти отмечаются у 23–55% больных в первые 3 месяца после инсульта, а к концу первого года распространенность их снижается до 11–31%. Но в 5-летней перспективе риск развития деменции у пациентов после инсульта в 4–5 раз выше, чем в общей популяции. Инсульт может способствовать клиническому проявлению скрыто протекавшей до того болезни Альцгеймера или ухудшению уже развившихся, но оставшихся сравнительно легкими симптомов этого заболевания. Возникновение постинсультных когнитивных нарушений зависит от ряда факторов: тяжести инфаркта и обширности очага; поражения так называемых «стратегических зон», а также от возраста, уровня образования и когнитивных функций до инсульта, коморбидных заболеваний: артериальной гипертензии, сахарного диабета, кардиальной патологии и др. [11]. Когнитивные нарушения развиваются как после геморрагического, так и после ишемического инсульта, но некоторые авторы отмечают, что риск когнитивной дисфункции выше после атеротромботического инсульта, чем после лакунарного или кардиоэмболического. Повторные инсульты и мультифокальные поражения ассоциируются с более высоким риском постинсультных когнитивных нарушений [12, 13]. Когнитивные нарушения чаще развиваются при супратенториальных повреждении-

ях, инфарктах в бассейне передней и задней мозговых артерий; а поражение левого полушария вызывает более частый и выраженный когнитивный дефект, чем поражение правого полушария [14]. Необходимо как можно раннее выявление когнитивных нарушений, и каждый пациент, перенесший инсульт, должен быть обследован для оценки когнитивных функций. Скрининговое исследование включает простые тесты, которые оценивают различные когнитивные функции, в том числе обязательно — регуляторные (тест «рисование часов», тест на свободные и направленные словесные ассоциации, серийный счет, повторение цифр в прямом и обратном порядке, тест на запоминание серии слов или изображений с оценкой как свободного воспроизведения, так и узнавания) [15]. Важнейшим направлением ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями является коррекция имеющихся сосудистых факторов риска. Эффективная антигипертензивная терапия достоверно уменьшает не только риск повторных инсультов, но и способствует профилактике деменции. Положительный когнитивный эффект отмечен лишь у тех антигипертензивных препаратов, которые не увеличивают суточной вариабельности артериального давления. Назначение антиагрегантов, контроль гиперлипидемии, снижение индекса массы тела и разумные физические нагрузки также имеют профилактическое значение в отношении прогрессирования когнитивных нарушений после инсульта. Важно помнить о необходимости отмены или минимизации доз средств, потенциально ухудшающих когнитивные функции, прежде всего обладающих холинолитическим или выраженным седативным действием. Пациентам с легкими и умеренными когнитивными нарушениями для улучшения памяти и других когнитивных функций рекомендуется выполнять систематические упражнения по тренировке памяти и внимания (когнитивный тренинг). Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов: препараты, воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы,

препараты с нейротрофическим действием, препараты с нейрометаболическим действием, препараты с вазоактивным действием. В лечении легких и умеренных когнитивных нарушений используют препараты с нейрометаболическими эффектами: производные ГАМК (Пирацетам, Фенибут, Ноопепт, Фенотропил и др.), пептидергические препараты (Актовегин, Кортексин, Церебролизин), предшественники нейротрансмиттеров и мембраностабилизирующие препараты (холина альфосцерат, цитиколин). Применяются также препараты с вазоактивными эффектами: ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин, средства на основе гингко билоба), блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, нимодипин), альфа-адреноблокаторы (ницерголин, пирибедил). У больных с сосудистой деменцией применяют препараты, преимущественно действующие на холинергическую систему (ингибиторы холинэстеразы, например, галантамин, донепезил или ривастигмин), а также глутаматергическую систему (модулятор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин).

### Постинсультная депрессия

У трети пациентов, перенесших инсульт, развивается постинсультная депрессия, которая значительно ухудшает социальную адаптацию и резко снижает качество жизни пациентов даже в случае негрубого неврологического дефекта. Смертность в течение года после инсульта на 50% выше у пациентов, имеющих депрессию, как за счет повышения частоты повторных инсультов, так и вследствие утяжеления течения цереброваскулярного заболевания. Важнейшим фактором риска является преморбидный фон — ранее существовавшая склонность к депрессивным расстройствам. Развитию депрессии способствуют неврологический дефицит, беспомощность и изменение социального статуса пациента. Лечащему врачу необходимо учитывать и депрессогенный потенциал ряда медикаментов (некоторые гипотензивные, антиаритмические, противосудорожные, гормональные препараты). В патогенезе постинсультной депрессии имеют значение несколько факторов: локализация инсульта, нару-

шение нейромедиаторного баланса, воспалительная реакция ишемизированной ткани мозга. Снижение уровня серотонина приводит к ухудшению настроения, повышению агрессивности, импульсивности, снижению болевого порога, нарушениям аппетита и сна. Избыток воспалительных цитокинов усугубляет серотониновую недостаточность. Снижение уровня норадреналина дополняет депрессивную симптоматику такими проявлениями, как ангедония (снижение или утрата способности получать удовольствие, сопровождающееся потерей активности в его достижении) и тревога. Дефицит дофамина и ГАМК приводит к торможению двигательной и когнитивной активности [16]. У части пациентов депрессивная симптоматика может появиться уже в остром периоде инсульта, но наиболее часто депрессия развивается в период от 6 до 12 месяцев после инсульта; преобладает депрессивное расстройство легкой и средней степени тяжести. Диагностика постинсультной депрессии в ряде случаев трудна, так как депрессивные проявления часто расцениваются как непосредственное следствие инсульта. Использование стандартных диагностических опросников и шкал (Бека, Гамильтона и др.) в ряде случаев невозможно вследствие когнитивных нарушений у пациентов: афазии (нарушения понимания обращенной речи и речевой продукции); алексии (нарушения чтения); анозогнозии (отрицания наличия дефекта). Поэтому большое значение имеют наблюдение за пациентом (особенности внешнего вида больного — неряшливость в одежде, бедность мимики, речь монотонная, плохо модулированная, что не связано с поражением речевых зон мозга), беседы с родственниками, сбор анамнеза [17]. В клинической картине необходимо обращать внимание на характерные признаки постинсультной депрессии: подавленное настроение, астению (чувство выраженной усталости, не связанное с физическим или умственным напряжением), ангедонию (утрата прежних интересов и способности получать удовольствие от того, что ранее это удовольствие приносило). Также следует учитывать возможные симптомы скрытой депрессии: противо-

речивость и многочисленность жалоб больного, несоответствие жалоб объективной картине заболевания и данным параклинических исследований, нарушение сна, снижение аппетита [18]. Медикаментозная терапия депрессии должна рассматриваться как составная часть процесса реабилитации у всех больных, перенесших инсульт, но, несмотря на широкую распространенность постинсультной депрессии, специфическое лечение получают не более трети пациентов. Современные направления патогенетического лечения постинсультной депрессии включают не только коррекцию нейромедиаторного дисбаланса и применение антидепрессантов, но и стимуляцию нейропластичности, активацию нейротрофических факторов и метаболизма пострадавших зон головного мозга. При лечении постинсультной депрессии могут использоваться антидепрессанты всех имеющихся в арсенале современной фармакологии средств: трициклические (амитриптилин, имипрамин и др.) и тетрациклические (миртазапин и др.) антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флувоксамин и др.), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (милнаципран, дулоксетин), селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (тианептин), агонисты мелатониновых рецепторов (агомелатин). Основные требования, предъявляемые к назначению антидепрессантов пациентам, перенесшим инсульт: отсутствие тяжелых побочных явлений, отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, минимум терапевтически значимых нежелательных взаимодействий с соматотропными средствами. Наиболее опасные побочные эффекты присущи трициклическим антидепрессантам и связаны с антихолинергическим действием: задержка мочеиспускания, запоры, спутанность сознания, а также кардиотоксичность, ортостатическая гипотензия, потенциальная летальность при передозировке. Наибольшей популярностью в настоящее время пользуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, хотя имеются исследования об эффективности применения препаратов и других групп.

Иногда к антидепрессивной терапии добавляют анксиолитики (транквилизаторы), которые не влияют на проявления депрессии, но способны нормализовать нарушения в эмоциональной сфере и оказывают противотревожное, гипнотическое и миорелаксирующее действие. Лечение постинсультной депрессии целесообразно начинать при первых признаках и продолжать длительно, сочетая прием антидепрессантов с анксиолитиками, нейротрофическими препаратами, психотерапией и психологической поддержкой родных и близких. Рекомендуются курс антидепрессивной терапии, оказывающий противорецидивное действие, — 6–12 месяцев, после достижения ремиссии — постепенная отмена препарата.

Таким образом, восстановительный период инсульта может сопровождаться развитием ряда патологических состояний, ухудшающих реабилитационный потенциал пациентов: синдромов неглекта (синдром зрительно-пространственных нарушений) и «отталкивания», постинсультных когнитивных и депрессивных расстройств. Раннее выявление и своевременно начатая терапия этих нарушений может способствовать более полному восстановлению функций центральной нервной системы после перенесенного инсульта. ■

#### Литература

1. Скворцова В. И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации // Инсульт (приложение к журналу). Спецвыпуск. Журн. неврол. и психиат. 2007; 25–27.
2. Суслина З. А., Варакин Ю. Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги // Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2007; 1: 2: 22–28.
3. Warlow C. P., Dennis M. S., van Gijn J. et al. Stroke. A practical guide to management. London: Blackwell Science. 1997; 664.
4. Stone C. P., Halligan P. W., Greenwood R. J. The incidence of neglect phenomena and related disorders in patients with an acute right or left hemisphere stroke // Age Ageing. 1993; 22: 46–52.
5. Шевченко Л. А. Особенности клинко-патофизиологической структуры motor-neglect у лиц с мозговым супратенториальным инсультом // Инсульт (приложение к журналу). Спецвыпуск. Журн. неврол. и психиат. 2007; 356.
6. Дамулин И. В., Кононенко Е. В. Двигательные нарушения после инсульта: патогенетические и терапевтические аспекты // Consilium medicum. 2007; 2: 86–91.
7. Ковальчук В. В., Шварцман П. И., Гусев А. О. Причины необходимости и способы устранения синдромов неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта — факторов, препятствующих проведению адекватной реабилитации // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2013. № 2. С. 50–53.
8. Roman G. C., Tatemichi T. K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // Neurology. 1993. V. 43. P. 250–260.
9. Rasquin S. M., Lodder J., Ponds R. W. et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2004. V. 18. P. 138–144.
10. Sachdev P. S., Brodaty H., Valenzuela M. J. et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients // Neurology. 2004. V. 62. P. 912–919.
11. Левин О. С., Усольцева Н. И., Юниченко Н. А. Постинсультные когнитивные нарушения // Трудный пациент. 2007. № 8. С. 26–29.
12. Pendlebury S. T., Rothwell P. M. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2009. V. 8. P. 1006–1018.
13. Субботин А. В., Семенов В. А., Гетманенко И. М., Короткевич Н. А., Арефьева Е. Г. // Диагностика когнитивных нарушений на ранних стадиях сосудистых заболеваний головного мозга // Клиническая неврология. 2009. № 4. С. 25–27.
14. Leys D., Heut H., Mackowiak-Cordoliani M. A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet Neurol. 2005. P. 752–759.
15. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009. 255 с.
16. Парфенов В. А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012, 4: 84–88.
17. Левин О. С., Васенина Е. Е. Депрессия и деменция у пожилых: диагностические и терапевтические аспекты // Фарматека. 2012. № 19. С. 76–80.
18. Гусев Е. И., Гехт А. Б., Боголенова А. Н., Сорокина И. Б. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт // Журнал неврологии и психиатрии, приложение «Инсульт», 2001. № 3. С. 28–31.

# Лечение миофасциальной головной боли у врачей-стоматологов

П. И. Петров, кандидат медицинских наук

ИПО ФГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, Уфа

**Резюме.** В статье рассматриваются распространенность и локализация головной боли у врачей-стоматологов. Для врача-стоматолога характерна длительная вынужденная рабочая поза, что приводит к утомлению мышц и образованию миофасциальных триггерных точек, вызывающих головную боль. Рассмотренные подходы позволяют нормализовать состояние здоровья у врачей-стоматологов.

**Ключевые слова:** болезненная зона, врач-стоматолог, вынужденная поза, головная боль, миофасциальная, терапия, триггерная точка.

**Abstract.** The present paper addresses the prevalence and localization of headaches in practicing dentists. It is typical for dentists to keep forced working posture for long periods of time, which may lead to muscle tension and development of myofascial trigger points, which in turn can cause headaches. The treatment leads to improvement of physical condition in dentists.

**Keywords:** painful zone, dentist, forced posture, headache, myofascial, therapy, trigger point.

**М**иофасциальный болевой синдром (МБС) — вариант соматогенной боли, источником которой являются скелетные мышцы и прилегающие фасции. В соответствии с Международной классификацией болезней МБС относится к болезням околосуставных мягких тканей [1]. Для МБС характерны стойкие болезненные тяжеобразные зоны в мышцах, а также так называемые триггерные точки (ТТ), представляющие собой гиперраздражимый участок в уплотненном тяже скелетной мышцы или ее фасции, при раздражении которого боль и вегетативные проявления возникают в отдаленных от ТТ областях тела [2].

Международная ассоциация по изучению боли (The International Association for the Study of Pain, IASP) еще 5 лет назад объявила о начале глобальной кампании по привлечению внимания к головной боли как к одному из наиболее частых расстройств, поражающих людей трудоспособного возраста.

В настоящее время Международным обществом головной боли (The International Headache Society, IHS) выделено более 160 ее разновидностей, которые разделены на первичные и вторичные. Первичные головные боли составляют 95–98% всех форм головной боли. К ним относятся: 1) мигрень; 2) головная боль напряжения (ГБН); 3) пучковая (кластерная) головная боль и другие тригеминаль-

ные вегетативные (автономные) цефалгии (ТВЦ); 4) другие первичные головные боли, при которых не удается выявить органическую причину [3, 4].

Как известно, в структуре общих заболеваний стоматологов первое место занимают болезни костно-мышечной системы [5]. Одним из показателей, определяющим тяжесть труда врачей-стоматологов, является характерная вынужденная статичная рабочая поза, когда при длительной нагрузке более всего утомляются мышцы и связки шеи и спины [6]. Утомленная мышца не может правильно функционировать, и при увеличении нагрузки в дальнейшем в ней образуются миофасциальные ТТ — сильно возбужденные или раздраженные зоны в скелетных мышцах, которые при пальпации ощущаются как уплотненные узелки. Примечательно, что именно трапециевидная мышца стоит на первом месте по количеству образования миофасциальных ТТ у человека в целом [7, 8].

ТТ участвуют в 93% случаев жалоб на боли, с которыми врачи сталкиваются в клиниках [9].

Определяющим симптомом ТТ является отраженная боль, которая бывает такой же интенсивной и нестерпимой, как и боль, вызванная другими причинами. Боль, вызванная ТТ, может быть очень сильной, но она в значительной степени является психогенной и не имеет настолько выраженной силы, как об этом говорит пациент [10].

Целью настоящей работы являлось: 1) определение локализации и формы головной боли у врачей-стоматологов,

не поддающейся обычным методам купирования; 2) выявление и терапия миофасциальных ТТ, вызывающих отраженную головную боль.

## Материал и методы исследования

С помощью опросника для самостоятельной экспресс-диагностики типа головной боли Т.Ю. Гусейнова «О причинах головной боли» [11] проведено изучение распространенности и формы первичной головной боли у врачей-стоматологов, обучавшихся в ИДПО БГМУ в 2015/2016 гг.

Всего был обследован 81 человек: 28 женщин и 52 мужчины, от 22 до 62 лет, средний возраст которых составил  $37,6 \pm 11,4$  года. Структуру опрошенных составили: врачи стоматологи-ортопеды — 44,2%, стоматологи-хирурги — 21,0%, врачи стоматологи-терапевты — 16,0%, детские стоматологи — 2,5%, стоматологи общей практики и ортодонты — по 8,6%.

В данное исследование взяты на лечение и полностью купирована головная боль у 11 врачей-стоматологов (10 женщин и 1 мужчина). Все пациенты до и после сеанса заполняли цветовой тест Люшера, тест на тревожность Спилбергера–Ханина, картировали болевые зоны на специально разработанных бланках. Для оценки степени выраженности болевого синдрома использовали цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ) боли по 10-балльной системе (0 — отсутствие боли, 10 — максимальная боль). Для оценки интенсивности и характера боли респондентов использовали

Мак-Гилловский болевой опросник, где учитывалось количество подчеркнутых слов (индекс числа выделенных дескрипторов), сумма порядковых номеров этих слов (ранговый индекс боли) и оценочная шкала боли.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли путем вычисления непараметрического метода  $\chi^2$  — критерия Пирсона и средних арифметических величин ( $M \pm m$ ). Использовали пакет программ статистической обработки данных SPSS v.20.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Субъективно абсолютно здоровыми (голова никогда не болит) себя считали четверть опрошенных (24,7%). Жалобы на головные боли предъявили 3/4 опрошенных (75,3%), что составило большинство. Среди них по частоте встречаемости лидирует ГБН — 57,6% (рис. 1), затем мигрень — 18,6% и ТВЦ — 1,7%.

Другие ответы состояли из комбинаций ответов в равных пропорциях: ГБН + мигрень (15,3%), ГБН + ТВЦ (1,7%), ГБН + мигрень + ТВЦ (3,4%). Следует особо подчеркнуть, что из всех опрошенных только в одном ответе встретилась комбинация, где не отмечалась головная боль напряжения — мигрень + ТВЦ.

Локализация головной боли у врачей-стоматологов распределилась следующим образом (рис. 2). Чаще всего ( $p = 0,024$ ) опрошенные локализовали головную боль в височной области — 37,3%.

В этом случае ТТ может находиться в трапециевидной, височной, ременной, затылочной и полуушной мышцах головы. Конкретно на каком участке определенной мышцы образуется ТТ и схему отражения боли можно найти в специальной литературе [12, 13], где отмечается, что их локализация практически постоянна. На втором месте — боль в затылочной области, при этом ТТ может находиться в тех же мышцах, на третьем — в лобной области, ТТ может находиться в полуушной мышце головы.

При диагностике и лечении триггерных точек применяли следующую пошаговую процедуру:

- 1) подробное изучение истории болезни, получение информированного согласия на обследование и лечение Лимфомиозотом, Траумелем С и раствором лидокаина;
- 2) картирование болевых паттернов на специальных бланках;
- 3) поиск миофасциальных триггерных точек методом пальпации;

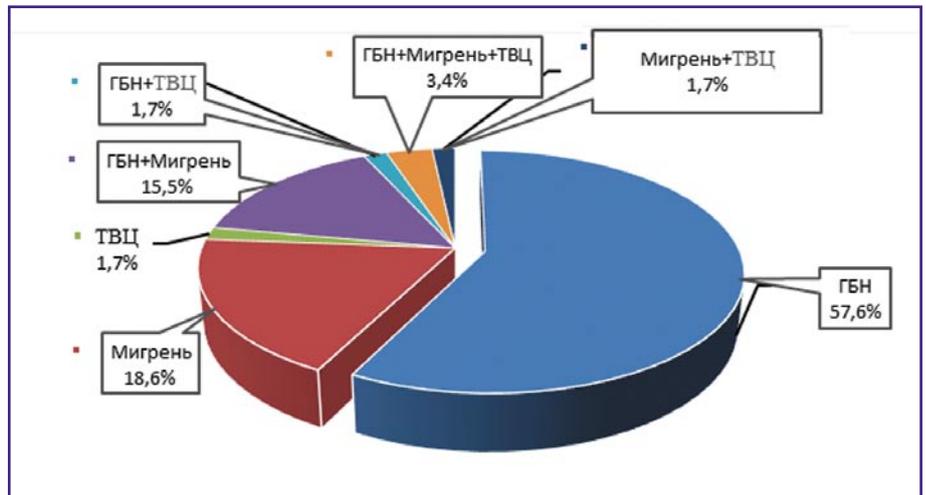


Рис. 1. Структура первичной головной боли у врачей-стоматологов ( $p = 0,000$ )



Рис. 2. Локализация головной боли у врачей-стоматологов по областям ( $p = 0,024$ )

4) подкожные, (или) внутрикожные и (или) внутримышечные инъекции в ТТ инсулиновой иглой;

5) постизометрическая релаксация напряженных мышц;

6) рекомендации после сеансов (обучали пациентов контролировать состояние своих мышц; объясняли о важности создания нового правильного двигательного стереотипа и необходимости общеукрепляющих упражнений для различных групп мышц).

Для лечения ТТ использовали комплексные препараты Траумель С (1 ампула содержит 2,2 мл) и Лимфомиозот (1 ампула — 1,1 мл) [14]. Траумель С выбран с целью купирования воспалительного процесса и болевого синдрома, нормализации кровообращения в месте поражения, устранения отека и восстановления активности затронутых мышечных структур. Лимфомиозот активизирует деятельность системы микроциркуляции. Чтобы обезболить болезненные зоны и ТТ, мы добавляли к перечисленным препаратам местный анестетик — 0,25% раствор лидокаина. Так как эффект анестезии триг-

герных точек от лидокаина временный, то инъекции Траумеля С и Лимфомиозота обеспечивают долгосрочную дезактивацию миофасциальных триггерных точек. Препараты для безопасности и пролонгированного воздействия вводили сначала внутрикочно (до образования лимонной корочки), затем подкожно и внутримышечно в количестве 0,2–0,7 мл на одну точку инъекции.

Лечение триггерных точек связано с составом препаратов и со стимуляцией нервных окончаний во время инъекций. Другая важная часть клинического эффекта связана с локализацией инъекций. Клинические результаты локальных инъекций улучшаются при их проведении сразу во многих точках, особенно в начале лечения. От введения иглы с каждой инъекцией препарата увеличивается проницаемость продукта в ткани и дополнительный эффект. Количество инъекций в одной зоне может варьироваться от одной до десяти и более.

После лечения инъекциями симптомы могут купироваться немедленно (немедленная позитивная реакция). Но могут

и усилиться в течение первых двух дней (фаза реакции). Поэтому необходимо предупреждать пациентов, что у них возможно обострение болезни после инъекций. Обычно эти реакции более активно проявляются после первого и второго сеанса.

Физиологическая реакция связана с количеством инъекций, глубиной введения иглы, используемым препаратом и типом реагирования личности: нормально реагирующий, гиперчувствительный и гипочувствительный.

Инъекции Лимфомиозота и Траумеля С абсолютно безопасны. В связи с тем, что в терапии применяются сверхмалые дозы активных субстанций, побочные эффекты отсутствуют. Исследователи в 13 европейских странах опросили более 1500 врачей, которыми суммарно выполнено около 36000000 инъекций. 96,4% врачей отметили, что у них не было побочных эффектов, связанных с проведением инъекции [15]. Нами выполнено около 800 инъекций, в одном случае было отмечено слабое покраснение кожи на месте внутрикожной инъекции (6 инъекций в одной зоне) у пациента с гипергидрозом. Покраснение самостоятельно прошло через 4–5 дней.

**Клинический случай из практики № 1.** Женщина 47 лет, врач стоматолог-терапевт, в течение 8 месяцев страдает постепенно возникающими, мучительными головными болями в области правого виска, верхней и нижней челюсти, в синусах носа. Обезболивающие лекарства незначительно облегчают боль, карбамазепин боль не купирует. Консультирована нейрохирургом, есть заключение магнитно-резонансной томографии (МРТ) — очаговых патологических изменений не выявлено, поставлен диагноз «невралгия тройничного нерва». В момент осмотра пациентка напряжена. По результатам опросника Гусейнова у пациентки головная боль напряжения, ЦРШ — 8 баллов, по опроснику Мак-Гилла: индекс числа выбранных дескрипторов — 7, ранговый индекс боли — 19, оценочная шкала боли — 4. АД — 134/94 мм рт. ст., пульс 65 уд./мин. Результаты теста на тревожность Спилбергер-Ханина показали высокую личностную и ситуационную тревожность (60 и 52 единицы), коэффициент вегетативного баланса по результатам цветового теста Люшера (рассчитанный по формуле, предложенной К. Шипошем [16]), — 0,83, это говорит о значительной усталости.

После пальпации трапециевидных мышц кожные покровы над болезненными зонами и ТТ обработаны спиртом и отмечены йодной палочкой (в анам-

незе не должно быть заболеваний щитовидной железы). Инъекционно ввели смесь из Траумеля С и раствор лидокаина в 12-миллиметровом шприце (2,2 мл Траумеля С + 2,0 мл 2% раствора лидокаина + 8,0 мл 0,9%-й водный раствор хлорида натрия) в 28 локальных точек (симметрично по 14 в правую и левую стороны), на каждую точку по 0,4 мл. Через 1,5–2 минуты боли полностью прошли из-за действия местного анестетика на болезненные зоны и ТТ, что подтверждает правильный выбор точек инъекций. Провели постизометрическую релаксацию пораженной мышцы, дали рекомендации для профилактики образования ТТ.

К вечеру боли вновь возобновились, болела голова, спина (наступила фаза реакции) [17]. Так как пациентка была предупреждена о возможном повторении боли в течение 1–2 суток, то боль перенесла спокойно.

На следующий день боли исчезли совсем, наступила фаза (временного) улучшения. Светлый промежуток длился 6 дней.

**2-й сеанс.** Жалобы на боли в правом ухе и в пазухе носа возобновились, отметила наличие боли в правом плече, есть чувство беспокойства. Интенсивность боли (ЦРШ) охарактеризовала сравнительно низко — 3 балла. Пациентка уточнила, что боли в правом плече были и раньше, но она не обращала на это внимания из-за ее малой интенсивности, АД 143/104 мм рт. ст., пульс 62 уд./мин. Коэффициент вегетативного баланса по результатам теста Люшера — 1,2, что является нормой. Высокая личностная и ситуационная тревожность. Так как пациент по типу ответной реакции относится к хорошим респондентам, решено повысить дозу препарата и инъектировать 2 ампулы Траумеля С и 0,25% раствор лидокаина в те же мышцы спины — трапециевидные в 34 симметричные точки по 0,3 мл. Через 2–3 минуты боли купированы полностью. Провели постизометрическую релаксацию пораженной мышцы. Светлый промежуток длился 10 дней.

**3-й сеанс.** Незначительная боль в пазухе носа и в затылке интенсивностью 1–2 балла. Низкая ситуативная и средняя личностная тревожность. Выполнено всего 14 симметричных инъекций: смесь из 1 ампулы Траумеля С и 0,25% лидокаина сделаны внутрикожно и подкожно в область проекции ременных мышц головы и выйной связки, внутримышечно — в трапециевидные мышцы (по 0,5–1,0 мл). Провели постизометрическую релаксацию напряжен-

ных мышц. Светлый промежуток длится по сей день начиная с ноября 2015 года.

**Клинический случай из практики № 2.** Женщина 22 лет, врач стоматолог-хирург, предъявляла жалобы на двухсторонние постоянные боли в области виска, макушки, затылка, шеи, внутри и позади глазниц, невозможность смотреть на свет, при повороте глаз появляется боль позади глаз и головокружение. Симптомы появились 2 месяца назад после госпитализации близкого человека в онкологический диспансер. Консультирована неврологом, есть заключение после магнитно-резонансной томографии головного мозга — очаговых патологических изменений не выявлено.

В момент осмотра пациентка подавлена. По результатам опросника Гусейнова у пациентки головная боль напряжения, по результатам опросника Мак-Гилла: индекс числа выбранных дескрипторов — 14, ранговый индекс боли — 24, оценочная шкала боли — 3. ЦРШ — 10 баллов. По тесту Спилбергер-Ханина — умеренная личностная и ситуационная тревожность, вегетативный коэффициент по формуле К. Шипоша — 1,44. Это соответствует оптимальной степени симпатического доминирования и связанной с ней энергетической мобилизации организма. АД — 111/74, пульс 68.

По результатам обследования пациента причислили к гиперчувствительному типу реагирования. Для уменьшения фазы реакции было решено начать лечение с подготовительной фазы — введения Лимфомиозота. Введены 1 ампула и 0,25% раствор лидокаина внутрикожно и подкожно в одном шприце в 16 локальных болезненных зон и ТТ в область проекции трапециевидных мышц (рис. 3). Через 1,5–2 минуты боли прошли. Провели постизометрическую релаксацию пораженной мышцы. Через 25–30 минут после окончания действия лидокаина появилась сжимающая голову (как «обруч») боль с интенсивностью по ЦРШ 3 балла, холод в пальцах правой руки. Головные боли продолжались в течение 2 дней (фаза реакции), а затем впервые за два месяца был светлый промежуток в течение 3 дней, наступила фаза (временного) улучшения.

**2-й сеанс** — жалобы на сжимающую головную боль, подавленность. По результатам опросника Мак-Гилла: индекс числа выбранных дескрипторов — 18, ранговый индекс боли — 36, оценочная шкала боли — 3. ЦРШ — 9 баллов. По тесту Спилбергер-Ханина — умеренная личностная и высокая ситуационная тревожность, вегетативный коэффициент — 1,1.

# 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.

Предназначено для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией.



-Heel

[www.traumeel.com](http://www.traumeel.com)

Регистрационный номер П N011686/01 09.06.2010  
Регистрационный номер П N011686/02 26.05.2009  
Регистрационный номер П N011686/03 29.05.2009  
Регистрационный номер П N011686/04 16.07.2010



Рис. 3. Женщина 22 лет. Показаны места инъекций (в ТТ и болезненные зоны (окрашены спиртовым 5% раствором йода))

АД — 106/69, пульс 70. Выполнены инъекции 1 ампулы Лимфомиозота и 0,25% лидокаина в 14 локальных точек в области трапециевидных мышц. По завершении процедуры головная боль полностью исчезла. Светлый промежуток длился 10 дней.

3-й сеанс — напряжение в висках. ЦРШ — 5 баллов. Низкая личностная и ситуационная тревожность. Вегетативный коэффициент — 1,1. По опроснику Мак-Гилла: индекс числа выбранных дескрипторов — 19, ранговый индекс боли — 37, оценочная шкала боли — 3. Выполнены инъекции 1 ампулы Лимфомиозота и 0,25% лидокаина в 11 локальных точек в области трапециевидных мышц (внутримышечно) и вейной связки (внутрикожно). После процедуры жалоб нет. Светлый промежуток длился 10 дней.

4-й сеанс — напряжение в висках. ЦРШ — 4 балла. Низкая личностная и ситуационная тревожность. Вегетативный коэффициент — 1,75, что указывает на наличие у испытуемого перевозбуждения, избыточного сковывающего напряжения. По опроснику Мак-Гилла: индекс числа выбранных дескрипторов — 4, ранговый индекс боли — 4, оценочная шкала боли — 5. Выполнены инъекции 1 ампулы Траумеля С и 10 мл 0,25% лидокаина в 9 локальных точек в трапециевидные мышцы (внутримышечно) и в область вейной связки по 0,7 мл (внутрикожно и подкожно). Напряжение в висках купировано полностью. Светлый промежуток длился 10 дней.

5-й сеанс — накануне целый день смотрела сериалы по телевизору. Отмечает легкую боль в глазах, как будто плакала. Выполнены инъекции смеси 1 ампулы Траумеля С и 0,25% лидокаина в 15 точек в трапециевидные мышцы (внутримышечно) и в область надостистых связок (внутрикожно) по 1,2 мл на точку.

Напряжение в глазах полностью купировано.

6-й сеанс. На прием явилась через 10 дней. Жалобы на колющую боль в левом виске, сухие глаза, глаза как будто «горят». Проведены внутримышечно инъекции в трапециевидные мышцы по 1,0 мл в 12 точек смесью Траумеля С, Лимфомиозота и лидокаина. После процедуры жалоб нет. Рекомендованы специальные упражнения для мышц глаз.

7-й сеанс — как будто сохнет и «горит» левый глаз. Проведены внутрикожная и подкожная инъекции смесью Траумеля С, Лимфомиозота и лидокаина в 2 точки в область проекции ременных мышц головы по 2,0 мл в каждую точку. Во время процедуры глаза увлажнились и появились слезы, ощущение горения левого глаза прошло. На сегодняшний день все жалобы купированы — светлый промежуток длится 3 месяца.

### Выводы

1. Материалы проведенного исследования свидетельствуют о высокой распространенности проблемы головной боли среди врачей-стоматологов Республики Башкортостан. Практически 3/4 опрошенных врачей-стоматологов отмечает у себя наличие первичной головной боли.
2. По частоте встречаемости лидирует головная боль напряжения, далее следует мигрень, затем — головная боль, вызванная одновременно ГБН и мигренью, реже — кластерная головная боль.
3. Малые дозы лидокаина при инъекции в ТТ купируют отраженную головную боль практически мгновенно — через 1,5–2 минуты, что подтверждает нахождение точной локализации причинной ТТ и позволяет расслаблять напряженные мышцы (постизометрическая релаксация). Раствор

Лимфомиозота способствует уменьшению отека и увеличению лимфодренажа. Траумель С — нормализует процессы ауторегуляции.

4. Эффективность и безопасность использования Траумеля С и Лимфомиозота, постизометрическая релаксация напряженных мышц позволяют рекомендовать их для терапии миофасциальной головной боли и нормализации состояния здоровья у врачей-стоматологов. ■

### Литература

1. Бадюкин В. В., Годзенко А. А. Локальная терапия миофасциального болевого синдрома // РМЖ. Ревматология. 2007; 26: с. 1998–2001.
2. Симонс Д. Г., Трэвелл Ж. Г., Симонс Л. С. Миофасциальные боли и дисфункции: Рук-во по триггерным точкам. В 2 томах. Т. 1. Пер. с англ. М.: Медицина, 2005. С. 4–9.
3. Азимова Ю. Э., Осипова В. В. Головная боль в общей практике // Лечащий Врач. 2014. № 5. С. 7–9.
4. Студенкин В. М., Акоев Ю. С. Головная боль напряжения у детей, подростков и взрослых: роль НПВС // Лечащий Врач. 2015. № 11. С. 55–58.
5. Состояние здоровья и условия труда врачей-стоматологов: Учебно-методическое пособие / Под ред. проф. А. М. Лакшина и проф. Д. И. Кичи. М.: РУДН, 2001. 41 с.
6. Дмитриева Н. И., Руденкова Н. П., Сулковская С. П. Эргономика в работе врача-стоматолога: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2007. 30 с.
7. Понтинен П., Гледич Й., Потманн Р. Триггерные точки и триггерные механизмы. Пер. с нем. М.: Арнебия. 2008. 96 с.
8. Рихтер Ф., Хэнген Э. Триггерные точки и мышечные цепи в остеопатии. СПб: ООО «Меридиан-С», 2015. 280 с.
9. Триггерные точки: безлекарственная помощь при хронической боли. М.: Эксмо. 2008. С. 28.
10. Симонс Д. Г., Трэвелл Ж. Г., Симонс Л. С. Миофасциальные боли и дисфункции: Рук-во по триггерным точкам. В 2 томах. Т. 1. Пер. с англ. М.: Медицина, 2005. С. 15.
11. Гусейнов Т. Ю. [Электронный ресурс]. URL: <http://dr-timur.ru/en/bibliography/net-golovnoi-boli> (дата обращения: 30.08.2016).
12. Дэвис К. Триггерные точки: безлекарственная помощь при хронической боли/Клэр Дэвис при участии Амбер Дэвис (пер с англ. Т. И. Есиповой). М.: Эксмо, 2008. С. 60.
13. Симонс Д. Г., Трэвелл Ж. Г., Симонс Л. С. Миофасциальные боли и дисфункции: Рук-во по триггерным точкам. В 2 томах. Т. 1. Пер. с англ. М.: Медицина, 2005. С. 302–304.
14. Рабинович С. А., Серебряков С. О. Общая терапия. Каталог препаратов фирмы «Биологиче Хайльмиттель Хеель ГмБХ» и ООО «Арнебия». 2016. С. 299–302, 357–362.
15. Керсиот Ян. Клиническое руководство по биопунктуре. Использование инъекций биопрепаратов в ежедневной практике. Пер. с англ. М.: Арнебия, 2015. С. 14.
16. Собчик Л. Н. МЦВ — метод цветowych выборов. Модифицированный восьмицветовой тест Люшера. Практическое руководство. СПб: Изд-во «Речь», 2001. 112 с.
17. Керсиот Ян. Клиническое руководство по биопунктуре. Использование инъекций биопрепаратов в ежедневной практике. С. 32–34.

# Нарушения сна при цереброваскулярной болезни, подходы к коррекции

О. В. Воробьева, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

*Резюме.* Причины нарушения сна у сосудистых больных весьма разнообразны и включают как первичные, так и вторичные хронические инсомнии. В работе рассматриваются основные причины инсомнии, ассоциированной с цереброваскулярной болезнью, а также возможности препарата доксиламин в купировании нарушений сна.

*Ключевые слова:* хроническая инсомния, цереброваскулярная болезнь, первичные и вторичные причины хронической инсомнии.

*Abstract.* Reasons of sleep disorders in patients with vascular disorders are highly versatile, and include both primary, and secondary chronic insomnias. This paper concentrates on main reasons of insomnia associated with cerebrovascular disease, as well as possibilities of doxylamine preparation in relief of sleep disorders.

*Keywords:* chronic insomnia, cerebrovascular disease, primary and secondary reasons of chronic insomnia.

**И**нсомния как заболевание или как симптом другого заболевания встречается у 25% среди взрослого населения [1, 2]. Многочисленные факторы могут вызывать и поддерживать нарушения сна у значительного процента пациентов зрелого возраста, включая потерю профессиональной занятости, проблемы со здоровьем, утраты близких людей и изменения в циркадианных ритмах. Изменение паттерна сна может быть частью нормального процесса старения, но многие нарушения связаны с текущими или латентными заболеваниями центральной нервной системы, в первую очередь с цереброваскулярной недостаточностью. Хроническое прогрессирующее сосудистое поражение головного мозга, в основе которого лежит церебральная микроангиопатия — наиболее частая форма цереброваскулярной болезни. Спектр субъективных жалоб у этой категории больных чрезвычайно разнообразен. При этом жалобы на нарушение сна и снижение работоспособности являются самыми распространенными. В то же время клиницистам свойственно рассматривать жалобу на нарушение сна в рамках общего старения организма, игнорируя возможные другие причины инсомнии, что, безусловно, сказывается на эффективности терапии этого симптома.

Привычные для пожилых людей и кажущиеся безобидными нарушения сна не только приводят к ухудшению качества жизни, усугублению когнитивных нарушений и психологических проблем, но и влияют на прогрессирование церебральной микроангиопатии и смертность. В настоящее время абсолютно понятно, что сон это функция мозга и сон влияет на функции головного мозга, способствуя прогрессированию церебральной патологии с помощью различных прямых и косвенных механизмов. В первую очередь циркадианные изменения в цикле сон—бодрствование могут увеличить риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф.

## Этиология расстройств сна, ассоциированных с цереброваскулярной болезнью

Всемирная организация здравоохранения определяет бессонницу (инсомнию) как неоднократные трудности засыпания, поддержания сна, уменьшения продолжительности сна и/или нарушения качества сна, приводящие к нарушению обыденной активности в дневное время. Важно отметить, что вышеописанные нарушения сна не должны быть связаны с временным ограничением сна из-за внешних событий и/или плохими условиями для сна. Бессонница классифицируется на следующие категории: 1) транзиторная, длящаяся менее 1 недели; 2) краткосрочная, продолжительно-

стью от 1 до 4 недель; 3) хроническая, длительностью более 1 месяца [3]. Хроническая бессонница может иметь первичный или вторичный характер, и ее распространенность в популяции напрямую зависит от возраста и наличия хронических соматических и психических расстройств [4]. Причины нарушения сна у сосудистых больных весьма разнообразны и включают как первичные, так и вторичные хронические инсомнии.

Среди первичных инсомний, ассоциированных с возрастом и церебральной микроангиопатией, наиболее часто встречаются две категории нарушений сна: апноэ во сне и периодические движения конечностями во сне (ПДКС). Эти расстройства могут способствовать проявлению цереброваскулярной болезни и могут возникать как вследствие цереброваскулярных событий [5].

Синдром апноэ во сне — периодическое прекращение дыхания во сне — может иметь обструктивное (окклюзия верхних дыхательных путей), центральное (первичные неврологические заболевания) или смешанное происхождение. Заподозрить у пациента синдром апноэ во сне возможно при наличии трех и более следующих признаков: указания на остановки дыхания в период сна; громкий, прерывистый храп; повышенная дневная сонливость; учащенное ночное мочеиспускание; жалобы на длительное нарушение ночного сна (более 6 мес); артериальная гипертензия (особенно

ночная и утренняя); ожирение 2–4 ст. Поскольку пробуждение способствует разрешению обструктивных апноэ, этой категории пациентов противопоказаны седативные и гипнотические препараты. Кроме того, эти препараты расслабляют мышцы глотки, что также учащает апноэ. Апноэ во сне существенно влияет на соматическое здоровье, например, может привести к артериальной гипертензии, сердечной аритмии, легочному сердцу и внезапной смерти. Эпидемиологические исследования убедительно демонстрируют, что апноэ во время сна следует рассматривать как фактор риска ранней смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, из-за развития стойкой труднокурабельной артериальной гипертензии [6]. Существует прямая зависимость между тяжестью сонных апноэ и соотношением шансов развития артериальной гипертензии. С другой стороны, у людей, перенесших инсульт, наблюдается высокая распространенность синдрома апноэ во сне, что снижает потенциал для восстановления, повышает риск вторичного инсульта и повышает смертность [7]. Напротив, коррекция дыхательной функции во сне приводит к нормализации артериального давления [8]. Существует доказательство того, что успешная коррекция сонных апноэ с неинвазивной вентиляцией положительным давлением в дыхательных путях понижает артериальное давление.

ПДКС или ночной миоклонус — это повторяющиеся односторонние или двусторонние стереотипные движения (подергивания) в ногах, которые будят пациента. Выраженность движений может варьировать от ночи к ночи. ПДКС обычно возникают во время фазы сна без быстрых движений глаз (NREM-сон) в первую половину ночи. Вероятность возникновения ПДКС как сосудистой недостаточности головного мозга повышается с возрастом и становится достаточно высокой у пожилых людей. Например, у лиц в возрасте старше 60 лет частота выявления ПДКС достигает 34–45%. Клиническими маркерами ПДКС являются неудовлетворенность ночным сном, брыкание по ночам, вероятность появления этих жалоб связана с абсолютным количеством и интенсивностью движений. В отличие от сонных апноэ ПДКС не столь драматично влияет на течение цереброваскулярной болезни, но может быть фактором риска возникновения следу-

ющих состояний: депрессия, нарушения памяти, нарушения концентрации внимания, утомляемость.

Хроническая инсомния у больных цереброваскулярной болезнью наиболее часто обусловлена вторичными причинами, в частности аффективными нарушениями. Согласно нашим собственным исследованиям жалоба на нарушение сна встречается более чем у 90% больных с хронической цереброваскулярной болезнью, коморбидной с расстройствами тревожно-депрессивного спектра [9]. Раньше считалось, что нарушение сна — это следствие депрессии. В настоящее время стало понятно, что между нарушением сна и депрессией/тревогой более сложные взаимоотношения. Нарушения сна могут вызывать или усиливать депрессию и наоборот. Независимо от причинно-следственных связей инсомния — это один из наиболее серьезных и плохо поддающихся лечению синдромов, ассоциированных с расстройствами тревожно-депрессивного спектра. Как правило, среди симптомов депрессии сон восстанавливается в последнюю очередь. Кроме того, диссомния увеличивает риск суицида. Нарушения сна при депрессии широко варьируют: типичный симптом — «ранняя бессонница», характеризующаяся ранними утренними пробуждениями в три-пять часов утра, иногда с чувством ужаса и безысходной тоски. Именно у этих пациентов наблюдается превалирование депрессивного аффекта в утренние часы, когда максимально представлены жалобы на плохое самочувствие и выраженную астению. Суициды пожилых людей в ранние утренние часы также высоко ассоциированы с диссомнией и депрессией. Но некоторые пожилые пациенты, напротив, жалуются на трудности засыпания или даже дольше спят ночью (гиперсомния) и испытывают сонливость днем. Плохой сон рассматривается пациентом как основная причина усталости в дневное время. По-видимому, нарушения функционирования в период бодрствования частично обусловлены нарушениями структуры сна, главными из которых являются повышение латенции сна, пролонгирование REM-фазы, увеличение времени ночного бодрствования, уменьшение фазы медленного сна, а также раннее утреннее пробуждение.

Одним из клинических проявлений хронического диффузного ишемиче-

ского поражения мозга являются когнитивные нарушения. В то же время собственно когнитивные нарушения могут быть триггером вторичной инсомнии. Для пациентов с когнитивными нарушениями характерны следующие расстройства структуры сна: увеличение продолжительности первой фазы сна; сокращение фазы 3 и 4 медленного сна и фазы быстрого сна (REM), увеличение количества пробуждений; увеличение периода дневного сна. В результате этих изменений сон пациентов с когнитивными нарушениями становится низкоэффективным, что негативно отражается на обычном дневном функционировании больных.

Наконец, инсомния может быть обусловлена лекарственными эффектами. Пациенты с цереброваскулярной болезнью в среднем принимают от 3 до 6 лекарственных препаратов в день, некоторые из которых могут мешать сну и активному бодрствованию. Например, бета-адреноблокаторы, особенно липофильных соединений (например, метопролол, пропранолол), могут вызвать трудности засыпания, увеличивать число пробуждений и предрасполагать к ярким сновидениям, которые пугают больных. Хроническое бесконтрольное употребление седативных гипнотиков часто «путает» нормальный цикл сна–бодрствования. Многие безрецептурные препараты, включая обезболивающие средства или средства от аллергии, содержат кофеин, который обладает стимулирующим эффектом, уменьшая время сна. Эффект кофеина может быть более выраженным у пожилых пациентов из-за возрастного снижения клиренса кофеина. Никотин также является стимулятором и влияет на сон похожим на кофеин образом. В ряде исследований было показано, что люди всех возрастов, которые курят, имеют больше нарушений сна, чем люди, которые не курят. У курящих лиц в первую очередь страдает процесс засыпания и сокращается продолжительность сна.

Дополнительными факторами риска диссомнии у больных с цереброваскулярной патологией могут быть различные хронические соматические заболевания (табл. 1).

### **Оценка нарушений сна**

В первую очередь врачу необходимо определить тип бессонницы, привычки пациента, относящиеся ко сну (гиги-

на сна). Лица с инсомнией часто пренебрегают гигиеной сна, и этот важный аспект должен быть в фокусе внимания врача, в том числе и при выборе стратегии лечения. Полезно проводить оценку медикаментов, используемых пациентом, с точки зрения влияния этих лекарств на сон. Медикаменты, часто вызывающие инсомнию, представлены в табл. 2.

Приступая к оценке нарушений сна больных с цереброваскулярной патологией, в первую очередь необходимо исключать синдром апноэ во сне. Сонные апноэ наиболее опасны и требуют специфического лечения. Кроме того, снотворные препараты противопоказаны этим больным. В клинической картине прежде всего обращает на себя внимание типичный портрет пациента, страдающего обструктивным апноэ сна. Обычно это полный человек гиперстенической конституции, с красным или багрово-синюшным одутловатым лицом, инъецированными сосудами склер и хриплым голосом, сон которого характеризуется выраженным храпом. Обычно сразу после засыпания у человека появляется храп. Вскоре у больного внезапно останавливается дыхание. В это время не слышно дыхательных шумов, храп прекращается. Однако больной пытается дышать, что видно по движениям грудной клетки и брюшной стенки. Примерно через 15–30 секунд человек громко всхрапывает и делает несколько глубоких вдохов и выдохов. Как правило, сон больного очень беспокоен: он вертится в постели, двигает руками и ногами, иногда что-то говорит. Дополнительными дневными симптомами синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна являются утренние головные боли, артериальная гипертензия, выраженная дневная сонливость. Для скрининга нарушений дыхания во сне применяется компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия (мониторинг сатурации и ЧСС). В настоящее время доступны портативные устройства для диагностики апноэ в домашних условиях. Наиболее эффективным методом лечения апноэ во сне является CPAP (СИПАП)-терапия, обеспечивающая постоянное положительное давление в дыхательных путях.

Поскольку расстройства тревожно-депрессивного спектра у этой категории больных самая частая причина инсомнии, приоритетной остается

Таблица 1

**Основные хронические соматические заболевания, ассоциированные с нарушением сна**

Хронические болевые расстройства (например, остеоартрит) являются одной из наиболее распространенных причин жалоб на плохой сон; остеоартрит вызывает тугоподвижность суставов, усиливающуюся по ночам, что делает болезненными движения во время сна и приводит к фрагментации сна
Сердечная недостаточность связана с ортопноэ и пароксизмальной ночной одышкой, которая приводит к частым пробуждениям
Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется ночной гипоксемией, которая возникает преимущественно во время фазы быстрого сна
Заболевания мочевыделительного тракта, в том числе доброкачественная гипертрофия предстательной железы и нестабильность детрузора, могут способствовать частым пробуждениям

Таблица 2

**Препараты, вызывающие и поддерживающие инсомнию**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антигипертензивные — бета-блокаторы (Пропранолол, Анаприлин, Конкор, Атенолол и др.), альфа-блокаторы (Празозин, Кардура ХЛ, Корнам и др.)</li> <li>• Респираторные препараты — теofilлин (Теолаир, Теопек, Теотард-ретард, Эуфилонг, Теофиллин Сандоз)</li> <li>• Противоотечные средства (фенилэфрин, входит в состав капель в нос, глазных капель; псевдоэфедрин, входит в состав комбинированных противоаллергических препаратов)</li> <li>• Гормоны (кортикостероиды, гормоны щитовидной железы)</li> </ul>
---

позитивная диагностика этих нарушений.

Бессонница может предвещать развитие расстройств настроения или аффективные расстройства могут самостоятельно предрасполагать к бессоннице [10]. Депрессия — многоликое заболевание, которое проявляется комплексом психических и телесных (соматических) симптомов, включая нарушение сна. Основными симптомами депрессии являются:

- печальное настроение (грусть, уныние);
- потеря чувства удовольствия от привычной деятельности;
- утрата интереса к жизненным событиям, которые раньше составляли «смысл» жизни;
- повышенная усталость или потеря энергичности.

При расспросе пациента следует активно выявлять симптомы нервного напряжения (табл. 3), которые являются маркерами психического неблагополучия и требуют специфического лечения, особенно если они наблюдались у пациента до появления бессонницы.

**Лечение**

Все пациенты, страдающие бессонницей, должны быть информированы об основных элементах надлежащей гигиены сна. Гигиена сна касается повседневной деятельности и привычек, которые способствуют поддержанию хорошего качества сна и полной дневной активности.

Таблица 3

**Симптомы «нервного напряжения»**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Головная боль</li> <li>• Раздражение</li> <li>• Ощущение внутреннего напряжения</li> <li>• Симптомы вегетативной дисфункции</li> <li>• Тянущие боли в плечах или спине</li> <li>• Тоскливое, подавленное настроение</li> <li>• Отказ от увлечений</li> <li>• Нервозность</li> <li>• Рассеянность, забывчивость</li> <li>• Упадок сил</li> <li>• Нежелание что-либо делать</li> <li>• Жалость к себе</li> <li>• Чувство необъяснимой вины и одиночества</li> </ul>
--

Пациентов необходимо мотивировать следовать простым правилам:

- Необходимо выработать привычку к регулярному сну, что означает отход ко сну и пробуждение в одно и то же время, не нужно проводить в постели времени больше, чем это необходимо для сна.
- Не нужно оставаться в постели утром, для того чтобы «доспать».
- Нужно избегать дневного засыпания, или дневной сон должен быть коротким не более 1 часа, и нужно обязательно бодрствовать после трех часов дня.
- Необходимо соблюдать регулярный распорядок дня; регулярно принимать пищу, медикаменты, выполнять повседневную работу и физическую активность в одно и то же время, что помогает «ровному ходу» внутренних биологических часов.

- Не нужно читать, писать, есть, смотреть телевизор или говорить по телефону в постели.
- Не нужно пить крепкий кофе, чай после обеда; нужно избегать прием алкоголя в течение 6 часов до сна и не нужно курить перед сном.
- Не нужно ложиться спать голодным, но и не следует употреблять много пищи перед сном.
- Полезно расслабиться перед сном (приблизительно за 30 минут до сна), этому может способствовать легкий перекус, определенный ритуал перед сном (приготовление ко сну, прослушивание спокойной музыки или легкое чтение).
- Необходимо избегать активной (возбуждающей) деятельности перед сном (например, энергичные физические упражнения, обсуждение стрессовой проблемы с супругом или партнером или размышление о них с самим собой).
- Необходимо поддерживать в спальне темноту, тишину и комфортную температуру.
- Полезна ежедневная физическая нагрузка; физические упражнения лучше всего выполнять в конце дня или ранним вечером (но не позднее 6–7 часов вечера).
- Не следует заставлять себя заснуть; если не удалось заснуть в течение 15–30 минут, то лучше встать и сделать что-то расслабляющее (например, почитать книгу в тускло освещенной комнате); но главное нужно стараться не смотреть на часы или беспокоиться по поводу вероятных последствий бессонной ночи.

Лекарственная терапия необходима пациентам, у которых беспокойство по поводу сна становится наиболее актуальным проявлением болезненного состояния. Наличие у пациента связанных со сном поведенческих нарушений и/или тревожных и депрессивных симптомов является показанием для лекарственной терапии.

В настоящее время седативно-гипнотические средства остаются наиболее часто назначаемыми препаратами для коррекции сна в любом возрасте. Они могут оказывать симптоматическую коррекцию в монотерапии или в качестве дополнения к терапии основного заболевания. Все группы препаратов обладают как определенными достоинствами, так и недостатками. Идеального снотворного средства на сегодняшний день не существует. Выбор того или иного

препарата зависит как от причины нарушения сна, так и от особенностей фармакодинамики препарата и реакции на него пациента.

Антигистаминные препараты являются самыми популярными безрецептурными лекарствами, обладающими снотворными эффектами. Гистаминергическая система мозга относится к группе активирующих систем. Блокада гистаминовых рецепторов 1-го типа (H1) приводит к реципрокному усилению сомногенных влияний и развитию сонливости [11]. Современные антигистаминные снотворные, такие как Донормил (доксиламина сукцинат), не вызывают остаточного седативного эффекта, характерного для препаратов первого поколения. Показано, что при приеме доксиламина в качестве снотворного сохраняется естественная структура сна, отсутствуют привыкание и зависимость (не развивается синдром отмены). Применение препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций. Значительным достоинством доксиламина является возможность его применения лицами с синдромом апноэ во сне. Все эти качества позволяют использовать Донормил у пожилых пациентов, страдающих цереброваскулярной недостаточностью. С другой стороны, Донормил широко применяется для лечения нарушений сна у лиц с органическими и стресс-обусловленными психопатологическими синдромами. Открытое российское наблюдательное исследование эффективности Донормила при расстройствах сна у лиц с пограничными состояниями показало высокую безопасность Донормила в комбинации с психофармакотерапией и соматотропными препаратами [12]. Результаты этого исследования продемонстрировали, что Донормил улучшает также качество утреннего пробуждения. В частности, пациенты отчитывались, что просыпаются отдохнувшими, бодрыми, не испытывают сонливости и разбитости, желания полежать в постели.

При приеме доксиламина иногда возможны нежелательные эффекты, такие как сухость во рту, сердцебиение, запоры, задержка опорожнения мочевого пузыря, нарушение аккомодации. Поэтому доксиламин не следует назначать лицам с доброкачественной гипертрофией предстательной железы.

Высокая эффективность и благоприятный спектр переносимости позволяют использовать Донормил для симптоматического лечения расстройств сна у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. Оптимальная длительность лечения две недели. За этот период времени следует выявить основную причину нарушений сна и попытаться ее скорректировать. При каждом визите пациента необходимо мотивировать на неукоснительное выполнение правил гигиены сна. ■

#### Литература

1. *Wolkove N., Elkholy O., Baltzan M., Palayew M.* Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people // *CMAJ*. 2007, 176: 1299–12304.
2. *Fortier-Brochu E., Beaulieu-Bonneau S., Ivers H., Morin C.* Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis // *Sleep Med Rev*. 2012, 16: 83–94.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. *Morin C. M., LeBlanc M., Daley M., Gregoire J. P., Mérette C.* Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors // *Sleep Med*. 2006; 7 (2): 123–130.
5. *Mims K. N., Kirsch D.* Sleep and Stroke // *Sleep Med Clin*. 2016; 11 (1): 39–51.
6. *Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A. E.* Prevalence of sleep apnea among patients with essential hypertension // *Am Heart J*. 1984; 108: 373–376.
7. *Culebras A.* Cerebrovascular disease and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004; 4 (2): 164–169.
8. *Fletcher E. C.* Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure // *Respir Physiol*. 2000; 119 (2–3): 189–197.
9. *Воробьева О. В.* Лечение депрессии, ассоциированной с цереброваскулярным заболеванием (по данным российского многоцентрового натуралистического исследования «РЕЗОНАНС») // *Врач*. 2012; № 12: 26–29.
10. *Baglioni C., Battagliese G., Feige B., Spiegelhalter K., Nissen C., Voderholzer U.* et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies // *J Affect Disord*. 2011; 135 (1–3): 10–19.
11. *Haas H. L., Sergeeva O. A., Selbach O.* Histamine in the nervous system // *Physiol Rev*. 2008; 88: 1183–241.
12. *Смулевич А. Б., Павлова Л. К., Железнова М. В.* Применение препарата Донормил при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности // *РМЖ «Неврология»*. 2016; № 13: 1714–1716.

# ДОНОРМИЛ®

SANOFI 

## РЕКОМЕНДУЙТЕ СПАТЬ, А НЕ СЧИТАТЬ



● Сохраняет физиологическую структуру сна<sup>1,3</sup>



● Применяется за 15–30 минут до сна<sup>1</sup>



● Не выявлено признаков синдрома отмены<sup>2</sup>

● Может применяться на всем протяжении беременности<sup>1</sup>

РЕКЛАМА

## ДОНОРМИЛ® ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СНА

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®  
Регистрационный номер: П № 008683/01 от 06.07.2010. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеварат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6 000 – 1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Сеписперс AP 7001 [гипромеллоза 2–4%; титана диоксид С177891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%] – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист Н1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома, или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, со-

провождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. От 1/2 до 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушение аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией.



SARU.DONO.16.04.0454

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил, РУ П № 08683/01-020512.  
2. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике // РМЖ. 2011. № 30. С. 1877–1883.  
3. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005. 2. С. 23–26.

Произведено во Франции.

 **UPSA**  
Bristol-Myers Squibb®

Распространение в России: ЗАО «Авентис Фарма»  
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

# Нейропептиды в реабилитации пациентов после инсульта как фактор улучшения социально-бытовой адаптации, купирования болевых синдромов, нормализации когнитивных функций и качества жизни

В. В. Ковальчук<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Т. И. Миннуллин, кандидат медицинских наук

Э. О. Аманова

А. С. Галкин, кандидат медицинских наук

К. А. Эртман

ГБУЗ ГБ № 38 им. Н. А. Семашко, Санкт-Петербург

*Резюме.* Рассмотрены подходы к реабилитации пациентов после инсульта, восстановлению функций организма и когнитивных функций больного с помощью физических и психологических методов, а также с помощью медикаментозной терапии.

*Ключевые слова:* инсульт, реабилитация, когнитивные функции, деменция, боль, качество жизни, нейропептиды.

*Abstract:* Approaches to post-stroke rehabilitation of patients, restoration of organism functions and cognitive functions of patient by physical and psychological methods were considered, as well as by means of drug therapy.

*Keywords:* stroke, rehabilitation, cognitive functions, dementia, pain, quality of life, neuropeptides.

**И**нсульты продолжают оставаться одной из важнейших проблем современного общества, являясь основной причиной глубокой и длительной инвалидизации населения.

Целью реабилитации является возвращение пациента к активной социально-бытовой деятельности, создание оптимальных условий для его активного участия в жизни общества и в конечном итоге улучшение качества жизни как самого больного, так и его родственников.

Основными задачами реабилитации являются восстановление жизненно важных функций человека с помощью физических и психологических методов, воздействие на организм больного с помощью медикаментозной терапии для улучшения и нормализации обменных процессов, а также выработка системы адаптации при необратимых изменениях, вызванных патологическим процессом.

Одним из основных механизмов, обеспечивающих восстановление функций пациентов, является нейропластичность, которая заключается в способности нервной ткани менять как структурную, так и функциональную организацию под влиянием внешних и внутренних факторов.

Нейрональная реорганизация и соответственно пластичность нервной системы связаны со следующими механизмами [1, 2]: функционирование ранее неактивных связей, спрутинг волокон сохранившихся нейронов (возобновление роста пораженного аксона, изменение ветвистости волокон, площади и плотности шипиков дендритов), формирование новых синапсов, синаптическое ремоделирование (изменение конфигурации и свойств синапсов), реорганизация нейрональных цепей (формирование многих цепей, обеспечивающих близкие функции), обеспечение внесинаптической нейрональной передачи возбуждения, изменения астроглии (изменение структуры астроцитов, увеличение числа контактов синапсов и астроцитов).

Восстановление двигательных, чувствительных, когнитивных функций, уровень социально-бытовой адаптации, купирование болевых синдромов у пациентов после инсульта, а также качество их жизни в существенной степени зависят от своевременного и адекватного применения методов физической и нейропсихологической реабилитации, осуществления правильного ухода, соблюдения мультидисциплинарного принципа ведения данной категории пациентов [3, 4], однако согласно результатам различных исследований использование медикаментозной терапии в рамках комплексной реабилитации также имеет существенное значение относительно повышения ее эффективности [5, 6].

В последнее время при проведении реабилитации неврологических пациентов широко рассматривается вопрос активного применения нейропептидов. Нейропептиды — биологически активные вещества, которые принимают участие в регуляции метаболизма и поддержании системы саморегуляции организма. Данные вещества

<sup>1</sup> Контактная информация:  
vikoal67@mail.ru

Таблица 1

Стандартизация групп исследования, % (абсолютное число)				
Показатель		Получавшие Кортексин	Не получавшие Кортексин	p
Пол		Женщины — 52,1% (323) Мужчины — 47,9% (297)	Женщины — 52,1% (323) Мужчины — 47,9% (297)	1,000
Возраст (средний)		69,1 года	70,3 года	0,899
Состояние неврологических функций (средний % от максимального восстановления)		17,5%	18,3%	0,901
Уровень бытовой адаптации (средний % от максимального уровня)		13,6%	13,9%	0,954
Нарушение когнитивных функций		86,1% (534)	84,2% (522)	0,642
Психоэмоциональное состояние	Наличие депрессии	29,2% (181)	30,8% (191)	0,782
	Наличие тревоги средней и тяжелой степени выраженности	39,7% (246)	37,1% (230)	0,621
Наличие болевых синдромов	Боли в плече	24,5% (152)	20,3% (126)	0,276
	Головные боли (мигрень)	19,7% (122)	12,6% (78)	0,215
	Синдром Дежерины–Русси (таламический синдром)	2,6% (16)	4,7% (29)	0,627
Качество жизни (средний балл)		74 балла	71 балл	0,877
Проходившие ЛФК <sup>1</sup>		100,0% (620)	100,0% (620)	1,000
Методика ЛФК	Ингибирующая	79,5% (493)	81,3% (504)	0,643
	Функциональная	20,5% (127)	18,7% (116)	0,610
Проходившие ФТЛ <sup>2</sup>		79,2% (491)	81,6% (506)	0,662
Методика ФТЛ (среди проходивших ФТЛ)	Электростимуляция СМТ <sup>3</sup>	24,6% (121)	27,3% (138)	0,523
	Магнитотерапия	31,4% (154)	27,9% (141)	0,487
	Электрофорез	12,6% (62)	13,2% (67)	0,922
	Дарсонвализация	9,6% (47)	7,1% (36)	0,613
	ДМВ-терапия <sup>4</sup>	2,4% (12)	3,0% (15)	0,965
	Озокеритотерапия	19,4% (95)	21,5% (109)	0,797
Проходившие массаж		82,4% (511)	87,6% (543)	0,587
Проходившие ММТ <sup>5</sup>		17,4% (108)	15,6% (97)	0,816
Проходившие ИРТ <sup>6</sup>		17,7% (110)	18,4% (114)	0,904
Проходившие психотерапию		39,7% ( )	37,1% (230)	0,621
Получавшие антиагреганты и антикоагулянты <sup>7</sup>		100,0% (620)	100,0% (620)	1,000
Получавшие антидепрессанты и нейролептики <sup>8</sup>		39,7% (246)	37,1% (230)	0,621
Получавшие анальгетические препараты <sup>9</sup>		46,9% (291)	37,6% (233)	0,156

*Примечание.* <sup>1</sup> Лечебная физическая культура; <sup>2</sup> физиотерапевтическое лечение; <sup>3</sup> синусоидальные модулированные токи; <sup>4</sup> дециметроволновая терапия; <sup>5</sup> мягкотканая мануальная терапия; <sup>6</sup> иглорефлексотерапия; <sup>7</sup> Кардиомагнил, Курантил (дипиридамо), Плагрил (клопидогрел), варфарин, Ксарелто (ривароксабан), Прадакса (дабигатран), Эликвис (апиксабан); <sup>8</sup> amitриптилин, Велафакс (венлафаксин), Золофт (сертралин), Тералиджен (алимемазин), Триттико (тразодон), Феварин (флувоксамин); <sup>9</sup> НПВП (Ксефокам, диклофенак, Нимесил), антиконвульсанты (Лирика, прегабалин).

регулируют практически все функции центральной нервной системы, а также принимают участие в управлении вегетативными реакциями и контролировании болевой чувствительности.

Нейропептиды осуществляют контроль за экспрессией вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул, а также за запуском генетических программ антиапоптозной защиты и активизации нейротрофического метаболизма, в то же время, обладая самостоятельным нейротрофическим эффектом [7], способствуя, таким образом, активации нейропаративных и нейрорегенераторных механизмов [8, 9]. Перечисленные выше эффекты нейропептидов приводят к стимуляции

процессов нейропластичности, что крайне важно при проведении реабилитации пациентов после инсульта.

Для изучения влияния терапии с использованием нейропептидов на эффективность реабилитации пациентов после инсульта было проведено исследование, цель которого состоит в повышении эффективности реабилитации данной категории пациентов, а задачей является изучение влияния препарата Кортексин на восстановление неврологических функций пациентов после инсульта, уровень их социально-бытовой адаптации, а также качество жизни.

Одна из задач исследования состоит также в анализе эффективности применения Кортексина при тера-

пии состояний, являющихся одними из основных сдерживающих факторов на пути адекватного восстановления пациентов, к которым, наряду с другими, можно отнести болевые синдромы и когнитивные расстройства.

Кортексин представляет собой препарат пептидной структуры, механизм действия которого связан с его метаболической активностью, что, в свою очередь, заключается в регулировании уровня концентрации тормозных и возбуждающих аминокислот, серотонина и дофамина [10]. Кроме того, Кортексин обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга, а также уменьшает нейротоксичность глутамата,

в связи с чем обладает нейрцитопро-текторным действием на фоне окислительного стресса [11]. Важным компонентом механизма действия данного препарата является его способность препятствовать развитию апоптоза [12, 13].

### Материал и методы исследования

Аналізу были подвергнуты результаты лечения 1240 пациентов, перенесших ишемический инсульт. Демографические характеристики пациентов — средний возраст 64,6 лет (от 33 до 89 лет).

Все пациенты были разделены на две группы по 620 человек (получавшие и не получавшие Кортексин), которые были стандартизированы по различным показателям, таким как возраст, пол, степень выраженности неврологических и психоэмоциональных нарушений, уровень бытовой адаптации, качество жизни, а также проводимые виды и методы физической, физиотерапевтической, нейропсихологической и психотерапевтической реабилитации (принцип *matched-controlled*).

Стандартизация исследуемых групп, проведенная по перечисленным показателям сопоставимости, представлена в табл. 1. Чем выше значение  $p$ , тем более близки группы лечения по тому или иному показателю. В случае  $p = 1,000$  наблюдается полное совпадение между группами по определенному показателю.

Настоящее исследование проводилось в Центре медицинской реабилитации на базе ГБУЗ ГБ № 38 им. Н.А. Семашко (Санкт-Петербург) в период с 2013 г. по 2016 г.

Дизайн исследования имеет проспективный сравнительный открытый характер.

Кортексин назначался на 1–2 и 6–7 месяцев инсульта и применялся повторными курсами с интервалом между ними в 10 дней.

Применялась следующая схема использования и дозировка препарата: ежедневно внутримышечно в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Анализ результатов лечения производился по следующим параметрам: восстановление неврологических функций, уровень социально-бытовой адаптации, нормализация когнитивных функций, купирование/уменьшение выраженности болевых синдромов и качество жизни пациентов.

Нарушение и степень восстановления неврологических функций определялись при помощи шкал Бартел [14], Линдмарка [15] и Скандинавской шкалы [16]. По шкале Бартел оценивались двигательные функции и бытовая адаптация; по шкале Линдмарка — функции движения и чувствительности; по Скандинавской — двигательные, речевые функции, ориентация во времени, пространстве и собственной личности. Соответственно полученным результатам степень восстановления определялась следующим образом: отсутствие восстановления — среднее арифметическое количество баллов, набранное по всем трем перечисленным шкалам, составляло менее 30% баллов от их максимального количества; минимальное — 30–49%; удовлетворительное — 50–74%; достаточное — 75–94%; полное — более 94%.

Уровень бытовой и социальной адаптации определялся по шкале самооценки бытовых возможностей повседневной жизни Мертон и Саттон [17]. Соответственно полученным результатам степень бытовой адаптации определялась следующим образом: отсутствие бытовой адаптации — 0 баллов; минимальная — 1–29 баллов; удовлетворительная — 30–45 баллов; достаточная — 46–58 баллов; полная — 59 баллов.

Когнитивные функции оценивались с помощью краткой шкалы оценки ментального статуса — MMSE (Mini-Mental State Examination) [18] и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) [19].

Соответственно полученным результатам по шкале MMSE состояние когнитивных функций определялось следующим образом: 28–30 баллов — нет нарушений когнитивных функций, 24–27 баллов — преддементные (легкие) когнитивные расстройства, 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности, 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности, 0–10 баллов — деменция тяжелой степени выраженности; степень улучшения когнитивных функций определялась следующим образом: незначительное улучшение — увеличение количества баллов на 1–6 баллов; удовлетворительное — на 7–13 баллов; выраженное улучшение — на 14 и более баллов.

Согласно результатам, полученным по шкале MoCA, наличие когнитивных расстройств признавалось при выявлении 25 и менее баллов; степень

улучшения когнитивных функций согласно шкале MoCA определялась следующим образом: незначительное улучшение — увеличение количества баллов на 1–5 баллов; удовлетворительное — на 6–11 баллов; выраженное улучшение — на 12 и более баллов.

Анализ эффективности нейропептидной терапии в отношении купирования болевых синдромов производился следующим образом. Поскольку оценка выраженности болевого синдрома носит достаточно субъективный характер, для объективизации результатов исследования были использованы две шкалы оценки боли: визуальная аналоговая шкала (ВАШ) Хаскиссона [20] и многомерный вербально-цветовой тест боли (МВЦТБ) [21], в рамках применения которого в качестве диагностического средства используются как вербальные, так и невербальные символы, прежде всего цвет. Кроме того, использование данного теста позволяет проводить дифференциальную диагностику психогенного болевого синдрома, который нередко встречается среди рассматриваемой категории пациентов и может несколько исказить объективные результаты исследования относительно оценки выраженности болевого синдрома. Степень выраженности болевых ощущений, согласно выбору пациентом предпочтительных цветов, подразделялась на 7 рангов: отсутствие боли; очень слабая мимолетная боль; слабая боль; боль средней степени выраженности; сильная боль; очень сильная боль; невыносимая боль («сильнее быть не может»).

Анализ выраженности болевого синдрома с помощью ВАШ производился следующим образом. Интенсивность болевого синдрома измерялась во всех случаях одной и той же линейкой слева направо с точностью до 1 мм (0 мм соответствует отсутствию боли, 100 мм — максимальной когда-либо испытываемой пациентом боли). Соответственно полученным результатам оценивали выраженность болевого синдрома: отсутствие боли — 0,0–10,0 мм, минимальная боль — 10,1–30,0 мм, умеренная боль — 30,1–50,0 мм, сильная боль — 50,1–70,0 мм, очень сильная боль — 70,1–90,0 мм, максимальная боль — 90,1–100 мм.

Качество жизни пациентов определялось с помощью профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile) [22, 23]. Соответственно количеству баллов, набранных по данной шкале, качество жизни оценивалось следующим обра-

зом: отсутствие нарушений качества жизни — 0 баллов; минимальные нарушения — 1–10 баллов; легкие нарушения — 11–25 баллов; умеренные нарушения — 26–40 баллов; выраженные нарушения — 41–55 баллов; грубые нарушения — более 55 баллов.

Критерии включения пациентов в настоящее исследование:

- диагноз — инфаркт головного мозга, подтвержденный при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии;
- степень нарушения неврологических функций (количество баллов по шкалам Бартел, Линдмарка и Скандинавской — не более 24% от максимального количества баллов);
- степень социально-бытовой дезадаптации (количество баллов по шкале Мертон и Саттон — не более 24% от максимального количества баллов);
- уровень качества жизни (количество баллов согласно профилю влияния болезни — более 55 баллов);
- для анализа влияния терапии на купирование/уменьшение выраженности болевого синдрома — наличие выраженного болевого синдрома, выявленного по шкале ВАШ: очень сильная (70,1–90,0 мм) или максимальная (90,1–100 мм);
- для анализа влияния терапии на состояние когнитивных функций — наличие выявленных с помощью шкал MMSE и MoCA когнитивных расстройств любой степени выраженности.

На основе полученных данных была создана компьютерная база данных с возможностью статистического анализа. Все клинические показатели, зарегистрированные при обследовании пациентов, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа.

Для проверки близости к нормальному распределению наблюдавшихся значений факторов и параметров (т. е. сопоставления теоретически и экспериментально полученных распределений) были использованы критерий Пирсона  $\chi^2$  и критерий Колмогорова–Смирнова. В исследовании были использованы пакеты следующих прикладных программ: Statistica for Windows 8.0 (для статистического анализа), MS Office 2010 (для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диа-

Таблица 2

**Распределение пациентов с достаточной и полной степенью восстановления неврологических функций и бытовой адаптации в зависимости от использования Кортиксина, % (абсолютное число)**

Влияние на восстановление функций		Влияние на бытовую адаптацию	
Получавшие Кортиксин	Не получавшие Кортиксин	Получавшие Кортиксин	Не получавшие Кортиксин
62,1 (385)	45,3 (281)	60,6 (376)	43,9 (272)

*Примечание. Достоверные различия между терапевтической и контрольной группами на уровне —  $p < 0,01$ .*

Таблица 3

**Распределение пациентов по степени выраженности когнитивных нарушений по шкале MMSE в зависимости от применения Кортиксина, % (абсолютное число)**

Выраженность нарушений когнитивных функций	Получавшие Кортиксин	Не получавшие Кортиксин
Отсутствуют	23,2 (124)**	7,5 (39)**
Легкие когнитивные расстройства	39,3 (210)*	20,7 (108)*
Деменция легкой степени	16,8 (90)	21,8 (114)
Деменция умеренной степени	14,1 (75)	22,8 (119)
Деменция тяжелой степени	6,6 (35)*	27,2 (142)*

*Примечание. Достоверные различия между терапевтической и контрольной группами на уровне: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ .*

Таблица 4

**Распределение пациентов с выраженным улучшением когнитивных функций (согласно шкале MMSE) в зависимости от применения Кортиксина, % (абсолютное число)**

Показатель	Получавшие Кортиксин	Не получавшие Кортиксин
Ориентация во времени	58,6 (313)***	43,5 (227)***
Ориентация в пространстве	61,6 (329)***	46,7 (244)***
Восприятие	66,7 (356)**	44,8 (234)**
Концентрация внимания	64,4 (344)**	47,3 (247)**
Память	72,5 (387)**	57,9 (302)**
Речь	76,8 (410)*	49,2 (257)*
Выполнение трехэтапной команды	53,7 (287)***	40,4 (211)***
Чтение	80,3 (429)*	51,3 (268)*
Письмо	60,1 (321)**	39,9 (208)**
Копирование	75,3 (402)**	56,1 (293)**

*Примечание. Достоверные различия между терапевтической и контрольной группами на уровне: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .*

грамм). Оценка достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществлялась по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . При частоте изучаемого события менее 5 наблюдений в одной из ячеек таблицы, использование критерия  $\chi^2$  признавалось не корректным и требовало использования точного критерия Фишера.

### Результаты и обсуждение

Согласно результатам исследования, использование Кортиксина при реабилитации пациентов после инсуль-

та в статистически достоверной степени повышает ее эффективность.

Так, в группе пациентов, в рамках терапии которых использовался Кортиксин, достаточная и полная степень восстановления неврологических функций отмечалась у 62,1% больных, в группе больных, не получавших данный препарат, — у 45,3% ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Кроме того, применение Кортиксина вызывает достоверное повышение уровня бытовой адаптации пациентов после инсульта. Так, в группе пациентов, получавших данный препарат, достаточная и полная степень быто-



Рис. 1. Распределение пациентов по степени улучшения когнитивных функций по шкале MMSE в зависимости от применения Кортиксина, %



Рис. 2. Распределение пациентов по степени улучшения когнитивных функций по шкале MoCA в зависимости от применения Кортиксина, %

вой адаптации отмечалась в 60,6% случаев, а в группе больных, не получавших Кортиксин, — в 43,9% случаев ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Кроме того, как показали результаты исследования, применение Кортиксина в статистически достоверной степени влияет на нормализацию когнитивных функций пациентов после инсульта. Говоря об улучшении когнитивных функций, необходимо отметить, что данное заключение было сделано на основании анализа результатов лечения как по шкале MMSE, так и по шкале MoCA.

Среди пациентов с нарушениями когнитивных функций, при реабилитации которых использовался Кортиксин, согласно проведенному исследованию по шкале MMSE, когнитивные расстройства легкой степени и отсутствие оных после проведенных курсов терапии наблюдались у 62,5% больных, а среди не получавших данный препарат — у 28,2% ( $p < 0,001$ ) (табл. 3). В то же время, деменция тяжелой сте-

пени наблюдалась у 6,6% пациентов первой группы и у 27,2% — второй группы ( $p < 0,01$ ).

Также согласно результатам проведенного исследования, наблюдаются статистически значимые различия между группами пациентов, в рамках реабилитационного лечения которых использовался и не использовался Кортиксин, относительно динамики состояния когнитивных функций (рис. 1).

Так, в группе больных, получавших Кортиксин, удовлетворительная и выраженная степень улучшения когнитивных функций наблюдалась у 66,4%, в группе не получавших данный препарат аналогичный показатель составляет 32,7% ( $p < 0,001$ ). В то же время, незначительная степень улучшения когнитивных функций в группе Кортиксина составляет 33,6%, в контрольной группе — 67,3% ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Согласно результатам оценки эффективности терапии по шкале MoCA,

в группе пациентов, при реабилитации которых использовался Кортиксин, когнитивные расстройства различной степени выраженности наблюдались у 68,1%, в группе не получавших Кортиксин — у 87,8% ( $p < 0,01$ ).

Также наблюдаются статистически значимые различия между группами исследования в плане динамики состояния когнитивных функций, проанализированной согласно шкале MoCA (рис. 2).

Так, в группе пациентов, в рамках терапии которых применялся Кортиксин, удовлетворительная и выраженная степень улучшения когнитивных функций наблюдалась у 58,8% больных, в группе больных, не получавших данный препарат, — у 29,7% ( $p < 0,001$ ), в то время как незначительная степень улучшения когнитивных функций в группе Кортиксина составляет 41,2%, в контрольной группе — 70,3% ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Применение Кортиксина в статистически достоверной степени способствует нормализации всех исследуемых когнитивных функций (табл. 4, 5). Наибольшее влияние применение данного препарата оказало на нормализацию и улучшение речи, ее беглости, чтения и реализации зрительно-конструктивных/исполнительных навыков, что, безусловно, в значительной степени способствует повышению уровня социально-бытовой адаптации.

Согласно результатам исследования, проведенным по шкале MMSE, в группе имеющих когнитивные нарушения пациентов, получавших Кортиксин, выраженное улучшение речи наблюдалось на фоне терапии у 76,8%, чтения — у 80,3%. Аналогичные показатели среди пациентов, не получавших Кортиксин, составляют соответственно 49,2% ( $p < 0,001$ ) и 51,3% ( $p < 0,001$ ) (табл. 4).

Согласно результатам исследования, проведенного по шкале MoCA, в группе пациентов, в терапии которых использовался Кортиксин, выраженное улучшение речи наблюдалось у 79,6%, выполнения зрительно-конструктивных навыков — у 73,4%, беглости речи — у 62,4%. Аналогичные показатели среди пациентов контрольной группы составляют соответственно 46,4% ( $p < 0,001$ ), 46,6% ( $p < 0,001$ ) и 37,2% ( $p < 0,001$ ) (табл. 5).

Как показали результаты исследования, реабилитация с использованием нейропептидной терапии в существенной степени влияет и на купирование и уменьшение выраженности

болевых синдромов у пациентов после инсульта, что, безусловно, расширяет возможности использования различных методов и видов реабилитации и, соответственно, способствует повышению эффективности реабилитации. Как мы видим, наблюдаются статистически значимые различия в отношении купирования и уменьшения выраженности болевого синдрома в группах, получавших и не получавших Кортексин.

Так, отсутствие и минимальная выраженность болевого синдрома, согласно шкале Хаскиссона (ВАШ), среди пациентов, страдающих теми или иными болевыми синдромами, на фоне терапии с применением Кортексина отмечались у 85,3% пациентов, в контрольной группе — у 70,4% ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Соответственно оценке эффективности терапии с помощью многомерного вербально-цветового теста боли, купирование болевого синдрома или очень слабая боль в группе Кортексина отмечались в 89,4% случаев. Аналогичный показатель в группе, не получавших Кортексин, составил 75,7% ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Данное заключение, на первый взгляд, может показаться достаточно неожиданным, однако оно может быть объяснено тем, что нейропептиды принимают достаточно активное участие в контроле чувствительности.

Согласно результатам исследования, уровень качества жизни соответственно профилю влияния болезни (Sickness Impact Profile) у пациентов, получавших Кортексин, в статистически достоверной степени выше, нежели у больных, не получавших данный препарат.

Так, в группе пациентов, получавших Кортексин, отсутствие нарушений качества жизни и их минимальная выраженность наблюдались у 62,7%, в контрольной группе — у 45,2% ( $p < 0,01$ ) (рис. 5). Напротив, выраженные и грубые нарушения качества жизни отмечались у 22,6% пациентов в группе Кортексина и у 33,5% — в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Как свидетельствуют результаты исследования, Кортексин статистически достоверно улучшал и физические, и психосоциальные, и бытовые составляющие качества жизни.

Так, в группе пациентов, получавших Кортексин, отсутствие нарушений физических характеристик качества жизни (уход за телом, перемещение, функциональная мобильность)

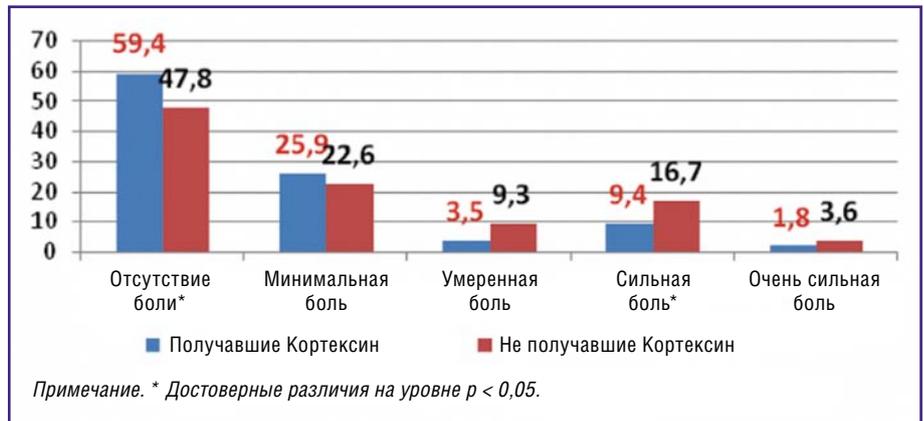


Рис. 3. Распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома, согласно шкале ВАШ, в зависимости от применения Кортексина, %



Рис. 4. Распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома, согласно МВЦТБ, в зависимости от применения Кортексина, %



Рис. 5. Распределение пациентов по степени выраженности нарушений качества жизни соответственно профилю влияния болезни (Sickness Impact Profile) в зависимости от применения Кортексина, %

и их минимальная выраженность наблюдались у 65,3% больных, в контрольной группе — у 46,8% ( $p < 0,01$ ). Выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни отмечали 18,7% пациентов группы Кортексина и 30,3% — контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Отсутствие нарушений психосоциальных аспектов качества жизни (эмо-

циональность, социальное взаимодействие, инициативность, энергичность поведения, общение) и их минимальная выраженность отмечались у 70,2% пациентов, получавших Кортексин, и у 33,4% больных, не получавших данный препарат ( $p < 0,001$ ). Выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни наблюдалось в 15,6% случаев в группе Кортексина

Таблица 5

Распределение пациентов с выраженным улучшением когнитивных функций по шкале MoCA в зависимости от использования Кортиксина, % (абсолютное число)

Показатель	Получавшие Кортиксин		Не получавшие Кортиксин	
	Получавшие Кортиксин	Не получавшие Кортиксин	Получавшие Кортиксин	Не получавшие Кортиксин
Тест «соединение цифр и букв»	70,6 (377)**	51,2 (267)**		
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	73,4 (392)*	46,6 (243)*		
Называние	77,5 (414)**	56,1 (293)**		
Память	75,5 (403)**	55,6 (290)**		
Внимание	66,5 (355)**	49,6 (259)**		
Речь	79,6 (425)*	46,4 (242)*		
Беглость речи	62,4 (333)*	37,2 (194)*		
Абстракция	49,6 (265)**	28,9 (151)**		
Отсроченное воспроизведение	68,4 (365)**	50,2 (262)**		
Ориентация	63,5 (339)***	48,7 (254)***		

Примечание. Достоверные различия между терапевтической и контрольной группами на уровне: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

и в 36,8% — в контрольной группе ( $p < 0,01$ ) (табл. 6).

В группе пациентов, получавших Кортиксин, отсутствие нарушений бытовых характеристик качества жизни (работа, сон, отдых, досуг, питание, ведение домашнего хозяйства) и их минимальная выраженность наблюдались у 60,2% больных, в контрольной группе — у 48,2% ( $p < 0,05$ ). Выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни отмечали 20,8% пациентов в группе Кортиксина и 33,5% — в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

### Выводы

Как показали результаты исследования, применение Кортиксина при реабилитации пациентов после инсульта в статистически достоверной степени повышает эффективность проводимого лечения, что проявляется и в отношении повышения степени восстановления двигательных, чувствительных, когнитивных функций пациентов, и в отношении возрастания уровня их социально-бытовой адаптации и качества жизни.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. При проведении реабилитации пациентов, перенесших инсульт, применение Кортиксина является оправданным и целесообразным.
2. Выявлена высокая эффективность Кортиксина, применение которого в статистически значимой степени способствует повышению степени восстановления различных функций пациентов и уровня их социально-бытовой адаптации.
3. Применение Кортиксина в статистически достоверной степени влияет на улучшение когнитивных функций пациентов после инсульта.
4. Выявлена достаточно высокая анальгетическая активность Кортиксина, применение которого в статистически значимой степени способствует купированию болевых синдромов, развитие которых связано с перенесенным пациентами инсультом.
5. Применение Кортиксина способствует статистически значимому повышению уровня качества жизни пациентов после инсульта.

Использование данного препарата содействует статистически достоверному улучшению и физических, и психосоциальных, и бытовых аспектов качества жизни.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов о положительном влиянии Кортиксина на повышение эффективности реабилитации пациентов, перенесших инсульт [24–26].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об оправданности и целесообразности применения препарата Кортиксин при проведении реабилитации пациентов, перенесших инсульт, с целью повышения ее эффективности, что, безусловно, позволяет рекомендовать данный препарат для широкого использования в клинической практике.

Учитывая большое разнообразие лекарственных препаратов, предлагаемых для реабилитации пациентов, перенесших инсульт, и отсутствие единодушного мнения исследователей в отношении их эффективности, можно отметить, что дальнейшие исследования в данной области представляются достаточно интересными и чрезвычайно полезными. ■

### Литература

1. Дамулин И. В., Кононенко Е. В. Двигательные нарушения после инсульта: патогенетические и терапевтические аспекты // *Consilium medicum*. 2007. № 2. С. 86–91.
2. Hallet M. Plasticity of human motor cortex and recovery from stroke // *Brain Res Rev*. 2001. Vol. 36. P. 169–174.
3. Камаева О. В., Монро П. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных. Методическое пособие / Под ред. А. А. Скоромца. СПб, 2003.
4. Ковальчук В. В., Скоромец А. А. Основные принципы и результаты деятельности мультидисциплинарной бригады при восстановительном лечении пациентов, перенесших инсульт, на примере опыта работы центра неврологической реабилита-

Таблица 6

Распределение больных по степени выраженности физических, психосоциальных, бытовых аспектов качества жизни в зависимости от применения Кортиксина, % (абсолютное число)

Аспекты качества жизни	Отсутствие нарушений и минимальные нарушения		Выраженные и грубые нарушения	
	Получавшие Кортиксин	Не получавшие Кортиксин	Получавшие Кортиксин	Не получавшие Кортиксин
Физические	65,3 (405)**	46,8 (290)**	18,7 (116)***	30,3 (188)***
Психосоциальные	70,2 (435)*	33,4 (207)*	15,6 (97)**	36,8 (228)**
Бытовые	60,2 (373)***	48,2 (299)***	20,8 (129)***	33,5 (208)***

Примечание. Достоверные различия между терапевтической и контрольной группами на уровне: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

ции // Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. 2007. № 4. С. 5–9.

5. Виленский Б. С. Инсульт. СПб: Медицинское информационное агентство, 1995.

6. Ковальчук В. В. Терапевтические возможности улучшения когнитивных функций, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов после инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. № 12. С. 92–97.

7. De Wied D. The neuropeptide concept // Progr in Brain Res. 1987. Vol. 72. P. 93–108.

8. Ашмарин И. П., Стукалов П. В. Нейрохимия. М.: Изд-во Инст. биомед. химии РАМН, 1996.

9. Hershkovitz M., Zwiers H., Gispens W. H. The effect of ACTH on rat brain synaptic plasma lipid fluidity // Biochim Acta. 1982. Vol. 692. P. 495–497.

10. Скорцова В. И., Евзельман М. А. Ишемический инсульт. Орел, 2006. 404 с.

11. Скоромец А. А., Дамбинова С. А., Дьяконов М. М. и др. Новый биохимический маркер церебральной ишемии // Клиническая медицина Казахстана. 2009. № 1. С. 198–199.

12. Гранстрем О. К., Сорокина Е. Г., Сторожевых Т. П. и др. Последние новости о Кортексине (нейропротекция на молекулярном уровне) // Terra Medica Nova. 2008. № 5. С. 1–4.

13. Семке В. Я., Иванова С. А., Большова А. Нейропротекторы в борьбе с апоптозом и их применение на ранних этапах терапии // Медицинский вестник. 2008. № 6–7. С. 15.

14. Machoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index // Md State Med J. 1965. Vol. 14. P. 61–65.

15. Lindmark B. Evaluation of functional capacity after stroke with special emphasis on motor function and activities of daily living // Scand J Rehabil Med Suppl. 1988. Vol. 21. P. 1–40.

16. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol // Stroke. 1985. Vol. 16. P. 885–890.

17. Kwantabisa N. Occupational therapy ADL checklist self maintenance // Merton and Sutton Community NHS Trust. Stroke Rehabilitation Team Protocol. London, 1999. P. 7–9.

18. Folstein M. F., Folstein S. E., Hugh P. R. «Mini-Mental State». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // Journal of Psychiatric Research. 1975. Vol. 12. P. 189–198.

19. Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bedirian V. et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. 2005. Vol. 53. P. 695–699.

20. Scott J., Huskisson E. C. Graphic representation of pain // Pain. 1976. Vol. 2. P. 175–184.

21. Адашинская Г. А., Мейзеров Е. Е., Фадеев А. А. и др. Экспертная система оценки боли, созданная на основе «Многомерного вербально-цветового болевого теста» / Материалы конгресса «Традиционная медицина 2007». М., 2007. С. 502–507.

22. Ковальчук В. В. Оценка эффективности и безопасности Мидокалма в раннем восстановительном периоде инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. № 4. С. 35–40.

23. Bergner M., Bobbitt R. A., Carter W. B. et al. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure // Med. Care. 1981. Vol. 19. P. 787–805.

24. Ковальчук В. В., Лалаян Т. В., Смолко Д. Г. Функциональное состояние пациентов после инсульта: возможности современных подходов к терапии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013. № 2. С. 8–12.

25. Новикова Л. Б., Валитова Г. Г. Особенности лечения пациентов с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии // Участковый терапевт. 2008. № 4. С. 5.

26. Нургузжаев Е. С., Митрохин Д. А., Избасарова А. Ш. и др. Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. № 7. С. 66–69.

# КОРТЕКСИН® – ЮВЕЛИРНАЯ РЕСТАВРАЦИЯ МОЗГА

Уникальный низкодозированный  
нейропептид<sup>1</sup>



- ТРЕХВЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ:  
НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ<sup>2,3</sup>  
НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ<sup>4,6</sup>  
НЕЙРОРЕПАРАЦИЯ<sup>7</sup>
- КОРОТКИЙ КУРС ОТ 10 ДНЕЙ<sup>8</sup>
- ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ<sup>8</sup>

www.geropharm.ru



1. ГРЛС по состоянию на 07.07.2016 <http://grls.rosminzdrav.ru>. 2. Пинелис В. Г. и соавт. Влияние Кортексина на выживаемость культивируемых нейронов мозга, подвергнутых токсическому действию глутамата или лишенных ростовых факторов/СПб.: Наука, 2009. С.107-125. 3. Гранстрем О.К. и соавт. Последние новости о Кортексине (нейропротекция на молекулярном уровне)//Terra Medica Nova. №5, 2008, С.40-44. 4. Карантыш Г.В. Онтогенетические особенности поведенческих реакций и функциональных изменений в мозге крыс в моделях ишемии/гипоксии//Дисс. док. биол. наук: 03.03.01 – Физиология. Ростов-на-Дону, 2014. С.308. 5. Правдухина Г.П. Влияние кортексина на структурно-функциональное состояние межнейронных синапсов развивающейся коры большого мозга белых крыс после внутриутробной острой ишемии//Бюллетень сибирской медицины, 2008. Прил. 2, С.121-124. 6. Шабанов П.Д., Вислобоков А.И. Нейропротекторное действие кортексина и кортагена//Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. №2, Т11, С.17-25. 7. Гранстрем О.К. и соавт. Кортесин (нейропротекция на молекулярном уровне)// Нейроиммунология. Т VIII, №1-2, 2010, С.40-46. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Кортесин®.

Таблица

**Основные хронические соматические заболевания, ассоциированные с нарушением сна\***

Хронические болевые расстройства (например, остеоартрит) являются одной из наиболее распространенных причин жалоб на плохой сон; остеоартрит вызывает тугоподвижность суставов, усиливающуюся по ночам, что делает болезненными движения во время сна и приводит к фрагментации сна

Сердечная недостаточность связана с ортопноэ и пароксизмальной ночной одышкой, которая приводит к частым пробуждениям

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется ночной гипоксемией, которая возникает преимущественно во время фазы быстрого сна

Заболевания мочевыделительного тракта, в том числе доброкачественная гипертрофия предстательной железы и нестабильность детрузора, могут способствовать частым пробуждениям

\* О. В. Воробьева. Нарушения сна при цереброваскулярной болезни, подходы к коррекции // *Лечащий Врач*. 2016. № 10.

Таблица

**Препараты, вызывающие и поддерживающие инсомнию\***

- Антигипертензивные — бета-блокаторы (Пропранолол, Анаприлин, Конкор, Атенолол и др.), альфа-блокаторы (Празозин, Кардура ХЛ, Корнам и др.)
- Респираторные препараты — теофиллин (Теолаир, Теопек, Теотард-ретард, Эуфилонг, Теофиллин Сандоз)
- Противоотечные средства (фенилэфрин, входит в состав капель в нос, глазных капель; псевдоэфедрин, входит в состав комбинированных противоаллергических препаратов)
- Гормоны (кортикостероиды, гормоны щитовидной железы)

\* О. В. Воробьева. Нарушения сна при цереброваскулярной болезни, подходы к коррекции // *Лечащий Врач*. 2016. № 10.

Таблица

**Правила гигиены сна\***

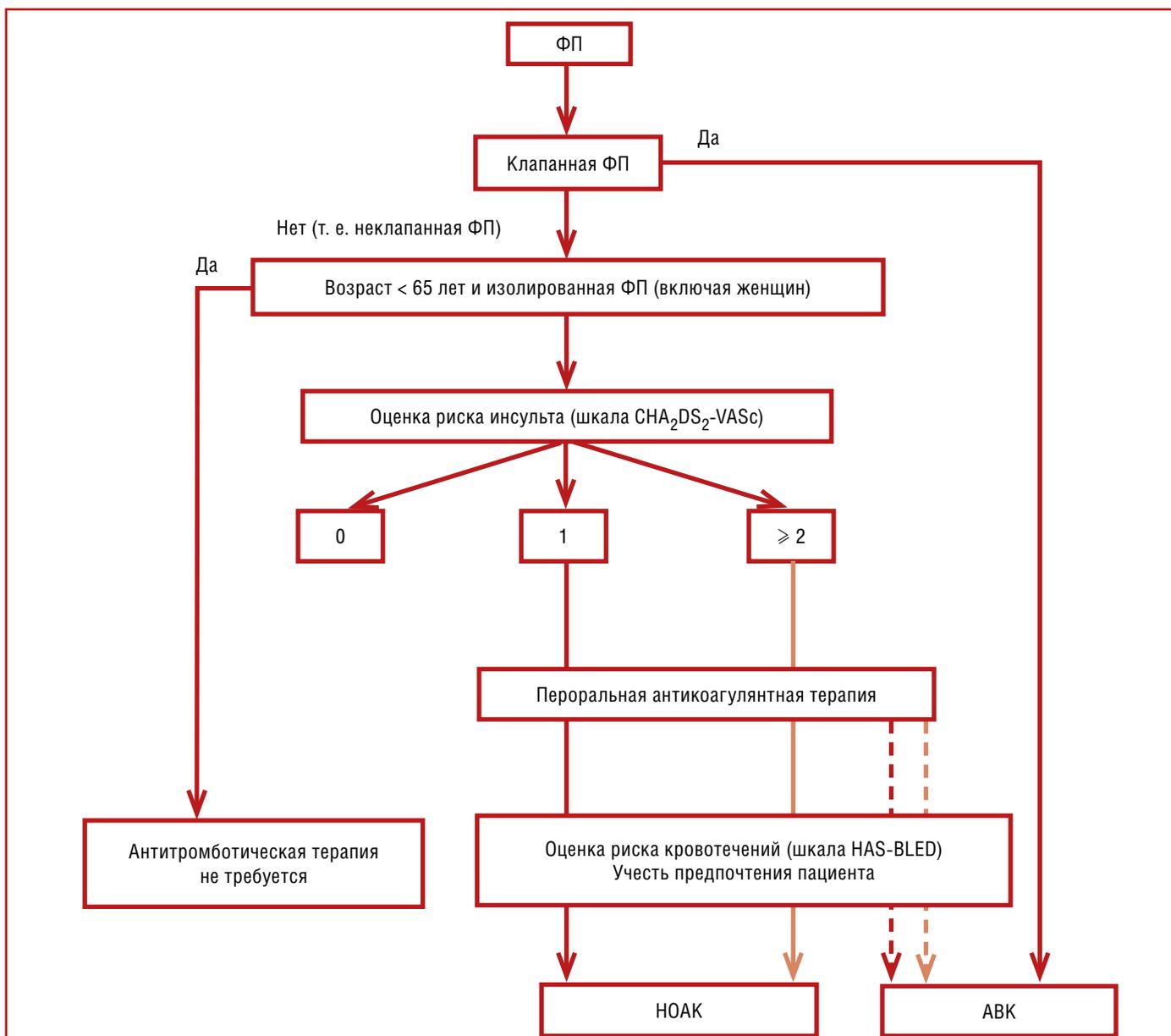
- Необходимо выработать привычку к регулярному сну, что означает отход ко сну и пробуждение в одно и то же время, не нужно проводить в постели времени больше, чем это необходимо для сна
- Не нужно оставаться в постели утром, для того чтобы «доспать»
- Нужно избегать дневного засыпания, или дневной сон должен быть коротким не более 1 часа, и нужно обязательно бодрствовать после трех часов дня
- Необходимо соблюдать регулярный распорядок дня; регулярно принимать пищу, медикаменты, выполнять повседневную работу и физическую активность в одно и то же время, что помогает «ровному ходу» внутренних биологических часов
- Не нужно читать, писать, есть, смотреть телевизор или говорить по телефону в постели
- Не нужно пить крепкий кофе, чай после обеда; нужно избегать прием алкоголя в течение 6 часов до сна и не нужно курить перед сном
- Не нужно ложиться спать голодным, но и не следует употреблять много пищи перед сном
- Полезно расслабиться перед сном (приблизительно за 30 минут до сна), этому может способствовать легкий перекус, определенный ритуал перед сном (приготовление ко сну, прослушивание спокойной музыки или легкое чтение)
- Необходимо избегать активной (возбуждающей) деятельности перед сном (например, энергичные физические упражнения, обсуждение стрессовой проблемы с супругом или партнером или размышление о них с самим собой)
- Необходимо поддерживать в спальне темноту, тишину и комфортную температуру
- Полезна ежедневная физическая нагрузка; физические упражнения лучше всего выполнять в конце дня или ранним вечером (но не позднее 6–7 часов вечера)
- Не следует заставлять себя заснуть; если не удалось заснуть в течение 15–30 минут, то лучше встать и сделать что-то расслабляющее (например, почитать книгу в тускло освещенной комнате); но главное нужно стараться не смотреть на часы или беспокоиться по поводу вероятных последствий бессонной ночи

\* О. В. Воробьева. Нарушения сна при цереброваскулярной болезни, подходы к коррекции // *Лечащий Врач*. 2016. № 10.

**Профилактика тромбозмобилических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий\***

Категория риска	Баллы по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Рекомендованная анти тромботическая терапия
Один «крупный» фактор риска (ФР) или два и более клинически значимых «некрупных» ФР	≥ 2	Антагонист витамина К или новый пероральный антикоагулянт
Один клинически значимый «некрупный» ФР	1	Антагонист витамина К или новый пероральный антикоагулянт (предпочтительно) либо Аспирин 75–325 мг/сут
Нет ФР	0	Аспирин 75–325 мг в сутки или отсутствие анти тромботической терапии (предпочтительно)

\* В. Н. Шишкова. Принципы ведения пациентов после перенесенных инсультов или транзиторных ишемических атак в амбулаторной практике // Лечащий Врач. 2016. № 10.



Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; НОВАК — новые пероральные антикоагулянты; АВК — антагонист витамина К.

Рис. Алгоритм анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий (В. Н. Шишкова. Принципы ведения пациентов после перенесенных инсультов или транзиторных ишемических атак в амбулаторной практике // Лечащий Врач. 2016. № 10)

# Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у подростков с ренальной инфекцией

И. В. Зорин<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

**Резюме.** Оценена эффективность профилактики прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у подростков с ренальной инфекцией. Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 118 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с рефлюкс-нефропатией на разных стадиях тубуло-интерстициального поражения почек.

**Ключевые слова:** рефлюкс-нефропатия, тубуло-интерстициальные болезни, тубуло-интерстициальное поражение почек, ренальная инфекция, профилактика.

**Abstract.** The aim of study was to evaluate the effectiveness of prevention of progression of chronic kidney disease (CKD) in teenagers with renal infection. Materials and methods. We compared clinical and paraclinical data of 40 teenagers aged from 15 year to 17 years with reflux nephropathy (RN) at different stages of tubulointerstitial affection.

**Keywords:** reflux nephropathy, tubulointerstitial diseases, tubulointerstitial affection, renal infections, prevention.

**П**рогрессирование тубуло-интерстициальных болезней почек (ТИБП) у детей с формированием хронической болезни почек (ХБП), терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН), требующей проведения заместительной терапии, а в последующем трансплантации почек, является одной из актуальных проблем нефрологии [1–3].

Тубуло-интерстициальное поражение почек (ТИПП) — это воспалительное (бактериальное и абактериальное) и невоспалительное повреждение интерстициальной ткани почек с расположенными в ней сосудами (артериальными и венозными), лимфатическими протоками, нервными окончаниями, а также чашечно-лоханочной системы врожденного, наследственного или приобретенного генеза с исходом в нарастание необратимых морфологических изменений (интерстициальный фиброз) параллельно со снижением функциональных возможностей почек, формированием ХБП [4].

К факторам инициации и прогрессирования ТИПП относят и ренальную инфекцию [5]. Факторами риска развития ТИПП при ренальной инфекции являются: высокие степени (III–V степени) пузырно-мочеточникового рефлюк-

са (ПМР), двусторонний ПМР, интра-ренальный рефлюкс, сочетание с обструкцией, частые рецидивы ренальной инфекции, поздняя ее диагностика, невыполнение назначений врача, генетические факторы (DD-фенотип гена ангиотензинпревращающего фермента) [6, 7]. Доказательствами роли ренальной инфекции в прогрессировании ТИБП являются: у 85–100% детей с рефлюкс-нефропатией (РН) имеет место ренальная инфекция; ТИПП наблюдается у 25% детей с рецидивирующим течением ренальной инфекции; частота ТИПП коррелирует со степенью ПМР, ТИПП более типичен для ПМР на фоне ренальной инфекции, чем для «стерильного» рефлюкса; ТИПП может быть смоделировано созданием ПМР и его инфицированием [8–11]. Установлена зависимость прогрессирования ТИПП от ПМР: чем меньше степень ПМР, тем большее значение имеет ренальная инфекция в прогрессировании ТИБП [12, 13]. Р.А. Жетищев, проведя прижизненные морфологические исследования ткани почек больных с РН, установил, что у 15% обследованных детей с ренальной инфекцией на фоне ПМР развивается ТИПП [14].

Повреждение почечной паренхимы наиболее часто отмечается при инфицировании интра-ренального рефлюкса [15, 16]. Ренальная инфекция является одним из основных факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последую-

щей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [17].

Установлено, что при ПМР высокой степени происходит нарушение внутривисцеральной гемодинамики путем снижения артериального кровотока вследствие повышения внутривисцерального и внутривисцерального давления [18]. Таким образом, у больных с нарушениями гемодинамики возникает не только микробно-воспалительное поражение почек, но и нарушение внутривисцеральной гемодинамики, приводящее к формированию стойкой ишемии почки с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует развитию артериальной гипертензии ренального генеза. Установлено, что ангиотензин II, продукт активации РААС, является медиатором оксидативного стресса, стимулирует высвобождение проокислительных цитокинов и факторов роста, стимулирует активацию фибробластов [19]. Доказано, что ангиотензин II участвует в процессе фиброгенеза, вызывая фенотипические изменения фибробластов, превращая их в миофибробласты ( $\alpha$ -гладкомышечные активные клетки) [20, 21]. В экспериментальной модели при длительном введении ангиотензина II крысам у них развивалась атрофия и дилатация канальцев, инфильтрация ткани моноцитами и фиброз интерстиция с отложе-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
zorin2000@yandex.ru

Таблица 1

## Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

Исследуемый признак	Больные РН, n = 40	
	n	%
<b>Возраст</b>		
15–18 лет	40	100
<b>Пол</b>		
Мальчики	19	47,5
Девочки	21	52,5
<b>Давность болезни</b>		
4–6 лет	8	20
Более 6 лет	32	80
<b>Соотношение</b>		
Мальчики:девочки	1:1,1	
Средний возраст, лет (M ± m)	16,4 ± 0,67	

нием в нем коллагена IV типа [22, 23]. Культуры фибробластов почечного интерстиция также имеют рецепторы к ангиотензину II, поэтому после его введения происходит ускорение клеточной пролиферации, экспрессия и синтез белков внеклеточного матрикса, таких как фибронектин, а также ТФР-β [24]. При этом присутствие миофибробластов в тубуло-интерстициальной ткани почки тесно коррелирует с распространенностью интерстициального фиброза и состоянием почечных функций [25].

Таким образом, замыкается патологический механизм прогрессирования ТИБП, состоящий из оксидативного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции [26]. Установлено, что у детей с часто рецидивирующим течением ренальной инфекции увеличивается продукция медиаторов воспаления с развитием ТИПП [27]. Этот факт способствует развитию более выраженных как морфологических, так и функциональных тубулоинтерстициальных изменений почек [28, —30]. Каждое последующее обострение ренальной инфекции расширяет зону ТИПП, способствуя процессам фиброгенеза [31].

Изучение вопросов участия ренальной инфекции в прогрессировании ХБП, ее профилактики является перспективным

направлением нефрологии детского возраста [32, 33].

### Материалы и методы исследования

Цель исследования — оценить эффективность профилактики прогрессирования ХБП у подростков с ренальной инфекцией.

Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 40 детей в возрасте от 15 до 18 лет с РН (n = 40) с ренальной инфекцией на разных стадиях ТИПП (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;
  - возраст пациентов от 15 года до 18 лет включительно;
  - наличие верифицированного диагноза РН по международным критериям.
- Критерии исключения больных из исследования:
- отказ родителей от участия в клиническом исследовании;
  - двусторонняя РН.

В результате проведенного обследования были выделены следующие группы клинического наблюдения согласно классификации J. M. Smellie [34]:

- 1) дети с рефлюкс-нефропатией А (n = 10);
- 2) дети с рефлюкс-нефропатией В (n = 10);
- 3) дети с рефлюкс-нефропатией С (n = 10);
- 4) дети с рефлюкс-нефропатией D (n = 10).

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга.

Нефросцинтиграфия, позволившая верифицировать степени РН, проводилась на базе отделений радиоизотопной диагностики ГБУЗ ОрОКБ.

Всем детям проведены специальные микробиологические исследования мочи, включающие определение степени бактериурии секторным посевом на кровяной агар и среду Эндо. Видовую идентификацию выделенной урофлоры осуществляли общепринятыми методами. У изолированных

штаммов микроорганизмов определяли чувствительность к антимикробным препаратам.

Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по пробам Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, суточной экскреции с мочой титруемых кислот, аммиака.

Профилактика прогрессирования ХБП у подростков с ренальной инфекцией включала в себя последовательное использование уросептиков, фитопрепарата Фитолизин в дозе 1 чайная ложка 3 раза в день 4 недели параллельно с назначением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла в дозе 1 мг/кг/24 ч в 2 приема. Пациенты наблюдались проспективно 1 год.

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при  $p < 0,05$ . Оценка эффективности профилактики прогрессирования ХБП проведена с помощью принципов доказательной медицины с оценкой снижения абсолютного риска (САР), снижения относительного риска (СОР); числа больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ); частоты исходов в контрольной группе (ЧИК), частоты исходов в группе лечения (ЧИЛ).

### Результаты исследования

Проведена оценка эффективности медикаментозной профилактики ХБП у подростков с ренальной инфекцией на разных стадиях ТИПП. Критериями эффективности профилактики ХБП были приняты: частота обострений ренальной инфекции и их длительность, функциональное состояние почек по скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Определение показателей, заявленных как критерии эффективности, проводилось нами в динамике одного года.

Проведя анализ частоты обострений ренальной инфекции после терапии уросеп-

Таблица 2

## Частота и длительность обострений ренальной инфекции у пациентов с РН до и после проведения медикаментозной профилактики

Показатели	Степень тяжести РН			
	Степень А, n = 10 M ± m	Степень В, n = 10 M ± m	Степень С, n = 10 M ± m	Степень D, n = 10 M ± m
Частота обострений ренальной инфекции до лечения (количество в год)	2,35 ± 0,2*	3,2 ± 0,26*	3,35 ± 0,22**	3,41 ± 0,38**
Частота обострений ренальной инфекции после лечения (количество в год)	1,71 ± 0,55*	2,33 ± 0,24*	3,27 ± 0,29**	3,35 ± 0,44**
Длительность обострений ренальной инфекции до лечения (дней)	12,71 ± 2,69*	12,79 ± 2,26*	12,85 ± 3,01**	12,92 ± 2,74**
Длительность обострений ренальной инфекции после лечения (дней)	9,27 ± 1,96*	9,33 ± 1,27*	12,49 ± 2,92**	12,62 ± 2,67**

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p > 0,05$ .

Таблица 3

## Показатели эффективности профилактики прогрессирования ХБП у детей с РН А, РН В

Показатель	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР (95% ДИ)	САР (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	p
Частота обострений ИМС	64	36	75	27	4	< 0,05
Длительность обострений ИМС	64	36	75	27	4	< 0,05

Таблица 4

## Показатели эффективности профилактики ХБП иАПФ

Показатель	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР (95% ДИ)	САР (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	p
СКФ	48	52	8 (5–14)	4 (6–18)	25 (4–36)	< 0,05

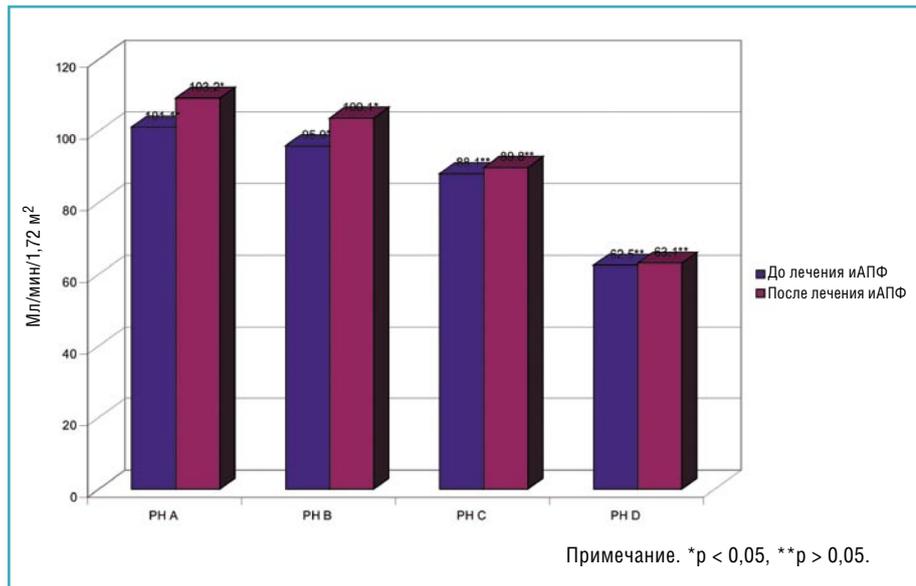


Рис. СКФ до и после терапии иАПФ

тиками и Фитолизином в динамике одного года, установлено снижение частоты обострений ренальной инфекции у пациентов начальных стадий ТИПП: РН А  $1,71 \pm 0,55$ , РН В  $2,33 \pm 0,24$  раз в год ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Нами не установлено достоверных различий показателей частоты обострений ренальной инфекции у пациентов с РН С  $3,27 \pm 0,29$  и РН D  $3,35 \pm 0,44$  ( $p > 0,05$ ).

Проведя анализ длительности обострений ренальной инфекции после получения профилактической терапии уросептиками и Фитолизином в течение одного года, установлено снижение длительности обострений ренальной инфекции у пациентов начальных стадий РН: РН А до  $9,27 \pm 1,96$ , РН В до  $9,33 \pm 1,27$  дня ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Нами не установлено достоверных различий показателей длительности обострений ренальной инфекции у пациентов с РН С  $12,49 \pm 2,92$  и РН D  $12,62 \pm 2,67$  дня ( $p > 0,05$ ).

Эффективность профилактики прогрессирования ХБП подтверждена методами доказательной медицины с определением снижения относительного

риска (СОР), снижения абсолютного риска (САР), числа больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ) (табл. 3).

Проведено определение СКФ у пациентов с РН на разных стадиях ТИПП после терапии иАПФ в динамике одного года.

Установлено увеличение СКФ у пациентов с РН А до  $103,2 \pm 1,22$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, с РН В до  $100,1 \pm 0,36$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) на фоне терапии иАПФ в течение одного года. Таким образом, у детей с РН В, соответствовавшей I стадии ХБП, произошло ее купирование на фоне нефропротективной терапии иАПФ в течение одного года.

Нами не установлено достоверного увеличения ( $p > 0,05$ ) СКФ у детей с РН С ( $89,8 \pm 0,62$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), РН D ( $63,1 \pm 1,25$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на фоне терапии иАПФ в течение одного года.

Эффективность профилактики прогрессирования ХБП иАПФ подтверждена методами доказательной медицины с определением СОР, САР; ЧБНЛ, частоты исходов в контрольной группе (ЧИК), частоты исходов в группе лечения (ЧИЛ) (табл. 4).

## Обсуждение

Основными критериями оценки эффективности профилактики прогрессирования ХБП у подростков с ренальной инфекцией являются снижение частоты и длительности ее рецидивов на 27%, увеличение на 4% СКФ, подтверждающих обратимость I стадии ХБП у пациентов с ТИПП.

Отсутствие эффекта от профилактики прогрессирования ХБП на II стадии (С 2) доказывает необратимое прогрессирующее снижение функциональных возможностей почек у подростков с ренальной инфекцией, что подтверждает необходимость профилактики ХБП.

Проведенная оценка эффективности профилактики ХБП у детей обосновывает использование данных групп лекарственных препаратов для профилактики прогрессирования нефросклероза у пациентов с ренальной инфекцией.

## Литература

- Игнатова М. С. Проблемы прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции // Нефрология и диализ. 2005. Т. 4, № 7. С. 428–434.
- Center for Disease Control and Prevention: CDC Growth Charts: U.S. <http://www.cdc.gov/nchs/about/maior/nhanes/growthcharts/background.htm> (2008).
- Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney International. 2005. Vol. 67. P. 2089–2100.
- Вялкова А. А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 3. С. 122–127.
- Вялкова А. А., Гриценко В. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003. С. 21–31.
- Маковецкая Г. А., Гасилова Е. С., Борисова О. В. Функциональный портрет почки при тубулоинтерстициальных поражениях у детей // Нефрология. 2003. № 2. С. 55–61.
- Lorz C., Justo P., Subira D. et al. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role for ER stress // J Am Soc Nephrol. 2004. V. 15 (2). P. 380–389.
- Лопаткин Н. А. (ред.) Урология: нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- Пекарева Н. А., Пантелеева Е. Ю., Лоскутова С. А., Чупрова А. В. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрия. 2008. № 3. С. 31–36.
- Edwin A. S. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective // Pediatr Radiol. 2008. Vol. 38. P. 76–82.
- Jose M. P. S., Jose S. S. D., Eleonora M. L. et al. Independent risk factors for renal damage in a series

- of primary vesicoureteral reflux: A multivariate analysis. // *Nephrology*. 2009. Vol. 14 (2). P. 198–204.
12. *Soylu A., Demir B. K., Tirkmen M.* et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux // *Pediatr Nephrol*. 2008. Vol. 23 (12). P. 2227–2232.
  13. *Chertin B., Natsheh A., Fridmans A.* et al. Renal scarring and urinary tract infection after endoscopic correction of vesicoureteral reflux // *J. Urol*. 2009. Vol. 182 (4). P. 1706–1707.
  14. *Жетищев Р.А., Мамбетова А.М.* Диспластические фенотипы у больных с врожденными аномалиями органов мочевой системы / *Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, посвященного 85-летию академика РАМН В.А. Таболина*. Москва, 16–18 июня. 2011. С. 81.
  15. *Бухарин О.В., Вязлова А.А., Гриценко В.А.* Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2003. № 2. С. 42–47.
  16. *Hagerty J., Maizels M., Kirsch A.* et al. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection // *J. Urol*. 2008. Vol. 72 (1). P. 72–78.
  17. *Вязлова А.А., Гриценко В.А.* Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / *Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России*. СПб, 2003. С. 21–31.
  18. *Haberlik A.* Detection of low-grade vesicoureteral reflux in children by color Doppler imaging mode // *Pediatr. Surg. Int*. 1997. V. 12 (1). P. 38–43.
  19. *Карабаева, А. Ж., Каюков И. Г., Есаян А. М., Смирнов А. В.* Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек // *Нефрология*. 2006. Т. 10, № 4. С. 43–48.
  20. *Mezzano S. A., Ruiz-Ortega M., Egido J.* Angiotensin II and renal fibrosis // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. № 3. P. 635–638.
  21. *Sun Y., Zhang J., Zhang J. Q., Ramirez F. J. A.* Local angiotensin II and transforming growth factor- $\beta$  in renal fibrosis of rats // *Hypertension*. 2000. V. 35. P. 1078–1082.
  22. *Ninichuk V., Kulkarni O., Clauss S.* Tubular atrophy, interstitial fibrosis and inflammation in type 2 diabetic db/db mice. An accelerated model of advanced diabetic nephropathy // *European journal of medical research*. 2007. Vol. 12 (8). P. 351–355.
  23. *Powell D. W., Bertram C. C., Cummins T. D.* Renal tubulointerstitial fibrosis in OVE26 diabetic mice // *Nephron Exp Nephrol*. 2009; 111: e11-e19.
  24. *Zeisberg M., Strutz F., Muller G. A.* Role of fibroblast activation in inducing interstitial fibrosis // *Nephrol*. 2000. 13 [Suppl 3]. P. 111–120.
  25. *Gabbiani G.* The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases // *J. Pathol*. 2003; 200. P. 500–503.
  26. *Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н.* Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // *Цитокины* и воспаление. 2007. № 4. С. 9–21.
  27. *Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е., Олхова Е. Б., Цукерман Л. И., Хворостов И. Н.* Факторы роста при рефлюкс-нефропатии у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2004. Т. 3, № 2. С. 85.
  28. *Hansson S., Dhamey M., Sigstrom O.* et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection // *J Urol*. 2004. Vol. 172. P. 1071.
  29. *Moghazi S., Jones E., Schroeppele J.* et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67. P. 1515–1520.
  30. *Паунова С. С.* Рефлюкс-нефропатии. В кн.: *Детская нефрология. Руководство для врачей*. 3-е издание / Под ред. М. С. Игнатовой. М.: МИА. 2011. С. 502–511.
  31. *Brezniceanu M. L., Liu F., Wei C. C.* Attenuation of interstitial fibrosis and tubular apoptosis in db/db transgenic mice overexpressing catalase in renal proximal tubular cells // *Diabetes*. 2008; 57. P. 451–459.
  32. *Eriksen B. O., Ingebretsen O. C.* The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69. P. 375–382.
  33. *Guan Y.* Nuclear receptors link gender dimorphism of renal disease progression // *Kidney Inter*. 2006. Vol. 70. P. 1889–1890.
  34. *Smellie J. M., Ransley P. G.* Development of new renal scars: a collaborative study // *VJM*. 1985. V. 290. P. 1457–1460.

# ОДИН НОМЕР бесплатно



# Клинико-экономический анализ применения пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и лечения острой инфекционной диареи у детей

**К. В. Герасимова\***<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

**Е. В. Деркач\*\***, кандидат медицинских наук

**В. К. Федяева\*\*\***

**О. Ю. Реброва\*\*\*\***, доктор медицинских наук

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

\*\* **ФГБОУ ВПО РАНХиГС при Президенте РФ, Москва**

\*\*\* **ФГБУ НИФИ Минфина РФ, Москва**

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

**Резюме.** Проведен клинико-экономический анализ применения пробиотиков по сравнению с отсутствием профилактики пробиотиками антибиотик-ассоциированной диареи и лечения пробиотиками острой инфекционной диареи у детей, основанный на гипотезе, сформированной по результатам систематического обзора.

**Ключевые слова:** антибиотик-ассоциированная диарея, острая инфекционная диарея; пробиотики, систематический обзор.

**Abstract.** Health & Value analysis was performed to compare usage of probiotics with absence of probiotic usage in prevention of antibiotic-associated diarrhea and treatment of acute infectious diarrhea in children. The hypothesis for this analysis was based on the results of systematic review.

**Keywords:** antibiotic-associated diarrhea, acute infectious diarrhea, probiotics, systematic review.

**П**робиотики — широкая группа родов, видов и штаммов бактерий, являющихся нормальной бактериальной флорой организма человека, кроме того, к пробиотикам относятся также некоторые небактериальные организмы (например, дрожжи). Пробиотики применяются в терапевтических целях при различных патологических состояниях, будучи зарегистрированы как биологически активные добавки или как лекарственные препараты (ЛП).

Условием широкого применения медицинских вмешательств является их не только клиническая, но и экономическая эффективность. В Российской Федерации не проводилось клинико-экономического анализа применения пробиотиков, что обусловило актуальность настоящего исследования.

Целью настоящего исследования являлась клинико-экономическая оценка целесообразности применения двух присутствующих на российском фармацевтическом рынке пробиотиков — Бифиформ и Бифиформ Бэби — для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) и лечения острой инфекционной диареи (ОИД) у детей.

Бифиформ зарегистрирован как лекарственный препарат (лекарственная форма — капсулы с кишечнорастворимым покрытием), в его состав входят *Bifidobacterium longum* ( $1 \times 10^7$  КОЕ) и *Enterococcus faecium* ( $1 \times 10^7$  КОЕ), и, согласно инструкции, может применяться у детей с 2 лет.

Бифиформ Бэби является биологически активной добавкой (форма — масляный раствор), содержит *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^8$  КОЕ) и *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^7$  КОЕ) и рекомендован детям с рождения.

Исследование проводилось в два этапа:

1. Систематический обзор исследований, посвященных применению пробиотиков для профилактики ААД и для лечения ОИД у детей.

2. Клинико-экономический анализ применения пробиотиков Бифиформ и Бифиформ Бэби по сравнению с отсутствием профилактики и лечения пробиотиками.

## Методика исследования

### Методика выполнения систематического обзора

Поиск исследований осуществлялся в период 01.11.2015–15.01.2016 в базах данных Medline (pubmed.org), Регистре клинических исследований (clinicaltrials.gov), The Cochrane Library (систематические обзоры, thecochranelibrary.com) и Научной электронной библиотеке (elibrary.ru). В рассмотрение включались следующие исследования:

- метаанализы по применению любых пробиотиков у детей с релевантными показаниями;
  - рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), в которых изучались сочетания штаммов пробиотиков, включенных в продукты серии Бифиформ, применяемых у детей с релевантными показаниями, в сравнении с отсутствием вмешательства, плацебо или другими анализируемыми продуктами.
- Анализовались следующие критерии оценки эффективности, имеющие наибольшее клиническое значение и оценивавшиеся в большинстве исследований:
- при изучении ААД — доля пациентов с ААД среди всех получавших антибиотики;
  - при изучении ОИД — продолжительность диареи, нормализация стула к определенным суткам.

Риски систематических ошибок в отобранных РКИ оценивались по методике [1], основанной на документах Кокрановского сотрудничества (<http://handbook.cochrane.org/>, раздел 8.5.a), выполнялась также собственная экспертная оценка корректности статистического анализа. Общая оценка методологического качества РКИ выполнялась по методике [2].

Выполнялся статистический анализ вторичных данных (результатов исследований, представленных в публикациях). Использовался



Рис. 1. Сценарии для расчета затрат, обусловленных ААД, при применении пробиотиков и без них

пакет прикладных программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США) и онлайн-калькуляторы <http://statpages.info/ctab2x2.html>, <http://graphpad.com/quickcalcs/ttest2>.

**Методика проведения клинико-экономического анализа применения пробиотиков Бифиформ и Бифиформ Бэби по сравнению с отсутствием профилактики и лечения пробиотиками**

Клинико-экономический анализ применения пробиотиков Бифиформ и Бифиформ Бэби по сравнению с отсутствием профилактики и лечения пробиотиками заключался в расчете затрат на лечение диареи у детей при применении пробиотиков и без них.

Гипотеза исследования заключалась в том, что расходы на применение пробиотиков Бифиформ и Бифиформ Бэби полностью или в значительной степени компенсируются сокращением затрат на лечение диареи за счет снижения частоты ААД и длительности ОИД.

Расчет затрат на лечение ААД и применение Бифиформа и Бифиформа Бэби для профилактики ААД у детей производился для двух сценариев:

Таблица 1

**Частота ААД и условия ее лечения в зависимости от возраста: результаты экспертного опроса**

Возраст	Частота развития ААД, % от общего числа случаев использования антибиотиков	Доля больных с ААД, %	
		Стационарно	Амбулаторно
0–1 год	32	70	30
2–6 лет	29	63	37
7–11 лет	20	51	49
12 лет и старше	16	46	54

1. Ребенок получает антибиотикотерапию по поводу основного заболевания в амбулаторных условиях, при развитии ААД часть детей продолжает лечиться амбулаторно, а часть госпитализируется.
2. Ребенок получает антибиотикотерапию основного заболевания в стационарных условиях, при развитии ААД увеличивается длительность госпитализации (согласно результатам опроса экспертов — в среднем на 4 дня).

В результате экспертной оценки также установлено, что при обоих сценариях применение пробиотиков (Бифиформа и Бифиформа Бэби) позволяет сократить частоту развития ААД в 2 раза.

Схематично сценарии для расчета затрат на ААД при применении Бифиформа и Бифиформа Бэби и без них в виде дерева решений изображены на рис. 1.

Частота развития ААД при антибиотикотерапии и доля больных с ААД, пролеченных амбулаторно или в условиях стационара, определены в ходе опроса экспертов — практикующих педиатров, результаты экспертной оценки представлены в табл. 1.

Для каждого варианта ведения больного в первом сценарии рассчитывались прямые медицинские, прямые немедицинские и косвенные затраты, обусловленные ААД, с учетом вероятности ее развития и лечения в разных условиях (амбулаторных или стационарных).

В прямые медицинские расходы, обусловленные лечением ААД в амбулаторных условиях, включали стоимость лекарственной терапии и медицинских услуг для постановки диагноза и контроля за ходом лечения; в стационарных условиях — полную стоимость законченного случая стационарного лечения.

Для каждого варианта ведения больного во втором сценарии также рассчитывались прямые медицинские, прямые немедицинские и косвенные затраты, обусловленные ААД, с учетом вероятности ее развития, но в прямые медицинские расходы включали только стоимость продления госпитализации при развитии ААД.

Для варианта ведения больного с применением пробиотиков в обоих сценариях в расчетах учитывались затраты на Бифиформ Бэби (для детей первых двух лет жизни) или Бифиформ (для детей старше 2 лет).

Таблица 2

**Виды учитываемых затрат согласно разным позициям исследования**

Вид затрат	Позиция исследования		
	Здравоохранение	Общество	Государство
Прямые медицинские (расходы на лекарства)	± (лекарства в амбулаторных условиях только для детей до 3 лет)	±	± (лекарства в амбулаторных условиях только для детей до 3 лет)
Прямые медицинские (расходы на медицинские услуги)	±	±	±
Прямые немедицинские	-	-	±
Косвенные	-	±	±

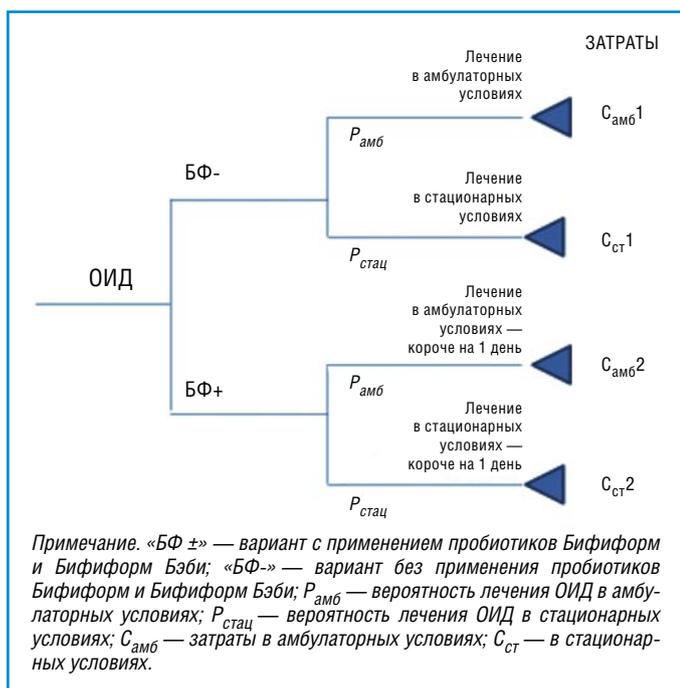


Рис. 2. Сценарий для расчета затрат, обусловленных ОИД, при применении пробиотиков и без них

Таблица 3

Доля больных с ОИД, пролеченных в соответствующих условиях в зависимости от возраста: результаты экспертного опроса

Возраст	Доля больных с ОИД, %	
	Стационарно	Амбулаторно
0–1 год	72	28
2–6 лет	53	47
7–11 лет	22	78
12 лет и старше	14	86

В связи с тем, что разные затраты несут разные отрасли экономики, а некоторые расходы являются личными расходами пациента и его семьи, необходимо ясно обозначать позицию исследования при расчете затрат, обусловленных заболеваниями [4]. В нашем исследовании мы рассчитывали затраты отдельно с позиции системы здравоохранения, государства и общества. Виды затрат, учтенные при расчетах с разных позиций исследования, указаны в табл. 2.

Поскольку источники финансирования, объем и содержание медицинской помощи, а также дозировки ЛП для лечения диареи могут отличаться в зависимости от возраста ребенка, расчет затрат проводился отдельно для 5 возрастных групп детей:

- 0–1 год (соответствует первым двум годам жизни ребенка);
- 2 года (от исполнения полных двух лет до исполнения полных трех);
- 3–6 лет;
- 7–11 лет;
- 12 лет и старше.

Разбивка на возрастные группы проведена в соответствии с инструкциями по медицинскому применению исследуемых препаратов [6–12], согласно которым назначаемые дозы пробиотиков отличаются для детей 0–1 года, 2–6 лет, 7–11 лет и 12 лет и старше. Дети в возрасте 2 лет выделены в отдельную группу, потому что дозирование препаратов для них уже производится как для детей в возрасте от 2 до 6 лет, но они имеют право получать бесплатные лекарства до трех лет, соответственно, затраты на их лекарственное лечение являются затратами здравоохранения.

Частота оказания медицинской помощи в разных условиях, перечень и объем потребляемых ресурсов при лечении диареи были определены в ходе формализованного опроса 10 экспертов — практикующих педиатров по специально разработанной форме. Ответы обобщались и для расчета затрат использовались средние арифметические значения указанных в опросниках количественных показателей, отражающих потребление ресурсов.

Источником информации о стоимости амбулаторных медицинских услуг и законченного случая стационарного лечения диареи служила территориальная программа обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 г. [5].

Затраты на амбулаторное лечение ААД и ОИД включали расходы на лекарственную терапию, консультации специалистов и лабораторные исследования. В то время как затраты на стационарное лечение были приняты равными стоимости законченного случая стационарного лечения «неинфекционных гастроэнтеритов, колитов и функциональных кишечных нарушений» и «кишечных инфекций» для ААД и ОИД соответственно.

Источником информации о ценах на ЛП служили:

- для ЛП, включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), — предельные зарегистрированные оптовые цены [13];
- для ЛП, не включенных в ПЖНВЛП, — данные анализа государственных закупок препаратов учреждениями здравоохранения в 2016 г. [14].

Цены на Бифиформ и Бифиформ Бэби были рассчитаны как средние значения цен в аптеках г. Москвы. Режим дозирования пробиотиков соответствовал инструкциям по их применению [6–12]; длительность лечения пробиотиками ОИД у детей разных возрастов уточнена в ходе опроса экспертов.

Выплаты по ВУТ рассчитывались как произведение количества часов работы, пропущенных родителями по болезни детей, и размера среднемесячной заработной платы в час. Затраты, связанные с потерей производительности, вычислялись как произведение количества часов работы, пропущенных родителями по болезни детей, и среднего внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения в час. В качестве источника данных был использован статистический сборник «Россия в цифрах 2015 г.» [15].

Данные о количестве часов временной нетрудоспособности, обусловленных развитием ААД, и доле случаев, когда один из родителей оформляет листок нетрудоспособности по уходу за ребенком, также получены в ходе опроса экспертов.

Расчет затрат на лечение ОИД и применение Бифиформа для лечения ОИД у детей строился исходя из того, что часть детей с ОИД в типичной практике лечится в амбулаторных, а часть — в стационарных условиях. При применении пробиотиков вероятность условий лечения не меняется, но длительность лечения сокращается. Схематично сценарий для расчета затрат на ОИД при применении Бифиформа и Бифиформа Бэби и без них в виде дерева решений изображен на рис. 2.

Алгоритм расчета средневзвешенных затрат (затрат с учетом вероятности лечения ОИД в стационарных и амбулаторных условиях) был таким же, как и при расчете затрат, обусловленных ААД. Также как и для ААД, все расчеты проводились отдельно для разных возрастных групп; разница в затратах для каждой возрастной группы определялась для конкретных позиций исследования.

Частота лечения ОИД в стационарных и амбулаторных условиях, определенная на основании мнения экспертов и заложенная в расчеты затрат, приведена в табл. 3.

Источники информации о стоимости затраченных ресурсов были те же, что и для расчета затрат, обусловленных ААД.

В настоящее время существует широкий выбор пробиотиков, значительно различающихся по используемым в них штаммам бактерий и стоимости их применения. На заключительном этапе нами рассчитана стоимость одного дня приема различных пробиотиков, являющихся наи-

Таблица 4

## Характеристика рандомизированных испытаний продуктов Бифиформ и Бифиформ Бэби по профилактике ААД и лечению ОИД и их основные результаты\*

Публикация	Популяция	Исзуемое вмешательство, объем группы	Препарат сравнения, объем группы	Критерий оценки эффективности и его значения в группах изучаемого вмешательства и компаратора	Величина эффекта (ОР, 95% ДИ), сравнение групп (P, тест)
<b>Профилактика ААД</b>					
Correa и соавт., 2005 [38]	Дети 6–36 мес, получавшие антибиотики	Смесь, содержащая <i>Bifidobacterium lactis</i> ( $10^7$ ) и <i>S. thermophilus</i> ( $10^6$ ), 15 дней (n = 80) (аналог Бифиформ Бэби)	Обычная смесь (n = 77)	Частота ААД: 13/80 = 16,3% и 24/77 = 31,2%	P = 0,044, тест $\chi^2$ 0,52 [0,27; 0,99] P = 0,038, ТКФ
<b>Лечение ОИД</b>					
Мао и соавт., 2008 [39]	Дети 6–36 мес на естественном или смешанном вскармливании с диареей более 48 часов	Группа 1: безлактозная смесь, содержащая <i>Bifidobacterium lactis</i> ( $10^8$ КОЕ) и <i>S. thermophilus</i> ( $5 \times 10^7$ КОЕ), n = 71, M ± m: 2,7 ± 0,1 ч Группа 2: безлактозная смесь, содержащая <i>Bifidobacterium lactis</i> ( $10^9$ КОЕ) и <i>S. thermophilus</i> ( $5 \times 10^8$ КОЕ), n = 70, M ± m: 2,8 ± 0,2 ч (аналог Бифиформ Бэби)	Безлактозная смесь, n = 71, M ± m: 2,8 ± 0,2 ч	Длительность диареи (до первого сформированного стула при условии последующих не жидких)	P > 0,05 (Kruskal-Wallis ANOVA)
Мескина, 2014 [37]	Дети 2–14 лет со среднетяжелой формой ОИД, водянистая диарея	Бифиформ (n = 20) M ± m: 4,3 ± 0,3 ч	Аципол (n = 20) M ± m: 5,1 ± 0,3 ч	Срок нормализации стула	P < 0,05 (Т-критерий Стьюдента) P = 0,067 (Т-критерий Стьюдента)
	Дети 2–14 лет со среднетяжелой формой ОИД, инвазивная диарея	Бифиформ (n = 26) M ± m: 6,0 ± 0,5 ч	Аципол (n = 23) M ± m: 7,6 ± 0,2 ч	Срок нормализации стула	P < 0,05 (Т-критерий Стьюдента) P = 0,007 (Т-критерий Стьюдента)

Примечание. \*Здесь и далее курсивом выделены собственные расчеты.

более популярными на фармацевтическом рынке в России (по данным агентства IMS Health за декабрь 2015 г.): Линекс, Бифиформ, Аципол и Хилак форте.

Режим дозирования определен согласно указанному в инструкциях по медицинскому применению исследуемых препаратов [6–12]. Цены на пробиотики были рассчитаны как средние значения цен в аптеках г. Москвы.

## Результаты исследования

### Результаты систематического обзора

Пробиотики изучаются по разным показаниям на международном и локальном уровне как на уровне штаммов и их комбинаций, так и на уровне коммерческих продуктов/препаратов. Показано, что эффекты штаммоспецифичны, существуют международные рекомендации по употреблению определенных штаммов в тех или иных ситуациях (например, рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (World Gastroenterology Organisation, WGO) [40]).

Нами найдены и проанализированы 21 систематический обзор применения различных пробиотиков [16–36] и 3 РКИ, в которых исследовались препарат Бифиформ [37] и комбинации штаммов, содержащихся в Бифиформ Бэби [38, 39].

Результаты всех 10 рассмотренных систематических обзоров (включавших только РКИ) по проблеме профилактики ААД [16–24, 36] показали наличие эффекта пробиотиков (как моно-, так и поликомпонентных) в отношении ААД. Пробиотики в целом эффективны при профилактике

ААД как в смешанной популяции детей и взрослых (8 метаанализов), так и у детей (2 метаанализа). Установлено, что частота ААД при применении пробиотиков одновременно с приемом антибактериальных препаратов снижается примерно в 2 раза.

Аналогично, по результатам 11 систематических обзоров пробиотиков (также моно- и поликомпонентные) в целом эффективны в лечении ОИД у детей (10 метаанализов) и в смешанной популяции детей и взрослых (1 метаанализ): длительность диареи снижается примерно на 1 день [25–35].

Систематических обзоров по штаммам, входящим в препараты Бифиформ и Бифиформ Бэби, не обнаружено.

Выявлено, что методологическое качество включенных в метаанализы исследований варьирует, существенно неоднородны популяции и вмешательства.

Нами проанализированы три оригинальных РКИ продуктов Бифиформ и Бифиформ Бэби (2 из них были включены в упомянутые выше систематические обзоры), их основные характеристики представлены в табл. 4.

Результаты РКИ [38] показали, что сочетание штаммов, входящее в состав препарата Бифиформ Бэби, эффективно для профилактики ААД у детей в возрасте 6–36 мес при сравнении с обычной смесью. РКИ применения препарата Бифиформ для профилактики ААД не обнаружено. Результаты РКИ Бифиформа и сочетания штаммов, входящих в продукт Бифиформ Бэби, в лечении ОИД неоднозначны. РКИ штаммов Бифиформ Бэби при лечении ОИД показало, что безлак-

Таблица 5

**Затраты на профилактику ААД пробиотиками Бифиформ и Бифиформ Бэби, руб.**

Торговое название препарата	Возраст	Затраты в сутки	Затраты на курс
Бифиформ Бэби	0–1 год	36,83	589,22
Бифиформ	2–6 лет	25,04	400,63
	7–11 лет	37,56	600,94
	12 лет и старше	37,56	600,94

Таблица 6

**Разница в затратах, обусловленных ААД, развивающейся при амбулаторной антибиотикотерапии, при применении пробиотиков Бифиформ Бэби и Бифиформ и без них, с разных позиций исследования, тыс. руб.**

Возраст ребенка	Позиция исследования для расчета затрат		
	Общество	Государство	Здравоохранение
0–1 год	-2,5	-3,5	-2,9
2 года	-2,1	-2,6	-2,2
3–6 лет	-2,1	-2,3	-2,4
7–11 лет	-0,4	-0,9	-1,2
12 лет и старше	-0,1	-0,3	-0,9

*Примечание. Разница рассчитана как разность между затратами на ААД с применением пробиотиков и без них. Знак минус означает экономию ресурсов при применении пробиотиков.*

Таблица 7

**Разница в затратах, обусловленных ААД, развивающейся при антибиотикотерапии в стационаре, при применении пробиотиков Бифиформ Бэби и Бифиформ и без них, с разных позиций исследования, тыс. руб.**

Возраст ребенка	Позиция исследования для расчета затрат		
	Общество	Государство	Здравоохранение
0–1 год	-1,8	-1,8	-1,4
2 года	-1,5	-1,5	-1,4
3–6 лет	-1,5	-1,5	-1,4
7–11 лет	-0,5	-0,5	-0,5
12 лет и старше	-0,2	-0,2	-0,2

*Примечание. Разница рассчитана как разность между затратами на ААД с применением пробиотиков и без них. Знак минус означает экономию ресурсов при применении пробиотиков.*

Таблица 8

**Затраты на применение пробиотиков при ОИД, руб.**

Торговое название препарата	Возраст	Затраты в сутки	Затраты на курс
Бифиформ Бэби	0–1 год	36,83	626,05
Бифиформ	2–6 лет	36,17	470,18
	7–11 лет	42,25	676,06
	12 лет и старше	45,38	726,14

тозная смесь, содержащая штаммы, включенные в продукт Бифиформ Бэби, не приводила к статистически значимому снижению длительности диареи у детей 6–36 мес при сравнении с обычной смесью [39]. Однако в другом РКИ [37], где Бифиформ сравнивали с препаратом Аципол у детей 2–14 лет со среднетяжелой ОИД, длительность инвазивной диареи была меньше при применении Бифиформа.

Таблица 9

**Разница в затратах, обусловленных ОИД, при применении пробиотиков Бифиформ и Бифиформ Бэби и без них, тыс. руб.**

Возраст ребенка	Позиция исследования для расчета затрат		
	Здравоохранение	Общество	Государство
0–1 год	-4,1	-5,4	-5,7
2 года	-3,2	-4,5	-4,6
3–6 лет	-3,3	-4,5	-4,8
7–11 лет	-1,7	-2,3	-2,1
12 лет и старше	-1,4	-1,3	-1,6

*Примечание. Разница рассчитана как разность между затратами на ААД с применением пробиотиков и без них. Знак минус означает экономию ресурсов при применении пробиотиков.*

Необходимо отметить, что методологическое качество всех рассмотренных РКИ низкое — часть исследований открытые, выборки малы, качество представления результатов и статистического анализа существенно ограничивает возможность получения объективных оценок эффекта.

По результатам систематического обзора было сделано заключение о возможности формирования гипотезы для проведения клинико-экономического анализа на основании метаанализов, посвященных пробиотикам в целом (см. раздел «Методика исследования»).

**Клинико-экономический анализ применения пробиотиков Бифиформ и Бифиформ Бэби по сравнению с отсутствием профилактики и лечения пробиотиками**

Затраты на профилактику ААД пробиотиками Бифиформ и Бифиформ Бэби составляют от 400 до 600 руб. на одного ребенка, в зависимости от возраста (табл. 5).

В зависимости от возраста общие затраты, обусловленные лечением ААД в амбулаторных условиях, составляют от 7,6 до 10 тыс. руб. за случай лечения, прямые медицинские затраты составляют от 3,7 до 8,7 тыс. руб. за случай. Наибольшая доля приходится на прямые медицинские затраты для детей всех возрастных групп кроме детей до 2 лет, где доля косвенных затрат больше. Затраты, обусловленные лечением ААД в стационаре, составляют от 21,3 до 28,7 тыс. руб. за один случай, и наибольшая доля приходится на прямые медицинские затраты для детей всех возрастов.

Средневзвешенные затраты, обусловленные ААД, с учетом вероятности ее развития и вероятности лечения в амбулаторных и стационарных условиях составляют от 2,5 до 7,1 тыс. руб. за один случай в зависимости от возраста.

Как указывалось в методике, разные виды затрат включаются в расчеты в зависимости от позиции исследования.

В табл. 6 приведена разница в затратах, обусловленных ААД, развивающейся при амбулаторной антибиотикотерапии, при применении пробиотиков Бифиформ Бэби и Бифиформ и без них, с разных позиций исследования.

С позиции системы здравоохранения применение пробиотиков приводит к экономии от 900 руб. до 3 тыс. руб. за один случай, в зависимости от возраста ребенка. В свою очередь, с позиции общества и государства (включая косвенные издержки) экономия средств на лечение ААД составляет от 100 руб. до 3,5 тыс. руб. за один случай, в зависимости от возраста ребенка при профилактике ААД пробиотиками Бифиформ и Бифиформ Бэби. Таким образом, во всех возрастных группах применение пробиотиков приводит к экономии ресурсов здравоохранения, государства и общества.

При развитии ААД на фоне антибиотикотерапии в стационаре применение пробиотиков также приводит к экономии ресурсов здравоохранения, государства и общества во всех возрастных группах (табл. 7).

Таблица 10

## Сравнение затрат на 1 день применения пробиотиков

Название препарата	Форма выпуска	Цена, руб.	Возраст детей (согласно инструкции по МП)	Суточная доза (согласно инструкции по МП)	Стоимость приема на 1 день, руб.	Стоимость среднесуточной дозы, руб.
Бифиформ	Капсулы № 30	375,59	2 года и старше	2–3 капсулы	25,04–37,56	31,30
Линекс	Капсулы № 32	517,2	2–11 лет	3–6 капсулы	48,49–96,98	72,73
			12 лет и старше	6 капсул	96,98	96,68
Аципол	Капсулы № 30	320,79	3 мес–3 года	2–3 капсулы	21,39–32,08	26,73
			3 года и старше	3–4 капсулы	32,08–42,77	37,43
Хилак форте	Флакон 100 мл	511,55	0–1 год	2,25–4,5 мл*	11,5–23,02	17,26
			1 год и старше	3–6 мл*	15,35–30,69	23,02

Примечание. \* Согласно инструкции: младенцам (0–1 год) — 45–90 кап./сут, детям (1 год и старше) — 60–120 кап./сут. Из расчета объема 1 капли в 0,05 мл. Срок хранения препарата Хилак форте после вскрытия составляет 6 недель, что увеличит стоимость курса до стоимости всей упаковки (упаковок).

Затраты на лечение ОИД пробиотиками Бифиформ и Бифиформ Бэби составляют 400–700 руб. на одного ребенка, в зависимости от возраста (табл. 8). Применение пробиотиков во всех возрастных группах приводит к экономии ресурсов здравоохранения, государства и общества (табл. 9), максимальная экономия наблюдается в возрастной группе детей 0–1 год, при расчетах с позиции государства.

#### Сравнение стоимости применения различных пробиотиков для профилактики и лечения ААД и ОИД

Затраты на применение различных пробиотиков по возрастам представлены в табл. 10.

Как видно из полученных данных, стоимость одного дня приема в значительной степени зависит от возраста пациента и дозировки. Стоимость среднесуточной дозы Линекса значительно превышает

стоимость среднесуточной дозы Бифиформа: разница составляет 41–66 руб. в зависимости от возраста ребенка. Стоимость среднесуточной дозы Аципола для детей от 3 лет дороже на 6 руб. по сравнению с Бифиформом. Стоимость одного дня применения Хилак форте несколько дешевле, чем Бифиформа. Но следует отметить, что в случае расчетов затрат для препарата Хилак форте необходимо учитывать ограничение срока хранения вскрытой упаковки — 6 недель. В связи с этим стоимостью курса можно считать стоимость всей упаковки (упаковок), необходимой для полного курса приема.

#### Обсуждение

Наше исследование является первым, посвященным оценке экономической целесообразности применения пробиотиков для про-

# БИФИФОРМ®

## ДОСТАВЛЯЕТ ПОЛЕЗНЫЕ БАКТЕРИИ В КИШЕЧНИК



### КУРС ЛЕЧЕНИЯ В 1 УПАКОВКЕ\*

- Не содержит лактозы
- Можно применять беременным и кормящим женщинам\*\*
- Можно использовать с первого дня приема антибиотиков

\* Курс лечения из расчета 2-3 капсулы в день в течение 10 дней согласно инструкции по применению. \*\* Согласно инструкции по применению и дозе Реклама



ООО «ПФАЗЕР ИННОВАЦИИ» Российская Федерация, 123317 Москва, Пресненская наб., дом 10, блок С  
Тел.: (495) 287 50 00 Факс: (495) 287 53 00

Лекарственное средство. Рег. уд. №П N013677/01  
PP-BIF-RUS-0002

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

филактики ААД и лечения ОИД у детей в России. Других подобных отечественных исследований мы не обнаружили, соответственно, мы не можем сопоставить наши результаты с результатами других работ.

Мы проводили расчеты, используя ценовые показатели Москвы. Тем не менее, анализ цен на пробиотики в аптеках Москвы и других субъектов РФ показывает, что колебания невелики. Таким образом, различия в ценах между субъектами РФ не должны повлиять на выявленные нами закономерности. Однако в настоящее время в субъектах РФ все еще варьируют методы оплаты медицинской помощи и тарифы на медицинские услуги. В частности, оплата амбулаторной помощи в большинстве субъектов РФ в отличие от г. Москвы производится по агрегированному тарифу «за посещение» или «обращение», включающему затраты и на все виды диагностических методов — лабораторных и инструментальных. В связи с этим при необходимости для конкретного субъекта получить точные данные целесообразно производить расчет экономической целесообразности применения пробиотиков для него отдельно.

### Выводы

1. Систематические обзоры РКИ различных пробиотиков выявили их эффективность в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи (ее частота снижается примерно вдвое) и в лечении острой инфекционной диареи (ее длительность уменьшается примерно на 1 день) у детей и в смешанных популяциях детей и взрослых. Однако следует отметить, что методологическое качество включенных в метаанализы исследований варьирует, существенно неоднородны популяции и вмешательств.
2. Применение пробиотиков Бифиформ и Бифиформ Бэби для профилактики ААД позволяет существенно экономить расходы на лечение ААД с позиции системы здравоохранения, общества и государства. Абсолютный размер экономии зависит от возраста ребенка и доходит

до 3,5 тыс. руб. на одного ребенка, если профилактика проводится на фоне антибиотикотерапии в амбулаторных условиях, и до 1,8 тыс. руб., если профилактика проводится на фоне антибиотикотерапии в стационаре.

3. Назначение пробиотиков в составе терапии ОИД также позволяет значительно снизить расходы здравоохранения, общества и государства: экономия составляет от 1,3 до 5,7 тыс. руб. на одного ребенка, в зависимости от возраста.
4. Бифиформ позволяет дополнительно сократить издержки системы здравоохранения в сравнении с препаратом Линекс для всех возрастов пациентов. ■

### Литература

1. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015, 1 (19), с. 9–17.
2. Реброва О.Ю. О принципах экспертизы методологического качества оригинальных медицинских исследований // Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2014, № 4, с. 15–18.
3. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. № 1. С. 42–50.
4. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. М., 2008.
5. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 год от 25 декабря 2015 г. URL: [http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe\\_soglashenie\\_na\\_oplatu\\_meditsinskoy\\_pomoshchi\\_okazyvaemoy\\_po\\_territorialnoy\\_programme\\_oms\\_g\\_moskvy\\_na\\_2016\\_god.pdf](http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe_soglashenie_na_oplatu_meditsinskoy_pomoshchi_okazyvaemoy_po_territorialnoy_programme_oms_g_moskvy_na_2016_god.pdf).
6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского

# БИФИФОРМ® капсулы кишечнорастворимые

Регистрационный номер: №П N013677/01

Торговое название: БИФИФОРМ®

Международное непатентованное название или группировочное

название: Бифидобактерии лонгум+Энтерококкус фэциум

Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые

В каждой капсуле кишечнорастворимой содержится:

#### Активные вещества:

*Enterococcus faecium* 1 x 10<sup>7</sup> КОЕ

*Bifidobacterium longum* 1 x 10<sup>7</sup> КОЕ

**Вспомогательные вещества:** декстроза, закваска дрожжевая, рожкового дерева бобов камедь, магния стеарат, лактулоза.

См. Инструкцию по применению

**Меры предосторожности:** не следует превышать максимальную суточную дозу.

#### Показания к применению:

- диарея, вызванная острым и обострением хронического гастроэнтерита, ротавирусной инфекцией;
- антибиотик-ассоциированная диарея; диарея путешественника;
- в комплексной терапии острых кишечных инфекций;
- в комплексной терапии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как колит, синдром раздраженного кишечника и других желудочно-кишечных расстройств функционального генеза;
- нормализация микрофлоры кишечника, лечение и профилактика дисбактериозов и поддержание иммунной системы у детей старше 2-х лет и взрослых;
- непереносимость лактозы;
- в составе комплексной стандартной эрадикационной терапии у пациентов с хеликобактерной инфекцией.

#### Способ применения и дозы:

При острой диарее препарат необходимо принимать по 1 капсуле 4 раза в день до нормализации стула. Затем прием препарата необходимо продолжить в дозе 2-3 капсулы в сутки до полного исчезновения симптомов.

Для нормализации микрофлоры кишечника и поддержки иммунной системы препарат назначают в дозе 2-3 капсулы в сутки 10-21 день. Пациентам с непереносимостью лактозы рекомендуется принимать препарат по 1 капсуле 3 раза в сутки.

При проведении эрадикационной терапии Бифиформ назначают по 2 капсулы 2 раза в день на протяжении двух недель с первого дня эрадикационной терапии.

Детям с 2-х лет по 1 капсуле 2-3 раза в день. Если ребенок не может проглотить капсулу, ее необходимо вскрыть и смешать содержимое с небольшим количеством жидкости.

**Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения:** в сухом месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек:** Без рецепта.

Полная информация находится в инструкции по применению

Реклама

- применения Бифиформ. Рег. номер: ПН013677/01 URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx? idReg=20393&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx? idReg=20393&t=).
7. Инструкция по применению БАД Бифиформ Бэби. URL: [http://www.rlsnet.ru/baa\\_tn\\_id\\_41820.htm](http://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_41820.htm).
  8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Линекс. Рег. номер: ПН012084/01 URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx? idReg=37290&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx? idReg=37290&t=).
  9. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аципол. Рег. номер: ЛС-001915 URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx? idReg=315489&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx? idReg=315489&t=).
  10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Хилак Форте. Рег. номер: П Н014917/01 URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx? idReg=9278&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx? idReg=9278&t=).
  11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бифидумбактерин. Рег. номер: ЛС002159 URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx? idReg=24545&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx? idReg=24545&t=).
  12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Примадофилус. URL: [http://www.rlsnet.ru/baa\\_tn\\_id\\_14341.htm](http://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_14341.htm).
  13. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р. Москва «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
  14. Единая информационная система в сфере закупок. URL: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>.
  15. Бюллетень Федеральной службы государственной статистики «Россия в цифрах 2015 г.» URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b15\\_11/IssWWW.exe/Stg/d01/01-01.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b15_11/IssWWW.exe/Stg/d01/01-01.htm).
  16. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea // *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Sep 1; 22 (5): 365–372. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16128673>.
  17. Szajewska H., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct; 42 (7): 793–801. DOI: 10.1111/apt.13344. Epub 2015 Jul 27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216624>.
  18. Szajewska H., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Nov; 42 (10): 1149–1157. DOI: 10.1111/apt.13404. Epub 2015 Sep 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365389>.
  19. Kale-Pradhan P.B., Jassal H.K., Wilhelm S.M. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis // *Pharmacotherapy.* 2010 Feb; 30 (2): 119–126. DOI: 10.1592/phco.30.2.119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099986>.
  20. Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Pediatr.* 2006; v. 149: p. 367–372. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939749>.
  21. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
  22. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *BMJ.* 2002 Jun 8; 324 (7350): 1361. <http://www.bmj.com/content/324/7350/1361>.
  23. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr; 101 (4): 812–822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635227>.
  24. Goldenberg J.Z., Ma S.S.Y., Saxton J.D., Martzen M.R., Vandvik P.O., Thorlund K., Guyatt G.H., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Issue 5. Art. No.: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006095.pub3/abstract>.
  25. Szajewska H., Skorka A., Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 1; 25 (3): 257–264.
  26. Szajewska H., Wanke M., Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children // *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Nov; 34 (9): 1079–1087. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x. Epub 2011 Sep 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899584>.
  27. Szajewska H., Skorka A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials // *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep; 38 (5): 467–476. DOI: 10.1111/apt.12403. Epub 2013 Jul 10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841880>.
  28. Szajewska H., Urbanska M., Chmielewska A., Weizman Z., Shamir R. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children // *Benef Microbes.* 2014 Sep; 5 (3): 285–293. DOI: 10.3920/BM2013.0056. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24463209>.
  29. Urbanska M., Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence // *Eur J Pediatr.* 2014 Oct; 173 (10): 1327–1337. DOI: 10.1007/s00431-014-2328-0. Epub 2014 May 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24819885>.
  30. Szajewska H., Ruszczyński M., Kolacek S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children // *Acta Paediatr.* 2014 Mar; 103 (3): 249–255. DOI: 10.1111/apa.12487. Epub 2013 Dec 20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24175943>.
  31. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M., Christakis D.A. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis // *Pediatrics.* 2002 Apr; 109 (4): 678–684. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927715>.
  32. Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W., Diaz A., Davidson E.J. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis // *Dig Dis Sci.* 2002 Nov; 47 (11): 2625–2634. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12452406>.
  33. Salari P., Nikfar S., Abdollahi M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea // *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012 Feb; 11 (1): 3–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22309079>.
  34. Applegate J.A., Fischer Walker C.L., Ambikapathi R., Black R.E. Systematic review of probiotics for the treatment of community acquired acute diarrhea in children // *BMC Public Health.* 2013, 13 (Suppl 3): S16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564646>.
  35. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhea // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010, Issue 11. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003048.pub3/abstract>.
  36. Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z., Thorlund K., Vandvik P.O., Loeb M., Guyatt G.H. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med.* 2012, Dec 18; 157 (12): 878–888.
  37. Мескина Е.Р., Бочкарева Н.М. Обоснование выбора оптимальной пробиотической терапии острых кишечных инфекций у детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта // *Детские инфекции,* 2014, № 2, с. 37–42.
  38. Correa N.B., Peret Filho L.A., Penna F.J., Lima F.M., Nicoli J.R. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants // *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 385–389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15815206>.
  39. Mao M., Yu T., Xiong Y., Wang Z., Liu H., Gotteland M., Brunser O. Effect of a lactose-free milk formula supplemented with bifidobacteria and streptococci on the recovery from acute diarrhea // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008; 17: 30–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364323>.
  40. World Gastroenterology Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics, 2011. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>.

## Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Гинекологическая эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	18.10–08.11	1 мес
Медицинская реабилитация	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	18.10–15.11	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи, иммунологи	31.10–28.11	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	24.10–05.12	2 мес
Гинекологическая эндокринология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	31.10–13.12	1,5 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф, Москва	Дерматовенерологи	01.11–29.11	2 мес
Тренинг стресс-преодолевающего поведения и профилактики эмоционального выгорания у мед. работников скорой помощи	МГМСУ, кафедра клинической психологии ФКП, Москва	Врачи, фельдшеры, психологи	24.10–07.11	0,5 мес
Ультразвуковые и тепловизионные методы диагностики в неотложной и плановой неврологии	МГМСУ, кафедра нервных болезней л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	07.11–26.12	2 мес
Клиническая ринология	МГМСУ, кафедра оториноларингологии с/ф, Москва	Оториноларингологи, стоматологи	08.11–21.11	0,5 мес
Аудиологический скрининг новорожденных	РНИМУ, кафедра оториноларингологии ФДПО, Москва	Оториноларингологи, сурдологи-оториноларингологи, педиатры, неонатологи ЛПУ	19.09–30.09	0,5 мес
Терапия	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терапевты	31.10–23.12	2 мес
Оториноларингология	РНИМУ, кафедра оториноларингологии ФДПО, Москва	Оториноларингологи	17.10–25.11	1 мес
Актуальные вопросы психосоматических и пограничных психических расстройств	РНИМУ, кафедра психиатрии ФДПО, Москва	Психиатры, психиатры-наркологи, неврологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики	31.10–25.11	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	01.1–29.11	1 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.11–29.11	1 мес
Психиатрия	РМАПО, кафедра психиатрии, Москва	Психиатры	20.10–17.11	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	02.11–30.11	1 мес



# Эуфорбиум КОМПОЗИТУМ

## Комплексная терапия ринитов и синуситов



Регистрационное Удостоверение П №011684/01 Реклама



Назальный спрей **Эуфорбиум композитум** обладает доказанным действием при ринитах (в том числе, аллергических) и синуситах различного генеза.

Благодаря своим натуральным компонентам растительного и минерального происхождения, препарат восстанавливает функции слизистых, купирует симптомы заболевания и оказывает противовирусное действие на РС-вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Не уступая по действенности симпатомиметикам<sup>1</sup>, **Эуфорбиум композитум** имеет оптимальную переносимость, может назначаться детям с 4 лет и приниматься длительное время, не вызывая синдрома отмены.

При появлении первых симптомов ринита и заложенности носа рекомендуется применять спрей **Эуфорбиум композитум** по 1-2 впрыскивания в каждую ноздрю 3-5 раз в сутки. Для детей дозировка – по 1 впрыскиванию 3-4 раза в день.

1. Ammerschläger H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2005;12:24-31.

Предназначено для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией.