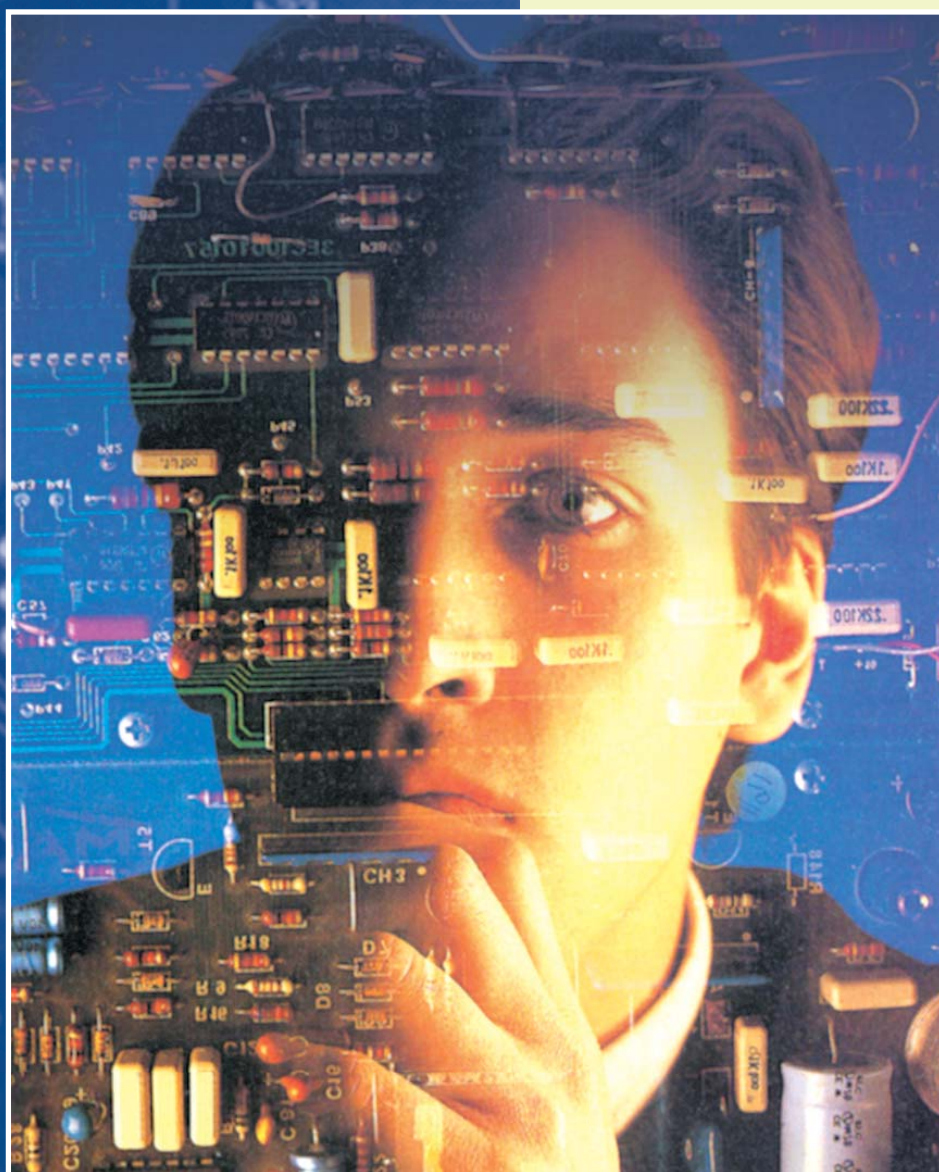




МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 18, 2014



**КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ
И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ**



ПРЕДИЗИН®

триметазидин



*Восстанавливая
самое дорогое!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

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

РМЖ

№ 18, 2014
105066, г. Москва,
Спартаковская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор
А.Н. Хитров
редактор
Н.Н. Марченко
редактор-корректор
Т.В. Дека
медицинский редактор
Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов
Проф. А.А. Баранов
Проф. Б.Р. Гельфанд
Проф. Л.И. Дворецкий
Проф. Е.А. Егоров
Проф. В.Т. Ивашкин
Проф. А.Д. Каприн
Проф. Ю.А. Карпов
Проф. В.Н. Краснов
Проф. А.Д. Макацария
Проф. Е.Л. Насонов
Проф. М.А. Пирадов
Проф. В.Н. Прилепская
Проф. В.М. Свиштушкин
Проф. В.Ю. Сельчук
Проф. В.Н. Серов
Проф. С.М. Федоров
Проф. А.Г. Чучалин
Проф. Л.А. Щеплягина
Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича
А.С. Гудзь

дизайн

Т.В. Литовченко
Ю.В. Перевиспа
В.П. Смирнов

отдел распространения

М.В. Казаков
П.А. Пучкова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «ВИВА-СТАР»

Адрес: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 70000 экз. Заказ № 157551

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-53569 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

▲ – на правах рекламы

Содержание:

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

<i>Диагностика, лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности: что нового?</i> (по страницам российских рекомендаций 2013 г.) И.И. Шапошник	1314
<i>Шаг в новую жизнь</i>	1319

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

<i>Влияние летней жары на качество жизни, состояние гемодинамики, электролитного баланса и окислительного стресса у больных с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и больных ИБС</i> М.Д. Смирнова, О.Н. Свирида, Т.В. Фофанова, В.З. Ланкин, Г.Н. Коновалова, А.К. Тихазе	1320
<i>НПВП-ассоциированная патология верхних отделов ЖКТ: факторы риска, тактика ведения пациентов. Взгляд клинического фармаколога</i> Г.Г. Кетова, Ю.В. Астапенкова	1326
<i>Опыт применения фитотерапии у больных с затянувшимся течением острого синусита и обострением хронического синусита</i> Г.В. Лавренова, С.В. Баранская	1330
<i>Консервативное лечение больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей</i> В.М. Кошкин, О.Д. Наставшева, И.В. Кошкина, П.Б. Калашов, В.Р. Зимин	1335
<i>Новое в лечении острых тонзиллитов у детей</i> А.С. Полякова, В.К. Таточенко	1339

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

<i>Применение статинов при остром коронарном синдроме. Позиции розувастатина</i> Н.А. Джаиани	1345
<i>Фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией высокого риска</i> А.К. Стародубцев, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, О.В. Дралова	1350
<i>Место и значение метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца (Предизин – доказательная база)</i> Л.Н. Елисеева, С.П. Оранский, М.И. Бочарникова	1356
<i>Магния оротат в практике терапевта и кардиолога</i> И.А. Мочкин, М.Л. Максимов	1362
<i>Эффективность и гастропротективные свойства нового противовоспалительного препарата: амтолметин гуацил в лечении болевого синдрома</i> С.С. Сологова, М.Л. Максимов	1367
<i>Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов</i> Е.В. Ших, О.С. Сизова, А.А. Махова	1371

ОБЗОР

<i>Применение Цель Т в ортопедии для лечения дегенеративных заболеваний (аналитический обзор)</i> Г.М. Кавалерский, Л.Л. Силин	1377
<i>Клинические тесты и задачи</i>	1383

Диагностика, лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности: что нового?

(по страницам российских рекомендаций 2013 г.)

Профессор **И.И. Шапошник**

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Определение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, для которого характерны определенные симптомы (одышка, отеки, утомляемость) и клинические признаки (набухание шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в легких и т. д.), возникшие в результате нарушения структуры и функции сердца [1].

Эпидемиология. В Российской Федерации распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) составляет 7% (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеется у 4,5% населения (5,1 млн), распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн) [2].

Причины ХСН. В первую очередь это такие наиболее широко распространенные заболевания, как гипертоническая болезнь (ГБ) и другие состояния, сопровождающиеся артериальной гипертензией (АГ) (заболевания почек, надпочечников, гипофиза, щитовидной и паращитовидной желез), ишемическая болезнь сердца (ИБС), миокардиты, кардиомиопатии (КМП), пороки сердца, заболевания эндокарда и перикарда, аритмии, а также такие внесердечные болезни, как анемия, сепсис и др.

Следует особо подчеркнуть изменившуюся роль АГ в генезе возникновения ХСН. В настоящее время она вышла на первое место среди причин ХСН, составляя почти 1/2 случаев и опередив даже ИБС. Если еще несколько лет назад врач почти автоматически диагностировал ИБС при возникновении признаков ХСН у больного ГБ, то в настоящее время убедительно показана самостоятельная роль АГ в происхождении ХСН. Аналогичным образом при развитии различных форм фибрилляции предсердий (ФП) у больных с ХСН ставился диагноз ИБС. Современное понимание данных вопросов связано с тем положением, что ХСН и ФП могут возникать у больных с ГБ и без наличия ИБС. В этих случаях они являются проявлением так называемого «гипертонического сердца», критерии диагностики которого при ХСН изложены ниже. Диагноз ИБС следует ставить лишь в тех случаях, когда имеются убедительные признаки стенокардии, инфаркта или безболевого ишемии миокарда, что позволяет избе-

жать в большинстве случаев ненужных диагностических (например, коронароангиографии) и лечебных мероприятий.

Диагностика ХСН. Верификации ХСН придается огромное значение. Это обусловлено, в первую очередь, выраженным сходством клинической симптоматики ХСН и других патологических состояний. Основные симптомы и признаки, типичные для ХСН, представлены в таблице 1.

Симптомы делят в настоящее время на типичные и менее типичные, а признаки – на специфические и менее специфические. Интересно отметить, что такие кардинальные признаки ХСН, как периферические отеки, хрипы в легких или крепитация, а также увеличение печени, отнесены к менее специфическим [1]. И, действительно, подобные признаки с не меньшей, а в некоторых случаях даже с большей частотой наблюдаются при заболеваниях почек, печени, щитовидной железы, венозной и лимфатических систем, а также других органов. Такой характерный и нередко первый симптом ХСН, как одышка, встречается при хронических заболеваниях легких, анемии, при различных экзогенных и эндогенных интоксикациях вследствие раздражения дыхательного центра продолговатого мозга, при органических поражениях центральной нервной системы, неврозах, гипервентиляционном синдроме, панических атаках и других патологических состояниях. Вследствие этого перед врачом стоит весьма непростая задача, связанная с дифференциальной диагностикой ХСН и других заболеваний.

Большое значение в диагностике ХСН имеет тщательный сбор анамнеза. Она маловероятна при отсутствии АГ или перенесенного в прошлом инфаркта миокарда, или других признаков повреждения миокарда [3]. Регистрация ЭКГ является, как известно, обязательным исследованием у больных с подозрением на поражение сердца любого происхождения. На ЭКГ при ХСН могут быть признаки рубцовых поражений или гипертрофии миокарда, а также нередко регистрируются различные нарушения ритма и проводимости сердца. Однако подобные ЭКГ-признаки могут регистрироваться и без наличия ХСН, вследствие чего данный метод для подтверждения ХСН не является решающим. В то же время следует подчерк-

Таблица 1. Симптомы и признаки, типичные для ХСН

Симптомы	Признаки
Типичные Одышка, сердечная астма, плохая переносимость физической нагрузки, утомляемость, отек лодыжек	Специфические Набухание шейных вен, III тон сердца (ритм галопа), смещение верхушечного толчка влево, систолический шум
Менее типичные Кашель, свистящее дыхание, увеличение веса (>2 кг/нед.), чувство переполнения в животе, потеря аппетита, депрессия, сердцебиение, обмороки	Менее специфические Периферические отеки, хрипы в легких, притупление в нижних отделах легких, тахикардия, нерегулярный пульс, тахипноэ, увеличение печени, асцит, кахексия

нуть, что нормальная ЭКГ практически в большинстве случаев позволяет исключить наличие клинически значимой ХСН [4]. Таким образом, в диагностике ХСН скорее имеет значение отрицательный результат, т. е. отсутствие существенных отклонений на ЭКГ, чем обнаружение каких-либо изменений. **Кардинальное значение для установления ХСН имеют в настоящее время 2 метода: 1) ЭХО-КГ с доплерографией в состоянии покоя; 2) исследование уровня натрийуретических пептидов в плазме крови.** Наиболее характерные ЭХО-КГ-показатели систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) сердца при ХСН представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, наиболее важным показателем систолической дисфункции является снижение фракции выброса (ФВ) менее 50%. Особо следует подчеркнуть, что значение данного показателя в пределах 35–50% относится к «серой» или «переходной» зоне, и **лишь снижение ФВ менее 35% является клинически значимым.** Между тем до настоящего времени, согласно руководствам, изданным в последние десятилетия прошлого века, некоторые специалисты по ультразвуковой диагностике относили к снижению сократительной способности миокарда значение ФВ менее 55–60%. Оптимальным способом расчета ФВ является метод Симпсона [5]. Метод вычисления ФВ по Тейхольцу основан на измерении линейных размеров сердца и может давать неточные результаты, прежде всего у больных с нарушением локальной сократимости миокарда. Трехмерная ЭХО-КГ позволяет более точно определять объем и ФВ ЛЖ при условии получения изображения необходимого качества [6].

Более сложной является оценка диастолической функции ЛЖ с помощью ультразвуковых методов исследования. Важно помнить, что ни один из показателей не обладает достаточной диагностической точностью для оценки диастолической функции. Вследствие этого следует учитывать данные, полученные с использованием как доплеровского, так и двухмерного режимов. Особо важно подчеркнуть, что к настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о малой информативности характеристик трансмитрального потока, полученных с помощью импульсного доплеровского исследования. **С целью оценки диастолической функции наиболее приемлемым является использование тканевого доплеровского исследования** [7]. Максимальная скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (скорость \dot{e}), измеренная с помощью тканевого доплеровского исследования, позволяет оценить скорость расслабления миокарда. Соотношение E/\dot{e} тесно связано с давлением наполнения ЛЖ. В то же время невозможно представить значимую диастолическую дисфункцию ЛЖ без увеличения левого предсердия [8]. Подобным критерием в настоящее время, согласно рекомендациям, является повышение индекса объема левого предсердия более 34 мл/м² (по прежним нормативам увеличение раз-

мера левого предсердия в продольной парастернальной позиции более 5,0 см). Основные признаки диастолической дисфункции ЛЖ представлены в таблице 3.

Важнейшими из них являются снижение скорости \dot{e} (усредненная скорость менее 9 см/с) и/или повышение соотношения $E/\dot{e} > 15$, увеличение индекса объема левого предсердия более 34 мл/м². Отклонение от нормы по меньшей мере 2-х показателей и/или наличие фибрилляции предсердий повышают точность диагностики диастолической дисфункции.

Вторым методом, способным подтвердить или отвергнуть наличие ХСН, является определение в плазме крови концентрации натрийуретических гормонов (пептидов). Их секреция возрастает при органических поражениях сердца, а также при повышении гемодинамической нагрузки на сердце [3]. **Нормальное содержание натрийуретических гормонов при отсутствии предшествующего лечения исключает значимое поражение сердца и наличие ХСН.** В таких случаях целесообразно сосредоточиться на поиске внесердечных причин имеющейся у больного клинической симптоматики, сходной с ХСН. В настоящее время определены «пороговые значения» для данных пептидов. При остром начале сердечной недостаточности или резком нарастании ХСН диагностическое значение имеет повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) более 100 пг/мл, а его N-концевого предшественника (NT-proBNP) – более 300 пг/мл. При постепенном начале симптоматики ХСН диагностическим значением BNP, подтверждающим диагноз, является уровень более 35 пг/мл, а NT-proBNP – более 125 пг/мл.

Другие методы исследования не столь важны для установления диагноза ХСН, но имеют значение для определения

Таблица 3. Диагностические ЭХО-КГ-нарушения диастолической функции ЛЖ

Показатели диастолической функции	
Показатель	Отклонение от нормы
Показатели диастолической дисфункции ЛЖ	Нарушение типа наполнения ЛЖ, снижение скорости \dot{e} или повышение соотношения E/\dot{e}
Индекс объема левого предсердия	Повышение > 34 мл/м ²
Индекс массы миокарда ЛЖ	> 95 г/м ² у женщин и > 115 г/м ² у мужчин
\dot{e}	Усредненное значение < 9 см/с
Соотношение E/\dot{e}	Высокое (> 15) Низкое (< 8) Промежуточное (8–15)
Трансмитральный кровоток (соотношение E/A)	Рестриктивный тип наполнения ЛЖ (> 2) Тип наполнения с замедленным расслаблением (< 1) Нормальный тип наполнения (1–2)

Таблица 2. Диагностические ЭХО-КГ-нарушения при ХСН

Показатели систолической функции	
Показатель	Отклонение от нормы
Фракция выброса ЛЖ	Снижение $< 50\%$
Региональная функция ЛЖ	Гипокинез, акинез, дискинез
Конечно-диастолический размер ЛЖ	КДР ≥ 60 мм, > 32 мм/м ² , КДО > 97 мл/м ²
Конечно-систолический размер ЛЖ	КСР > 45 мм, 25 мм/м ² , КСО > 43 мл/м ²
Интеграл линейной скорости в выносящем тракте ЛЖ	Снижение < 15 см

стадии процесса, выбора того или иного лекарственного препарата или возникновения нежелательных явлений в процессе лечения. В частности, рентгенография грудной клетки позволяет выявить венозный застой или отек легких. Исчезновение данных признаков на фоне лечения может служить объективным критерием его эффективности. Обнаружение величины кардиоторакального индекса более 50% свидетельствует о патологии сердца. В дополнение к стандартному биохимическому и гематологическому анализу крови большое значение имеет определение содержания тиреотропного гормона в крови, т. к. клинические проявления заболеваний щитовидной железы, и особенно гипотиреоза, могут быть схожими с ХСН. При лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторами минералокортикоидных рецепторов (БМКР), диуретиками следует особенно тщательно следить за содержанием в крови калия, натрия и креатинина.

Классификация ХСН. Отечественная классификация ХСН, принятая в 2003 г. Российским съездом кардиологов, предусматривает объединение классификации ХСН по стадиям (классификация Стражеско – Василенко) и ФК (по NYHA). В систематизированном виде она представлена в таблице 4. Стадия ХСН определяет тяжесть поражения сердца, а ФК – субъективное самочувствие больного. Считается, что стадия ХСН не претерпевает обратного развития, а ФК – может.

Существенное значение для выбора тактики ведения пациента имеет установление преимущественно систолической, диастолической или смешанной дисфункции ЛЖ.

Для установления диагноза систолической дисфункции необходимо наличие 3-х компонентов. Это:

1. Симптомы, типичные для ХСН.
2. Типичные клинические признаки ХСН.
3. Низкая ФВ ЛЖ (менее 35–40%).

Для постановки диагноза диастолической дисфункции, или, как теперь ее принято называть, ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, необходимо наличие 4-х компонентов. Это:

1. Симптомы, типичные для ХСН.
2. Клинические признаки, типичные для ХСН (на ранних стадиях ХСН могут отсутствовать).
3. Нормальная или слегка сниженная (не менее 40%) ФВ ЛЖ.
4. Соответствующие структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ / расширение левого предсердия) и/или диастолическая дисфункция ЛЖ.

Впервые возникшая сердечная недостаточность может дебютировать остро (при остром инфаркте миокарда или остром миокардите, перикардите). Тогда следует констатировать острую сердечную недостаточность и классифицировать ее по

Killip (I ФК – при остром заболевании признаки сердечной недостаточности отсутствуют; II ФК – имеются клинические и рентгенологические признаки застоя крови в легких; III ФК – сердечная астма или отек легких; IV ФК – кардиогенный шок).

ХСН нарастает постепенно, переходя от бессимптомной дисфункции сердца к клинически выраженной ХСН. В ходе лечения клинические проявления ХСН могут уменьшиться или вообще исчезнуть. В таких случаях констатируют достижение компенсации. Однако нередко на фоне стабильного состояния больного вследствие различных причин (прогрессирование заболевания, прекращение или уменьшение лечения, особенно приема диуретиков, интеркуррентные инфекции, операции, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и др.) наступает ухудшение состояния. В этих случаях говорят об острой декомпенсации ХСН.

Помимо упомянутых выше терминов в медицинской литературе, особенно прежних лет, можно встретить такие определения, как «недостаточность кровообращения», «застойная сердечная недостаточность». Являясь по существу верной, подобная терминология все же не должна использоваться для единого понимания однотипных процессов.

Лечение ХСН. Задачи лечения ХСН очевидны и сводятся к предотвращению развития симптомной ХСН (на ранних стадиях), устранению ее признаков, замедлению прогрессирования болезни, улучшению качества жизни, уменьшению количества госпитализаций, улучшению прогноза.

Лечение следует всегда начинать с немедикаментозных мероприятий. Существенное значение имеет ограничение употребления соли. При I ФК не следует употреблять соленую пищу, при II ФК – нужно недосаливать пищу, при III и IV ФК – употреблять продукты с уменьшенным содержанием соли. Менее важно ограничение жидкости. Объем употребляемой жидкости не должен превышать 1,5–2,0 литра. Важнейшее значение имеет регулярный контроль веса больных с ХСН, который должен осуществляться не менее 3 р/нед. Увеличение веса более 2 кг за 1–3 дня свидетельствует о задержке жидкости в организме и риске развития декомпенсации ХСН [1]. Категорически запрещено употребление алкоголя при алкогольной кардиомиопатии. Больным с другим генезом ХСН разрешено употребление 20 мл этанола в сутки, но без больших объемов приема, например, пива. При стабильном состоянии пациента следует рекомендовать физическую активность при всех ФК заболевания. Большое значение имеет тренировка мышц вдоха и выдоха (раздувание шарика, использование дыхательного тренажера Фролова). При IV ФК рекомендуются упражнения для мелких групп мышц, при III ФК – также и для крупных мышц, ходьба, при II ФК – велотренажер, тредмил, при I – дополнительно легкий бег на месте, плавание.

Таблица 4. Классификация ХСН ОССН (2002 г.)

Стадии ХСН	Функциональные классы ХСН
I ст. – начальная. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ	I ФК – ограничения физической активности отсутствуют. Повышенная нагрузка может сопровождаться одышкой
IIА ст. – нарушение гемодинамики в одном из кругов кровообращения. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов	II ФК – в покое симптомы отсутствуют. Привычная физическая активность сопровождается одышкой, сердцебиением
IIБ ст. – нарушение гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов	III ФК – в покое симптомы отсутствуют. Заметное ограничение физической активности
III ст. – тяжелые структурные изменения сердца, легких, сосудов, почек. Финальная стадия ремоделирования органов	IV ФК – симптомы ХСН присутствуют в покое и усиливаются при малейшей физической нагрузке

Согласно современным рекомендациям, медикаментозные средства, применяемые для лечения ХСН, делятся на 3 основные группы:

1. Препараты, которые должны применяться в обязательном порядке у всех больных при отсутствии противопоказаний (доказательство эффективности IA).

2. Препараты, применяемые по определенным показаниям (доказательство эффективности IC–IIA).

3. Препараты, применяемые в особых клинических ситуациях (доказательство эффективности IIA–IIB). Препараты первых 2-х групп приводят к улучшению прогноза, снижению смертности и заболеваемости при ХСН, а 3-й группы – к улучшению качества жизни без влияния на прогноз заболевания.

Препараты, используемые при ХСН в обязательном порядке. К данной группе лекарств относятся иАПФ, β -адреноблокаторы (БАБ) и БМКР или спиронолактоны.

иАПФ относятся к первой линии лекарств, применяемых для лечения ХСН. Известное выражение патриарха современной кардиологии Браунвальда о том, что «иАПФ являются краеугольным камнем лечения сердечной недостаточности» сохраняет свою актуальность и по сей день. иАПФ показали свою эффективность как для профилактики развития ХСН, так и для лечения всех стадий и ФК заболевания. Все иАПФ, применяемые в нашей стране, имеют в качестве показания наличие ХСН. Однако наибольшую эффективность показали такие иАПФ, как каптоприл, эналаприл, фозиноприл, периндоприл и лизиноприл. Все эти иАПФ имеют свою «клиническую нишу» для применения. В частности, каптоприл и эналаприл целесообразно использовать на начальных этапах лечения, когда необходимы подбор и титрование дозы препарата. Однако необходимость использования данных средств 2–3 р./сут значительно снижает приверженность больных к их приему. Вследствие этого для многолетнего приема в амбулаторных условиях наиболее приемлемы препараты суточного действия. Липофильный иАПФ периндоприл, который показал способность влиять и на атеросклеротический процесс, особенно показан для лечения больных ХСН ишемического генеза.

Гидрофильный препарат лизиноприл, который на 100% выводится почками, имеет преимущество у больных ХСН с поражением печени и желчевыводящих путей, ожирением, при необходимости одновременного приема НПВП. В то же время его использование должно быть ограничено при тяжелой ХСН, когда большинство больных имеют поражение почек.

В этих случаях следует использовать фозиноприл, который имеет 2 пути выведения из организма – через почки и через печень. Убедительно продемонстрирована способность фозиноприла увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, замедлять прогрессирование ХСН и уменьшать число госпитализаций [3]. В рандомизированном сравнительном исследовании с эналаприлом показано преимущество фозиноприла (эффективность и безопасность) в предотвращении осложнений. Данное обстоятельство особенно важно при повышении уровня креатинина, которое наблюдается при ХСН в 5–15% случаев и нередко возникает в ходе лечения иАПФ вследствие снижения почечной фильтрации. Немаловажно, что типичный побочный эффект иАПФ – кашель при применении фозиноприла выражен в минимальной степени. Кроме кашля препятствием к назначению иАПФ является гипотония, которая может быть как исходной, так и возникать в ходе лече-

ния ХСН. Минимальное систолическое АД, при котором возможно применение иАПФ, – 85 мм рт. ст. В этих случаях следует начинать лечение с малых доз (1/4 терапевтической дозы) иАПФ с очень медленным титрованием под контролем АД (увеличение дозы не чаще 1 р./нед.). Во избежание гипотонии первую дозу иАПФ следует назначать не менее чем через 24 ч после обильного диуреза. Если АД будет и далее снижаться, то лечение иАПФ приходится на некоторое время прекратить. Абсолютными противопоказаниями к назначению иАПФ, как, впрочем, и БРА, являются их непереносимость (ангионевротический отек), двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, увеличение уровня калия крови более 5,5 ммоль/л.

В случаях непереносимости иАПФ (в большинстве случаев это развитие кашля и ангионевротического отека) они могут быть заменены на БРА (уровень доказанной эффективности IIA). Однако если все иАПФ так или иначе могут быть применены при ХСН, то из БРА только 3: лозартан, валсартан и кандесартан. Убедительно показано, что лозартан в дозе 150 мг/сут достоверно снижает риск смерти и госпитализаций больных с ХСН, а в дозе 100 мг/сут может предупреждать развитие ХСН, в т. ч. у пациентов с сахарным диабетом (СД) и нефропатией. Валсартан является эффективным средством профилактики ХСН у больных с острым коронарным синдромом. Он на 33% снижал риск смерти при декомпенсации ХСН. При лечении кандесартаном больных ХСН с низкой ФВ (<40%) снижение риска смерти составило 33% после первого года наблюдения, 20% – после второго и 12% – после третьего.

Обоснованием применения БАБ при ХСН (доказательство эффективности IA) является блокада симпатoadrenalовой системы [1]. БАБ уменьшают дисфункцию и гибель кардиомиоцитов, улучшают показатели гемодинамики вследствие уменьшения числа зон гибернации, уменьшают гипертрофию миокарда, снижают ЧСС, частоту желудочковых аритмий и внезапной смерти. БАБ снижают смертность больных с декомпенсацией ХСН на 29%. Отрицательным свойством применения БАБ при ХСН является снижение сократительной способности миокарда. Поэтому необходимо строго соблюдать правила назначения БАБ больным с ХСН:

1. БАБ могут быть назначены лишь при стабилизации состояния у больных с декомпенсацией ХСН, т. е. при сходе отеков, исчезновении приступов сердечной астмы.

2. Перед назначением БАБ должны быть подобраны адекватные дозы иАПФ и диуретиков.

3. При ХСН разрешено применение только 4-х БАБ: метопролола сукцината (форма ЗОК), карведилола, бисопролола и небиволола.

4. Лечение БАБ должно начинаться осторожно, с 1/8 терапевтической дозы (для метопролола-ЗОК – 12,5 мг 1 р./сут, для карведилола – 3,125 мг 2 р./сут, для бисопролола и небиволола – 1,25 мг 1 р./сут).

5. Дозы БАБ следует увеличивать очень медленно (не чаще 1 раза в 2 недели, а при чрезмерном снижении АД – 1 р./мес.).

6. Дозы БАБ следует титровать до оптимальных, т. е. снижения ЧСС <70 уд./мин. На каждые 5 ударов снижения ЧСС достигается 18% снижения риска смерти больных с ХСН.

7. В первые 3–4 нед. использования БАБ может произойти усиление признаков ХСН из-за их отрицательного инотропного действия. Однако данное обстоятельство не должно слу-

жить основанием для отмены БАБ. В этих случаях следует вернуться к предыдущей дозе препарата и увеличить, при возможности, дозы иАПФ и диуретиков, а через несколько недель попытаться вновь увеличить дозу БАБ. Через 4–6 нед. применения БАБ при ХСН ФВ ЛЖ начинает повышаться вследствие снижения ЧСС и увеличения длительности диастолы, что ведет к восстановлению энергетических ресурсов миокарда. По способности снижать риск заболеваемости и смерти декомпенсированных больных с ХСН БАБ даже превосходят иАПФ [3].

При невозможности использования БАБ (бронхообструкция, атриовентрикулярная блокада выше I степени, тяжелое поражение периферических артерий, гипотония ниже 85 мм рт. ст.) может быть назначен при наличии синусового ритма и ЧСС >70 уд./мин ивабрадин [9]. Ивабрадин – селективный блокатор f-каналов синусового узла – урежает ЧСС без влияния на АД, нарушения ритма и проводимости, а также другие параметры. Ивабрадин снижает риск смерти или госпитализации больных на 29% при отсутствии серьезных побочных реакций. Он может быть использован совместно с БАБ. Ивабрадин неэффективен при наличии фибрилляции предсердий.

К препаратам 1-й группы, т. е. обязательно применяемым при ХСН, относятся также БМКР или спиронолактоны, имеющие уровень доказательности IA [10]. При декомпенсации тяжелой ХСН и необходимости применения петлевых и тиазидных диуретиков спиронолактон успешно применяется в дозе 100–300 мг/сут. При достижении компенсации ХСН доза спиронолактона как дополнительного нейромодулятора и антифибротического средства снижается до 25–50 мг/сут. Длительное применение спиронолактона чревато развитием гинекомастии или аменореи (до 10% случаев), гиперкалиемии (20%) и ухудшением функции почек.

Ситуация изменилась с появлением нового высокоселективного БМКР эплеренона, не оказывающего влияния на андрогеновые и прогестероновые рецепторы и реже провоцирующего ухудшение функции почек и гиперкалиемию в сравнении со спиронолактоном. 30–дневное применение эплеренона в дозе 25–50 мг позволило снизить риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, на 21%, а риск общей смертности – на 15% [9]. Способность уменьшать выраженность фиброза миокарда при приеме эплеренона сопровождается ростом ФВ и снижением развития ФП при ХСН на 42%. Следует помнить, что при уровне креатинина >130 мкмоль/л и гиперкалиемии >5,2 ммоль/л сочетание спиронолактонов или БМКР с иАПФ/БРА требует необходимости контроля калия, креатинина, СКФ не менее 1–2 р./нед.

Препараты, применяемые по особым показаниям. К этой группе препаратов относятся БРА (сартаны), диуретики, гликозиды, ивабрадин и ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты. О применении БРА и ивабрадина при ХСН идет речь в предыдущем разделе. Существенным изменением позиции в отношении диуретиков, согласно последним рекомендациям, является их применение на более ранних стадиях ХСН. В частности, не с III ФК, а со II ФК (IIA стадии). Алгоритм назначения диуретиков представляется следующим [1]:

I ФК – не лечить диуретиками.

II ФК без клинических признаков застоя – малые дозы торасемида (2,5–5 мг 1 р./сут).

II ФК с признаками застоя – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг.

III ФК (поддерживающее лечение) – торасемид + БМКР или спиронолактон (25–50 мг/сут) + ингибитор карбоангидразы (ИКАГ) диакарб (по 0,25 мг 3 р./сут в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед.).

III ФК (декомпенсация) – торасемид + тиазидные диуретики + спиронолактон 100–300 мг/сут + ИКАГ.

IV ФК – торасемид однократно или фуросемид 2 р./сут или в/в капельно в высоких дозах + тиазидные диуретики + БМКР или спиронолактоны + ИКАГ (диакарб по 0,25 мг 3 р./сут 3–4 дня 1 раз в 2 недели) + при необходимости механическое удаление жидкости.

Дегидратационная терапия при ХСН имеет 2 фазы: активную в период застоя и отеков и поддерживающую – при состоянии компенсации. В активной фазе превышение количества выделенной жидкости над принятой должно составлять 0,8–1 л/сут при снижении веса ежедневно \approx на 1 кг. В поддерживающей фазе масса тела должна быть стабильной при ежедневном назначении мочегонных. Применение диуретиков всегда должно сочетаться с приемом иАПФ/БРА и БМКР.

Показанием для назначения гликозидов (дигоксина) является постоянная форма фибрилляции предсердий или наличие синусового ритма с ФВ <40%. Дигоксин должен всегда применяться в малых дозах – 0,125–0,25 мг/сут. При СКФ <60 мл/мин, особенно в пожилом возрасте, доза дигоксина должна быть снижена вдвое (1/4–1/2 таблетки). Предпочтительно сочетание приема дигоксина с БАБ. При этом лучше контролируется ЧСС и снижается риск опасных для жизни желудочковых нарушений ритма.

Применение ω -3-полиненасыщенных жирных кислот является показанным при ХСН и перенесенном инфаркте миокарда, что снижает риск общей смерти на 41%, внезапной смерти – на 45% [10].

Препараты, применяемые в особых клинических ситуациях. К этой группе препаратов относятся антикоагулянты, дезагреганты, статины и триметазидин. Для предотвращения тромбозов и эмболий у больных с ХСН, находящихся на постельном режиме, эффективным является применение эноксапарина по 40 мг/сут в течение 2 нед. При наличии фибрилляции предсердий у больных с ХСН или наличии тромбов в полостях сердца у больных с синусовым ритмом применяются варфарин (международное нормализованное отношение в пределах 2–3) либо новые антикоагулянты. Дезагреганты и статины применяются в основном у больных с ИБС и собственно на ХСН существенного влияния не оказывают. Длительное использование триметазида МВ (1,5–2 года) при ишемической этиологии ХСН позволяет снизить риск госпитализаций на 50%, а риск смерти и обострения ХСН – на 11,4% [11].

Профилактика ХСН. Нормализация АД позволяет на 50% снижать риск развития ХСН. Имеются неопровержимые данные о предотвращении ХСН при применении иАПФ. Статины рекомендуются в качестве профилактики ХСН у больных с ИБС. Наличие СД предрасполагает к развитию ХСН. иАПФ/БРА уменьшают, с одной стороны, риск развития СД, а с другой – вероятность развития ХСН у больных с СД [12]. При наличии клапанных пороков сердца лучшим средством профилактики и лечения ХСН является оперативное лечение.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Шаг в новую жизнь

Ученые утверждают, что до 1930 г. в Европе доля людей, доживших до 65 лет, не превышала 10%, сегодня только ожидаемая продолжительность здоровой жизни в таких странах, как Великобритания и Германия приближается к 70 годам, а в Испании составляет 71 год. Мир стремительно стареет, о чем не устают говорить специалисты самого разного профиля, а это не только благо, но и вызов современному обществу, т. к. создание и поддержание комфортных условий жизни для пожилых людей – задачи непростые и затратные во всех смыслах.

Согласно данным исследования Global Age Watch Index-2013, опубликованным в октябре прошлого года неправительственной организацией Help Age International, Россия заняла 78-е место в рейтинге стран по глобальному индексу старения. В ходе исследования оценивались усилия государств по созданию благоприятных условий для проживания пенсионеров и уровень их жизни. Учитывая, что всего в рейтинге значится 91 государство, можно сделать вывод о том, что в России решены далеко не все проблемы пожилых людей.

А проблем, с которыми сталкиваются люди преклонного возраста, немало. Одна из ключевых – ухудшение здоровья. Медикам известно, что с возрастом увеличиваются риск и вероятность развития многих инвалидизирующих заболеваний, растет частота сочетанной органной патологии. Типичными для пожилого возраста являются дегенеративные заболевания: онкологические, сердечно-сосудистые, обусловленные атеросклерозом, дегенеративная патология опорно-двигательного аппарата. В статье, посвященной проблемам старения, которая была опубликована в одном из медицинских изданий, д.м.н., профессор И. Самородская пишет: «Основными особенностями больных пожилого и старческого возраста являются: наличие инволюционных функциональных и морфологических изменений со стороны различных органов и систем, преимущественно хроническое течение заболеваний, атипичность клинических проявлений заболеваний, социально-психологическая дезадаптация, наличие двух и более заболеваний у одного больного (полиморбидность). Полиморбидность приводит к сложному переплетению многих симптомов, различные проявления болезни могут потенцировать друг друга, усиливая клинические симптомы, вызывая декомпенсацию сопутствующей патологии. Именно поэтому ВОЗ отмечает, что пожилые пациенты нуждаются в трех типах медицинской помощи: первичной медико-санитарной помощи, оказании медицинской помощи службами системы здравоохранения и собственной гериатрической помощи в виде комплексной мультидисциплинарной бригады».

Но проблемы со здоровьем – не единственный фактор, отягощающий жизнь пожилого человека. Не меньшее, а может, и более существенное влияние на его состояние оказывают смена привычного формата общения с друзьями и близкими, сужение круга контактов. По статистике, в среднем человек трудоспособного возраста проводит в одиночестве около 3 ч в день. Такого рода хронология у людей пенсионного возраста принципиально иная. Например, престарелые австралийцы, живущие в одиночестве, проводят совершенно одни 12,5 ч в сутки. В 2001 г. подобную статистику получили и в Японии: живущие отдельно японцы старше 65 лет про-

водят в одиночестве 12 ч бодрствования. Именно поэтому ключевыми задачами, помимо правильного и своевременного медицинского ухода в случае необходимости, являются организация досуга и расширение круга общения пожилых людей.

Для тех из них, кто живет вместе с родственниками, этот процесс, возможно, проходит менее болезненно. Но многие лишены такой возможности и не по своей воле оказываются в домах престарелых, где персонал при всем желании не может уделить каждому должное внимание, не говоря уже о том, что объемы государственного финансирования такого рода организаций, как правило, весьма скромные. При этом надо понимать, что затраты на реализацию программ социальной и медицинской поддержки пожилых людей стремительно растут. И связано это не только с постоянным увеличением продолжительности жизни и, как следствие, числа людей преклонного возраста, но и с развитием социальной сферы, ростом ожиданий людей, касающихся уровня и качества их жизни вне зависимости от того, сколько им лет. Социальная сфера находится в зоне ответственности прежде всего государственных структур, поэтому помощь организациям, специализирующимся на уходе за пожилыми людьми, будет не только не лишней, но и необходимой.

С апреля этого года фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер» совместно с некоммерческим партнерством «Здоровье будущих поколений» реализует благотворительную программу «Новая жизнь». В ее рамках на счет некоммерческого партнерства будут переводиться по 3 рубля с каждой проданной упаковки двух наименований препаратов из портфеля фармкомпании. Кардиологам и неврологам участвующие в программе препараты хорошо знакомы: один используется для снижения артериального давления, другой способствует нормализации мозгового кровообращения. В результате реализации этой схемы врач, выписывая показанный пациенту препарат, пополняет фонд, деньги из которого идут в дома престарелых на реализацию развлекательных и обучающих программ для пожилых людей. Для того чтобы принять участие в программе, достаточно лишь зарегистрироваться на сайте: www.new-life.pro. На нем размещены подробная информация о механизмах реализации программы и список домов престарелых с адресами в 14 городах России – от Москвы и Санкт-Петербурга до Екатеринбурга и Казани.

Лауреат Нобелевской премии экономист Р. Фогель в прошлом веке писал: «Самым поразительным... является увеличение с 1900 г. продолжительности жизни на 30 лет в Англии, Франции и США. Увеличение продолжительности жизни в Индии, Китае и Японии было сравнимым или даже большим». Да, благодаря достижениям цивилизации люди получили дополнительные годы жизни, которые можно прожить продуктивно. Но для этого нужны соответствующие условия. Вряд ли кто-то захочет прожить эти годы, не получая достаточного тепла и внимания, не имея возможности удовлетворить свою тягу к общению с миром. Хорошо, что сегодня помочь пожилым людям реализовать свой потенциал вполне по силам каждому. Программа «Новая жизнь» – лишь одна из возможностей сделать жизнь пожилых людей комфортной, вернуть на их лица улыбки.

Влияние летней жары на качество жизни, состояние гемодинамики, электролитного баланса и окислительного стресса у больных с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и больных ИБС

К.м.н. М.Д. Смирнова, к.м.н. О.Н. Свирида, к.м.н. Т.В. Фофанова,
 профессор В.З. Ланкин, к.б.н. Г.Н. Коновалова, профессор А.К. Тихазе

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

В связи с прогнозируемым экспертами [1] глобальным потеплением климата одной из актуальных проблем медицины становится изучение влияния аномально высоких температур на здоровье населения, в частности на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Практически при всех хронических болезнях период аномальной жары сопряжен с дополнительным риском смерти или обострения. Это в наибольшей степени доказано для больных ССЗ, с психическими нарушениями, в т. ч. с депрессией, лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), а также расстройствами функций легких и мозгового кровообращения (ВОЗ, 2011) [2]. По результатам метаанализа [3], наличие ССЗ увеличивает риск смерти во время аномальной жары в 2,5 раза. Существует мнение, что даже летняя жара, не выходящая за рамки климатической нормы, может стать дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у этой категории населения из-за несовершенства у них адаптационных механизмов.

Целью нашего исследования стало выявление особенностей адаптации к жаре больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и больных с умеренным/высоким риском ССО без ИБС.

Материалы и методы

В исследование были включены 123 больных, обратившихся в научно-диспансерный отдел Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в мае 2012 г. У 51 больного была ИБС, а у 72 ИБС не было, но имелся умеренный и высокий риск ССО по шкале SCORE [4]. Их клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 1. Как и следовало ожидать, больные ИБС были старше, чаще получали терапию статинами и дезагрегантами. В то же время группы были сопоставимы по полу, уровню АД, доле больных СД, артериальной гипертензией (АГ), нарушениями ритма сердца (НРС), курящих и некурящих, количеству дней, проведенных под влиянием жары. Больные обеих групп одинаково часто во время жары получали терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистами кальциевых каналов (АКК), диуретиками. В ходе исследования терапия не менялась. Следует отметить, что цифры, приведенные в таблице 1, отражают истинную картину приема препаратов. Так, например, статины назначали на исходном визите 100% больных ИБС, реально же во время жары их принимали только 74,5% пациентов.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с ИБС и без ИБС, участвовавших в исследовании

Параметр		ИБС (n=51)	Без ИБС (n=72)	Достоверность
Возраст, лет		66,1±7,0	59,3±10	0,000
Пол (мужчины/женщины)		24/27	26/46	нд
СД 2-го типа		7 (13,7%)	5 (6,8%)	нд
Курение		12 (23,6%)	13 (17,6%)	нд
АГ		49 (93,2%)	69 (96,1%)	нд
НРС		22 (43,2%)	32 (43,1%)	нд
Количество жарких дней		8,0 (6,6; 9,3)	8,0 (9,0; 18,1)	нд
Принимаемые в жару препараты	БАБ	36 (70,6%)	37 (54,4%)	0,08
	иАПФ/БРА	19 (63,3%)	22 (71%)	нд
	Диуретики	13 (25,4%)	16 (26,6%)	нд
	АКК	19 (37,3%)	24 (35,3%)	нд
	Антиагреганты	47 (92,2%)	20 (23,9%)	0,004
	Статины	38 (74,5%)	35 (52,2%)	0,02

БАБ – β-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов 1-го типа к ангиотензину II; нд – недостоверно

Всем больным проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее сбор анамнеза, ЭКГ в 12 отведениях, измерение «офисного» АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение концентрации калия (K^+) и натрия (Na^+), сфигмографию (определение скорости пульсовой волны (СПВ)). Больным также предлагался для заполнения ряд опросников:

1. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ): оценивалось качество жизни как по состоянию на приеме, так и (ретроспективно) на период аномальной жары.

2. Опросник, специально разработанный нами для этого исследования. Вопросы касались местонахождения больного во время волны жары, его самочувствия, продолжительности рабочего дня, количества гипертонических кризов, вызовов скорой медицинской помощи (СМП), обращений к врачу, характера терапии и т. д.

Для оценки уровня окислительного стресса определялось содержание окисленных липопротеинов низкой плотности (окЛПНП) в плазме крови с использованием иммуноферментного набора Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция). Содержание продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (преимущественно малоновый диальдегид (МДА)), определялось в плазме крови с помощью диагностических тест-наборов фирмы «АГАТ» (Россия). Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах определяли, используя диагностические тест-наборы RANSOD фирмы RANDOX (США). На основании результатов анализов рассчитывали отношение МДА/СОД, характеризующее «окислительный потенциал» крови (для расчетов использовали показатели содержания МДА в нмолл/л и активности СОД в ед/гHb).

Дизайн исследования

Исходная точка – отбор пациентов (исходная точка, май 2012 г.).

1 визит. В первой декаде июля 2012 г. была зафиксирована дневная температура воздуха $29^{\circ}C$ и выше. Такая температура рассматривается как «пороговая» для жителей зоны умеренного климата [5]. За период с 9 июля по 9 августа 2012 г. температура, равная и превышающая «пороговую», наблюдалась в течение 8 дней, причем зафиксирована была одна волна жары (3 дня) с 30.06.12 по 1.08.12 г. с максимальной температурой $32^{\circ}C$ (<http://meteoinfo.ru>). В этот период (период жары) проводились активный вызов участников исследования и их повторное обследование.

2 визит. Заключительное обследование в сентябре – октябре 2012 г.

Статистический анализ. При анализе достоверности различий средних величин между группами, при условии нормального распределения, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок в предположении равенства дисперсий. Сравнение значений с распределением признаков, отличным от нормального, проводилось с помощью критерия Мак–Уитни. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их харак-

тера, не превышающей 5% ($p < 0,05$). Сравнение распределения качественных признаков проводили с использованием точного критерия Фишера. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, представлялись как $M \pm \sigma$, где M – среднее и σ – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой и 95% доверительным интервалом Me (-95% ДИ; 95% ДИ). Для оценки динамики показателей проводился однофакторный анализ динамики в контрольных и основных группах. Для критерия Даннета представлены р-значения.

Результаты исследования

Метеоусловия в период исследования. В мае 2012 г. среднемесячная температура составляла $15,1^{\circ}C$ (отклонение от нормы $+1,9^{\circ}C$). В период 1-го визита среднемесячная температура была равна $20,9^{\circ}C$ в июле (отклонение от нормы $+1,7^{\circ}C$) и $17,7^{\circ}C$ – в августе (отклонение от нормы $+0,7^{\circ}C$). «Пороговой» среднесуточной температурой в Московском регионе в это время принято считать среднесуточную температуру $+22,7^{\circ}C$, за максимальную температуру принимают $29^{\circ}C$. Число дней со среднесуточной температурой $> +22,7^{\circ}C$ составило 11 в июле и 2 – в августе. Такая температура держалась 4 дня подряд с 8.07.12 по 12.07.12 г., а затем 3 дня подряд в период 30.07.12–1.08.12. Максимальная температура ($+29^{\circ}C$ и выше) наблюдалась в течение 8 дней, максимальная температура $+32,5^{\circ}C$ была зафиксирована 7 августа ($+7,1^{\circ}C$ от нормы).

В сентябре 2012 г. среднемесячная температура была $12,9^{\circ}C$ при норме $11,3^{\circ}C$.

ССО во время жары и в период после ее окончания (с середины августа по сентябрь 2012 г.)

За весь период наблюдения у участников исследования не было ни одного случая инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения. На пике жары был госпитализирован один больной ИБС по причинам некардиального характера. Еще 4 госпитализации в той же группе зафиксированы в период после окончания жары (2 госпитализации связаны с ССЗ, 2 – по некардиальным причинам) (табл. 2). 25,5% больных ИБС и 16,7% без ИБС отметили нарастание одышки во время жары, расцениваемое как нарастание сердечной недостаточности 31,4% больных ИБС и 30,6% без ИБС

Патология	ИБС	Без ИБС	Достоверность
Обострение ХСН, %	25,5	16,7	нд
НРС, %	31,4	30,6	нд
Госпитализации в связи с ССЗ	0	0	
Госпитализации по другим причинам	1	0	
Инфаркт миокарда	0	0	
Инсульт	0	0	
Примечание: нд – недостоверно			

отмечали появление или усугубление перебоев в работе сердца и сердцебиений во время жары (НРС).

Качество жизни и изменение гемодинамических и электролитных показателей во время жары и после ее окончания

Как видно из таблицы 3, реакция на летнюю жару у больных с ИБС и без ИБС существенно отличалась. У больных без ИБС отмечалось снижение систолического АД на 8,5 мм рт. ст. и диастолического – на 4,5 мм рт. ст. во время жары и систолического АД на 2-м визите. У них же отмечалось улучшение качества жизни, выражающееся в увеличении количества баллов по ВАШ с 60,1 (56,0; 66,1) до 70,0 (64,1; 71,3) во время жары, сохранявшееся и после ее окончания, на 2-м визите (рис. 1).

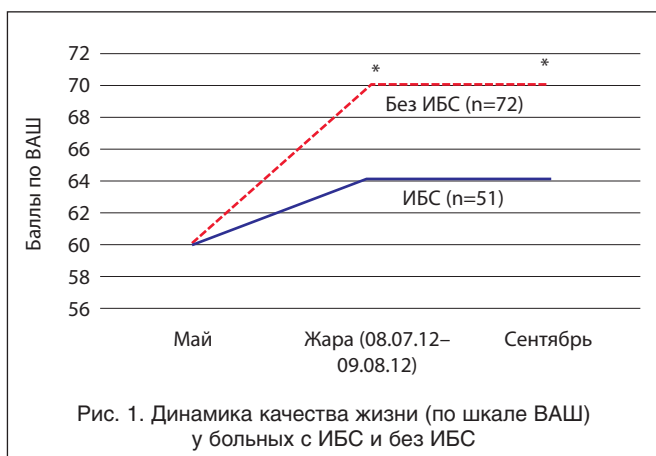


Рис. 1. Динамика качества жизни (по шкале ВАШ) у больных с ИБС и без ИБС

Электролитный баланс крови у этих больных существенно не изменялся.

У больных ИБС отсутствовала динамика изучаемых гемодинамических показателей, а также качества жизни, однако отмечалось повышение концентрации натрия в жару на 0,6 ммоль/л (p=0,04) и на 2-м визите – на 1,0 ммоль/л от исходного. У больных ИБС прослеживалась тесная положительная корреляция между приростом концентрации натрия в летний период и обострением хронической сердечной недостаточности (ХСН) в жару (r=0,453, p=0,000). У больных без ИБС такая связь не наблюдалась. Только у больных ИБС динамика качества жизни отрицательно коррелировала с количеством дней, проведенных под действием жары (r= -0,311, p=0,045).

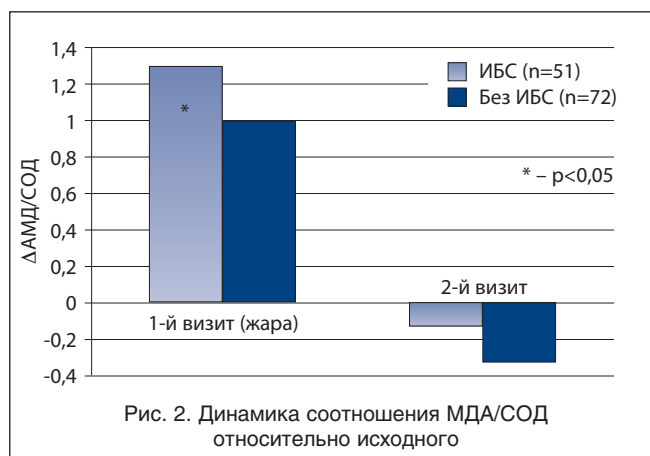


Рис. 2. Динамика соотношения МДА/СО2 относительно исходного

Таблица 3. Динамика гемодинамических, биохимических и психологических показателей у больных с ИБС и без ИБС

Показатель	Группы	Исходно	1-й визит (жара)	Δ исх-1 виз	Р. 1	2-й визит (баллы)	Δ исх-2 виз	Р. 2
САД, мм рт. ст.	ИБС (n=51)	135,0 (128,3; 137,4)	126,7 (117,4; 156,1)	-4,0 (-8,7; -0,5)	нд	130,0 (126,0; 135,1)	0,0 (-6,4; 2,9)	нд
	Без ИБС (n=72)	136,0 (133,5; 143,2)	128,0 (125,0; 132,8)	-8,5 (-12,5; 3,1)	0,02	130,0 (128,4; 135,5)	0,0 (-11,4; -1,5)	0,03
ДАД, мм рт. ст.	ИБС (n=51)	80,0 (77,3; 82,4)	80,0 (77,4; 82,1)	0,0 (-3,2; 2,0)	нд	80,0 (78,4; 83,2)	0,0 (-1,2; 3,7)	нд
	Без ИБС (n=72)	80,5 (81,9; 83,4)	80,0 (71,9; 104,4)	-4,5 (-7,4; -2,1)	0,008	80,0 (76,9; 82,3)	0,0 (-6,2; -0,1)	0,07
ЧСС, уд./мин	ИБС (n=51)	67,2 (64,3; 70,0)	64,0 (61,9; 66,3)	-0,8 (-9,2; 0,1)	нд	65,4 (58,5; 70,9)	-2,6 (-5,2; 2,1)	нд
	Без ИБС (n=72)	65,8 (63,5; 68,0)	65,1 (63,3; 70,0)	-1,1 (-10,0; 0,0)	нд	66,6 (62,6; 68,3)	1,0 (-1,0; 3,0)	нд
СПВ, м/с	ИБС (n=51)	15,2 (13,8; 15,9)	14,8 (13,9; 15,5)	-0,6 (-0,8; 0,1)	нд	14,7 (13,9; 15,7)	0,0 (-0,7; 0,6)	нд
	Без ИБС (n=72)	13,9 (13,5; 14,7)	13,7 (13,1; 14,3)	-0,2 (-0,7; 0,2)	нд	13,9 (13,4; 14,5)	0,0 (-0,7; 0,1)	нд
Калий, ммоль/л	ИБС (n=51)	4,6 (4,4; 4,8)	4,5 (4,3; 4,6)	-0,2 (-0,5; 0,3)	нд	4,5 (4,4; 4,7)	-0,1 (-0,4; 0,1)	нд
	Без ИБС (n=72)	4,6 (4,4; 4,7)	4,5 (4,4; 4,7)	-0,1 (-0,4; 0,1)	нд	4,5 (4,4; 4,6)	0,0 (-0,3; 0,4)	нд
Натрий, ммоль/л	ИБС (n=51)	142,0 (142,1; 143,2)	142,0 (142,1; 143,2)	0,6 (-0,5; 1,4)	0,04	144,0 (143,2; 144,4)	1,0 (0,5; 2,0)	0,001
	Без ИБС (n=72)	143,0 (142,2; 143,2)	143,5 (142,6; 143,9)	0,0 (-0,3; 0,8)	нд	143,0 (142,7; 143,7)	0,0 (-0,2; 1,1)	нд

Примечания: p<0,05 между больными с ИБС и без ИБС; нд – недостоверно

Состояние окислительного стресса во время жары и после ее окончания

Данные, отражающие влияние повышенной температуры на параметры окислительного стресса, представлены в таблице 4. На пике летней жары у обследуемых пациентов как с ИБС, так и без ИБС возрастал уровень продуктов свободнорадикального окисления в плазме крови (МДА +0,8 мкмоль/л у больных ИБС и +0,4 мкмоль/л у больных без ИБС, разница между группами недостоверна), тогда как активность антиоксидантного фермента – эритроцитарной СОД – практически не изменяется. В период осеннего понижения температуры (2-й визит) содержание МДА оставалось повышенным в обеих группах, однако отмечается прирост активности СОД, недостоверный в группе без ИБС, и достоверный у больных ИБС по сравнению с показателями во время жары. В то же время отмечено достоверное снижение уровня окЛПНП в группе больных ИБС (ДокЛПНП -4,0 ед/л).

Динамика отношения МДА/СОД, характеризующего «окислительный потенциал» крови, была однонаправленной. Однако если у больных ИБС оно достоверно возрастало в период летней жары и снижалось до исходных значений в период осеннего понижения температуры, то у больных без ИБС эти изменения были статистически незначимы (рис. 2).

Таким образом, летняя жара, даже не выходящая за границы климатической нормы, вызывает у больных ИБС такие признаки напряжения адаптации, как повышение уровня натрия плазмы и окислительный стресс, качество жизни коррелирует с количеством дней, проведенных под действием жары. В то же время у больных без ИБС отмечаются улучшение качества жизни и снижение уровня АД.

Обсуждение

Тепловая адаптация обусловлена совокупностью специфических физиологических изменений. Первой реакцией на наступление жары является активация симпатико-адреналовой системы: увеличиваются ЧСС и минутный выброс крови, возможно повышение АД. По мере адаптации в условиях жаркого климата отклонения

в нейроэндокринной регуляции выравниваются, терморегуляторные процессы становятся более стабильными и соответствующими интенсивности термического воздействия. Обмен веществ устанавливается на нормальном уровне, то же самое относится к другим физиологическим функциям. АД обычно устанавливается на более низких величинах нормального уровня, пульс при физической работе снижается на 20–30 уд./мин, а температура тела – на 0,5–1°C [6].

Многочисленные исследования, проведенные на здоровых добровольцах и спортсменах в условиях пустынного климата, показали, что в ходе адаптации к жаре происходит увеличение концентрации солей, прежде всего натрия, в крови и тканях, в то время как изменения объема циркулирующей крови незначительны [7]. Это происходит вследствие увеличения реабсорбции натрия в потовых железах и почечных канальцах под действием альдостерона и антидиуретического гормона, а также симпатического возбуждения, которое вызывает сужение почечных сосудов и, как следствие, уменьшение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. В итоге выделительная функция почек снижается. В результате акклиматизированный человек теряет натрий с потом и мочой в несколько раз меньше, чем неакклиматизированный. Причем эти защитные механизмы включаются довольно быстро. Параллельно происходит увеличение содержания катехоламинов в плазме и активности ренина и ангиотензина II [8]. Повышение секреции ангиотензина II приводит к снижению выделения почками натрия как непосредственно, так и путем стимуляции секреции альдостерона. Результатом вышеописанных изменений становится повышение осмолярности крови [9]. Повышенная осмолярность, в свою очередь, вызывает сильное ощущение жажды, которая является механизмом, направленным на компенсацию потерь жидкостей организмом.

У больных ССЗ изменения гемодинамических, биохимических и электролитных параметров крови соответствуют адаптивным реакциям, описанным у здоровых людей: снижение АД, повышение концентрации натрия плазмы, уменьшение клубочковой фильтрации. Од-

Таблица 4. Динамика показателей ОКС у больных с ИБС и без ИБС

Показатель	Группы	Исходно	1-й визит (жара)	Δ исх. 1-й визит	р 1	2-й визит (баллы)	Δ исх. 2-й визит	р 2
окЛПНП, ед/л	ИБС (n=51)	75,1 (68,1; 80,2)	78,2 (69,6; 86,8)	4,7 (-1,5; 10,4)	нд	66,8 (69,3; 73,2)**	-4,0 (-3,1; 16,3)	0,02
	Без ИБС (n=72)	74,5 (67,5; 82,6)	77,8 (71,3; 84,3)	4,7 (-1,5; 10,4)	нд	69,0 (63,7; 74,2)*	-5,6 (-10,9; 0,6)	нд
МДА, мкмоль/л	ИБС (n=51)	2,9 (2,6; 3,2)	3,5 (3,2; 3,7)	0,8 (0,9; 1,0)	0,001	3,3 (3,1; 3,8)	0,44 (0,2; 0,8)	0,008
	Без ИБС (n=72)	3,1 (2,9; 3,3)	3,5 (3,2; 3,7)	0,4 (0,3; 0,7)	0,003	3,3 (3,1; 3,8)	0,5 (0,1; 0,9)	0,05
СОД, ед/г Нв	ИБС (n=51)	1009,9 (856,3; 1163,7)	925,3 (808,0; 1119,2)	-45,5 (-256,2; 1042,3)	нд	1111,9 (989,8; 1233,6)*	226,6 (-124,5; 332,9)	нд
	Без ИБС (n=72)	921,6 (804,0; 1039,3)	887,6 (797,7; 977,5)	7,6 (-156,5; 91,8)	нд	1048,7 (955,2; 1142,2)	238,9 (-29,1; 306,6)	нд

Примечания: * – p<0,05 – по сравнению с 1-м визитом (в жару); ** – p<0,01 – по сравнению с 1-м визитом (в жару); нд – недостоверно

нако летняя жара, даже не выходящая за границы климатической нормы, ассоциируется с увеличением числа ССО у части больных ССЗ [8].

В нашем исследовании больные ССЗ без ИБС хорошо перенесли жару, более того, их самочувствие улучшилось. В этой группе не было ни одной госпитализации за весь летний период. Изменения гемодинамических параметров носили положительный характер и соответствовали адаптивным реакциям, описанным у здоровых людей. Сохранение более низкого уровня АД в сентябре, бесспорно, является положительным моментом для больных АГ, которые составляют 96,1% всей группы.

У больных ИБС уже при «обычной», характерной для данной местности, летней жаре появляются признаки напряжения адаптивных механизмов, что свидетельствует об их несовершенстве. Динамика концентрации натрия, присущая нормальной адаптивной реакции, не всегда «выгодна» больным ССЗ. С одной стороны, как было сказано, поддерживается постоянство водного баланса организма. С другой, активация ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы может вести к нарастанию явлений сердечной недостаточности, что и отмечается у части пациентов. Кроме того, в литературе есть данные об ассоциации гипернатриемии с увеличением риска тромбозов [10]. Это объясняет корреляцию, казалось бы, адаптивного повышения уровня натрия с количеством и частотой обострения ХСН у больных ИБС в нашем исследовании. Летняя жара, даже остающаяся в пределах климатической нормы, ведет к возникновению у пациентов с ССЗ окислительного стресса, более выраженного у больных ИБС. Пациенты с более быстрым «включением» защитной антиоксидантной системы клинически лучше переносили жару: у них реже возникали НРС, реже появлялись или усугублялись явления ХСН, что позволяет предполагать ассоциацию высокой активности антиоксидантной системы с лучшей адаптацией больных ССЗ к жаре [11].

Естественным ограничением нашего исследования стал более пожилой возраст больных ИБС. Пожилые люди во время волн жары подвержены более высокому риску, поскольку с возрастом ухудшаются функции ряда важных респираторных защитных механизмов, снижается васкуляризация кожного покрова, ухудшается перераспределение крови к коже, необходимое для эффективной теплоотдачи во время жары, уменьшаются

плотность потовых желез, их ответная реакция, объем вырабатываемого пота. Указанные возрастные изменения в сочетании с ИБС уменьшают адаптационные резервы организма. Однако, по данным эпидемиологических исследований, риск смерти, ассоциированной с жарой, максимален для лиц старше 80 лет [3], средний возраст наших пациентов с ИБС был 66 лет, самому пожилому участнику исследования было 75 лет. Не отмечено статистически значимых корреляций между возрастом и изучаемыми параметрами. Таким образом, главную роль в снижении адаптационных способностей играло, по-видимому, все же наличие ИБС, а не возраст.

Выводы:

1. У больных без ИБС летняя жара (в пределах климатической нормы) способствует снижению АД и ассоциируется с улучшением качества жизни.

2. У больных ИБС воздействие жары вызывает повышение натриемии и смещение баланса МДА/СОД в сторону окисления, качество жизни коррелирует с количеством дней, проведенных под действием жары.

Литература

1. *Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Hand-book for national vulnerability, impact and adaptation assessments* // European Centre for Diseases Prevention and Control. 2010. 42 p.
2. *Планы действий по защите здоровья населения от воздействия аномальной жары. Руководство под редакцией F. Matthies, Gr. Bickler, N.C. Marn, S. Hales. Всемирная организация здравоохранения, 2011. 66 с.*
3. Bouchama A., Dehbi M., Mohamed G. et al. Prognostic factors in heat wave-related deaths; a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 2170–2176.
4. Kalkstein L.S., Smoyer K.E. The impact of climate change on human health: Some international implications // *Experiencia.* 1993. Vol. 49. P. 469–479.
5. Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М.: Ленанл, 2011. 208 с.
6. Умидова З.И. Физиология и патология сердечно-сосудистой систем в условиях жаркого климата. Ташкент: Госиздат УзССР, 1949. 296 с.
7. Гора Е.П. Экология человека. М.: Дрофа, 2007. 145 с.
8. Lammintausta R., Syvalahti E., Pekkarinen A. The change in hormones reflecting sympathetic activity in the Finnish sauna // *Ann. Clin. Res.* 1976. Vol. 8. P. 266–271.
9. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Галанинский П.В. Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномально жаркого лета 2010 г. на течение сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике // *Терапевтический архив.* 2012. № 8. С. 45–51.
10. Grant P.J., Tate G.M., Hughes J.R. et al. Does hypernatraemia promote thrombosis? // *Thromb. Res.* 1985. Vol. 1; 40(3). P. 393–9.19
11. Смирнова М.Д., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., Агеев Ф.Т. и др. Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Кардиологический вестник.* 2013. № 1. С. 18–22.



??

Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов РГА – флагман непрерывного профессионального развития врачей лечебных специальностей в гастроэнтерологии

85-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов РГА www.gastrohep.ru

ФОРУМ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ

Научный руководитель школы – академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин
3, 4, 5 октября 2014 года

Российская Федерация, г. Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ СЕССИИ:

- ПОЛИМОРБИДНОСТЬ И ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
- ПРОБЛЕМЫ ОЖИРЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА
- ГЭРБ
- ПРОБЛЕМЫ ТРОФОЛОГИИ И ПИТАНИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ
- ВЗК
- ЗАКОНОДАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПО УЧЕТУ И ПРИМЕНЕНИЮ НАКОПИТЕЛЬНЫХ КРЕДИТНЫХ ЕДИНИЦ В РОССИИ И МНОГИЕ ДРУГИЕ

ПОЧЕМУ СЛЕДУЕТ ПРИЕХАТЬ НА ШКОЛУ

Только Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов РГА

- Собирает аудитории численностью от 700 до 1000 врачей в зале одновременно
 - Предлагает специализированные программы в соответствии с международными стандартами подготовки специалистов в области гастроэнтерологии
 - Дает возможность проанализировать новейшие научные исследования в области гастроэнтерологии
 - На основе оригинальных учебных модулей предоставляет возможность последовательно овладевать информацией о молекулярных, генетических, иммунных и прочих механизмах развития заболеваний
 - Проводит тренинг по мастерству клинической презентации и клинического разбора
 - Позволяет активно участвовать в дискуссиях, учит задавать вопросы и высказывать собственное мнение о пациентах
 - Позволяет узнать о новых разработках в области клинической фармакологии
 - Учит индивидуальному подходу к лечению пациентов с учетом коморбидности, пола, возраста и др.
 - Позволяет подготовиться к успешной сдаче сертификационного и аттестационного экзамена по гастроэнтерологии, терапии
 - Учит оценивать трофологический статус пациента, используя основные представления об энергетическом балансе и комплексном составе тела человека
 - Доказывает роль ингредиентов питания в поддержании здоровья, лечении заболеваний, увеличении продолжительности жизни человека
 - Предоставляет вам обширные возможности для установления профессиональных контактов
- Независимо от вашей врачебной специализации вы получите знания в области гастроэнтерологии, необходимые именно вам!
- Участие в Школе дает врачам 27 накопительных кредитных единиц непрерывного профессионального обучения!!!

Анализ анонимных анкет слушателей осенней сессии показал, что

- 95% считают, что информация, полученная на сессии школы, способствует значительному повышению их профессиональной компетенции
- 93% уверены, что полученные знания будут непосредственно использоваться ими в работе
- 99% участников удовлетворены качеством организации проведенного мероприятия, выставили оценки «хорошо» и «отлично» за весеннюю сессию школы 2014 г.

*Благодарим вас за сотрудничество!
С уважением и любовью к вам,*

Оргкомитет Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов РГА

Адрес: 119146, г. Москва, а/я 31, Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов РГА

Телефон: +7 (499) 248-38-44

Факс (автоматически, круглосуточно): +7 (499) 248-38-44

E-mail: gastro-school@yandex.ru galagastro@yandex.ru ebaranskaya@yandex.ru



НПВП-ассоциированная патология верхних отделов ЖКТ: факторы риска, тактика ведения пациентов. Взгляд клинического фармаколога

Профессор Г.Г. Кетова, Ю.В. Астапенкова

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, НОЦ «Клиническая фармакология», Челябинск

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу эффективных симптоматических лекарственных средств для купирования боли, воспаления, лихорадки и являются основной фармако-терапевтической группой, применяемой длительно при терапии хронического болевого синдрома и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Более 30 млн жителей земного шара ежедневно используют НПВП в качестве эффективного обезболивающего средства как при острых, так и при хронических состояниях [3, 4].

В настоящее время в класс НПВП входят около 30 оригинальных лекарственных средств, которые по химической структуре подразделяются традиционно на кислотные и не кислотные (табл. 1).

К сожалению, химическая классификация мало полезна для прогнозирования клинической эффективности и токсичности того или иного НПВП. В нашей стране группа препаратов НПВП представлена значительным количеством оригинальных и воспроизведенных препаратов.

Потребление НПВП постоянно растет, их принимает каждый седьмой пациент, страдающий ревматоидным артритом, и каждый пятый – с другими патологическими состояниями, ассоциирующимися с болью, воспалением, лихорадкой. Однако, несмотря на большую популярность, прием НПВП является одной из самых частых причин развития нежелательных реакций. В результате большого объема потребления НПВП возникают серьезные клинические проблемы, в частности, развитие нежелательных реакций. Этому способствует бесконтрольное применение безрецептурных препаратов данной группы. А безрецептурный отпуск большого сегмента рецептурных препаратов усугубляет ситуацию. Безрецептурное и бесконтрольное применение НПВП ставят под угрозу здоровье населения.

В основе выбора НПВП при различных заболеваниях и симптомах должна лежать концепция рационального использования лекарственных средств (сформулированная ВОЗ в 1985 г.), заключающаяся в проведении фармакотерапии у пациента, адекватной его клиническому состоянию, в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного, в течение должного периода времени и по самой низкой стоимости. В соответствии с этой концепцией в современной клинической практике должны использоваться преимущественно те препараты, которые подтвердили свой отчетливый клинический эффект и удовлетворительную переносимость. Принципиальный подход к выбору того или иного НПВП должен основываться на оценке баланса эффективности, безопасности и доступности для пациента. В идеале НПВП должен обладать быстрым анальгетическим и мощным противовоспалительным действием и не иметь побочных эффектов.

Препараты группы НПВП существенно различаются не только по химическому строению, но и по селективности в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) и степени выраженности оказываемого фармакологического и

Таблица 1. Классификация НПВП по химической структуре (по F. Dudley, 1989, с дополнениями)

Производные кислот		
Арилкарбоновые кислоты	Производные салициловой кислоты	АСК Натрия салицилат Холина салицилат Метилсалицилат
	Производные арилуксусной кислоты	Диклофенак Ацеклофенак
Арилалкановые кислоты	Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак
	Производные индолуксусной кислоты	Индометацин
	Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен Флурбипрофен Кетопрофен Напроксен Декскетопрофен
Эноловые кислоты	Пиразолидиндионы	Фенилбутазон Метамизол натрия
	Оксикамы	Пироксикам Теноксикам Мелоксикам Лорноксикам
Некислотные производные		
Нимесулид Целекоксиб Эторикоксиб		
<i>Примечание:</i> представлены лекарственные средства и фармацевтические субстанции, зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации		

возможных побочных эффектов. НПВП снижают содержание простагландинов (ПГ) за счет угнетения ЦОГ. Ее изоформы детерминируются различными генами. ЦОГ-1 экспрессируется постоянно в тромбоцитах слизистой оболочки желудка, почках. В противоположность ей «воспалительный» фермент ЦОГ-2, постоянная экспрессия которого хотя и обнаруживается в некоторых тканях (головного мозга, яичников, матки, хрящей, костей, почек), в основном индуцируется в местах воспаления и приводит к продукции ПГ, участвующих в периферическом воспалении, болевом синдроме. В ответ на воспаление ЦОГ-2 также активируется в ЦНС, где опосредует развитие болевого синдрома и повышение температуры. Хотя НПВП ингибируют оба фермента ЦОГ, именно ингибирование ЦОГ-2 в основном приводит к развитию анальгетического, противовоспалительного и антипиретического эффектов (рис. 1).

По механизму действия НПВП делятся на несколько групп. Рабочая классификация НПВП делит их на 4 группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ингибиторы ЦОГ-2 достаточно условно):

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК));
- неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (большинство «стандартных» НПВП);
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид);
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) [8].

В практике чаще выделяют 2 группы: неселективные (н-НПВП) и селективные (с-НПВП).

Несмотря на большую востребованность и клиническую эффективность НПВП в различных областях медицины, одной из важнейших проблем, связанных с использованием этих препаратов, является их повреждающее действие на ЖКТ, которое может приводить к тяжелым осложнениям. НПВП могут поражать любой отдел пищеварительного тракта – от пищевода до прямой кишки. Спектр поражения пищевода включает эзофагит, язвы и формирование стриктур. Возможно отрицательное воздействие на тонкую кишку, которое проявляется эрозиями, язвами, сужением просвета кишки и (редко) своеобразной энтеропатией с синдромом мальабсорбции. Известны случаи, когда НПВП расценивали в качестве провоцирующего фактора, предшествующего развитию неспецифического язвенного колита или эозинофильного колита.

Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП условно подразделяются на 3 основных категории [9, 10]:

1. Симптоматические (диспепсия): тошнота, рвота, диарея, запоры, изжога, боли в эпигастриальной области.
2. НПВП-гастропатии: субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы желудка, реже двенадцатиперстной кишки (ДПК), выявляемые при эндоскопическом исследовании, и желудочно-кишечные кровотечения.
3. Энтеропатия и воспаление кишечника.

Наиболее часто повреждающее действие НПВП оказывают на желудок и ДПК. Эта патология обозначается термином «гастропатия, индуцированная НПВП», или

Найз® 

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

100 000 000

упаковок препарата

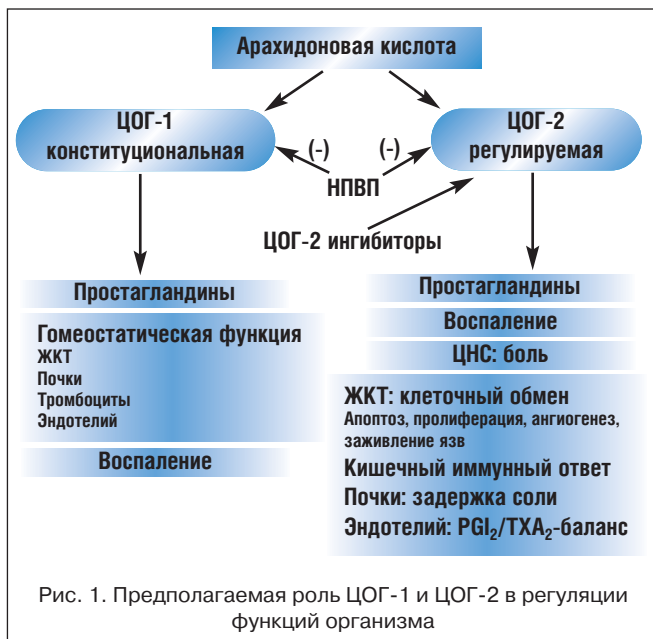
**Доверие,
основанное
на опыте**



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

«синдром НПВП-гастродуоденопатии». НПВП-гастропатия изучена достаточно подробно, известны основные звенья патогенеза, а возможности терапии и профилактики уточнены в серьезных клинических исследованиях, отвечающих требованиям доказательной медицины.

Опасность НПВП-индуцированных поражений ЖКТ заключается в их первоначальной бессимптомной форме (за счет анальгезирующего эффекта НПВП) и в обнаружении только в острых клинических ситуациях – при обширном кровотечении или перфорации. Частота встречаемости язв желудка и/или ДПК при проведении фиброгастродуоденоскопии у больных, принимающих НПВП, по данным разных авторов, колеблется от 10 до 50% и варьирует для разных препаратов. НПВП-гастропатию могут вызывать все используемые в настоящее время в клинической практике НПВП. Однако чем ниже селективность препарата в отношении ЦОГ-2, тем выше риск развития патологии ЖКТ при его применении. Прогнозировать развитие НПВП-гастропатий позволяют факторы риска, их тяжесть не одинакова (табл. 2).



Степень риска	Факторы риска
Умеренная	– Пожилой возраст (старше 60 лет) без дополнительных факторов риска – Язвенный анамнез (редкие рецидивы) – Прием глюкокортикоидов – Курение и прием алкоголя – Инфицированность <i>Helicobacter pylori</i>
Высокая	– Язвенный анамнез – Прием АСК, антикоагулянтов и иных препаратов, влияющих на свертываемость крови
Максимальная	– Язвы, осложненные кровотечением или перфорацией – Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) – Комбинация 2-х и более факторов риска

По статистическим данным Европы, США и Канады, 10–20% лиц старше 65 лет регулярно принимают НПВП, в частности АСК, для лечения системных заболеваний, остеоартроза, невралгий и миалгий, заболеваний позвоночника, сердечно-сосудистой патологии, лихорадочных состояний инфекционно-воспалительного генеза, головной и зубной боли и т. д. Частота потребления медикаментов, по разным оценкам, неуклонно возрастает пропорционально возрасту – до 40 лет лекарственные средства используют 25,4% населения, а в 80 лет и старше – 66,5%. Риск желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3–5 раз, прободений язв – в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ, – в 8 раз [7]. В обзоре В.Т. Ивашкина и Т.Л. Лапиной (2012) показано, что в поликлинической практике основной причиной желудочно-кишечных кровотечений были эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, более половины из них возникли на фоне приема НПВП (АСК) и непрямых антикоагулянтов [2].

Для снижения частоты и интенсивности побочных реакций при применении НПВП необходимо следовать следующим принципам:

- по возможности назначать анальгетики (парацетамол) либо наименее токсичные препараты (короткодействующие);
- назначать минимально эффективные дозы НПВП (с проведением титрования доз);
- регулярно контролировать эффективность терапии;
- назначать НПВП в соответствии с суточным ритмом болей и утренней скованности;
- комбинировать НПВП с простыми анальгетиками, но не назначать одновременно 2 НПВП независимо от пути введения;
- использовать препараты с потенциально меньшим риском развития НПВП-гастропатий (селективные НПВП).

Селективные НПВП – это класс лекарственных средств, который был специально создан для снижения риска серьезных осложнений со стороны ЖКТ, возникающих на фоне приема «традиционных» НПВП (неселективных ЦОГ-2 ингибиторов, н-НПВП) (табл. 3).

К наиболее широко используемым в Российской Федерации преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2 относится **нимесулид (Найз®)**. Масштаб его применения в России можно оценить по объему продаж: с 2006 по 2010 г. реализация нимесулида выросла с 7 до 18 млн упаковок в год. На сегодняшний день этот препарат по уровню использования «обгоняют» лишь диклофенак, который представлен в нашей стране почти сотней дженериков, и безрецептурный анальгетик ибупро-

С-НПВП ингибиторы ЦОГ-2	
Оксикамы	Мелоксикам Нимесулид
Специфические ингибиторы ЦОГ-2	
Коксибы	Целекоксиб Эторикоксиб
Примечание: представлены лекарственные средства, зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации	

фен [1]. Нимесулид (Найз[®]) представляет собой 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид и обладает нейтральной кислотностью.

Нимесулид был синтезирован в биохимической лаборатории 3М (подразделение Riker Laboratories) доктором G. Moore и лицензирован в 1980 г. швейцарской фирмой Helsinn Healthcare SA. Впервые на фармакологическом рынке нимесулид появился в 1985 г. в Италии, где до настоящего времени остается наиболее популярным рецептурным НПВП. По данным фирмы Helsinn Healthcare, на 2005 г. нимесулид использовался в 50 странах мира, суммарно было проведено около 450 млн терапевтических курсов этого препарата.

Нимесулид (Найз[®]) является селективным конкурентным ингибитором ЦОГ-2, тормозит синтез ПГ в очаге воспаления. Угнетающее влияние на ЦОГ-1 менее выражено (реже вызывает побочные эффекты, связанные с угнетением синтеза ПГ в здоровых тканях). Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Нимесулид способен подавлять синтез интерлейкина-6 и урокиназы, препятствуя разрушению хрящевой ткани. Ингибирует синтез металлопротеиназ (эластаза, коллагеназа), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. Обладает антиоксидантными свойствами, тормозит образование токсических продуктов распада кислорода за счет уменьшения активности миелопероксидазы. Взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, активируя их путем фосфорилирования, что также усиливает противовоспалительное действие препарата. Абсорбция при приеме внутрь – высокая. Прием пищи снижает скорость абсорбции, не оказывая влияния на ее степень.

Учитывая фармакокинетику и фармакодинамику препарата и большой опыт его использования в практической медицине, можно сделать вывод, что нимесулид (Найз[®]) является универсальным обезболивающим средством, в котором удачно сочетаются быстрота действия, хороший анальгетический эффект и значимое противовоспалительное влияние. Тщательный учет факторов риска и рациональное применение адекватных методов профилактики позволяют свести риск развития осложнений к минимуму. Нимесулид в этом отношении более безопасен, чем другие представители группы НПВП. Появление на фармакологическом рынке с-НПВП нимесулида позволило во многом решить проблему ЖКТ-осложнений и открыло возможность более широкого и эффективного проведения анальгетической и противовоспалительной терапии, что расценивается как достижение современной медицины. Достоинства нимесулида отмечают многие эксперты. Например, итальянские ученые С. Mattia et al. представили свое мнение в большой обзорной статье, посвященной 25-летию начала использования нимесулида в Италии (опубликовано в августе 2010 г.). Авторы подчеркивают явное преобладание положительных качеств этого лекарства (эффективность, быстрое действие, преимущественная ЦОГ-2 селективность) над его недостатками.

Несколько лет назад был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у 322 больных с РЗ,

находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН в 2007–2008 гг. и не менее 12 мес. до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всем больным была проведена гастроскопия, определялась динамика АД и биохимических показателей крови. Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии ЖКТ – кровотечения или перфорации язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов. Это было примерно на 1/3 меньше, чем число язв, возникающих на фоне приема неселективных НПВП. В частности, ранее было показано, что в группе больных (4931 человек), получавших неселективные НПВП (преимущественно диклофенак), язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 18,1%.

Несмотря на наличие серьезного коморбидного фона по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, за 12-месячный период приема нимесулида инфаркт миокарда был зафиксирован лишь у 1 пациента. Это мужчина 68 лет, страдавший ревматоидным артритом, а также ишемической болезнью сердца и высокой артериальной гипертензией в течение многих лет. Еще у 2-х пациентов на фоне приема нимесулида была отмечена отрицательная динамика на ЭКГ, описанная кардиологом как «постинфарктный кардиосклероз».

Клинически выраженная патология печени – желтуха, гепатомегалия, симптомы печеночной недостаточности – не была выявлена ни у кого из наших пациентов. Существенное повышение уровня печеночных ферментов (более чем в 2 раза выше в сравнении с нормой) возникло лишь у 7 больных (2,2%). Эти пациенты страдали РА и, помимо нимесулида, получали цитотоксические препараты (метотрексат и лефлуномид), которые являются потенциально гепатотоксичными [11].

Данные, полученные зарубежными учеными, несомненно, интересны и важны. Но для российских врачей не меньшее значение имеет отечественный опыт использования нимесулида. Ведь, по самым приблизительным подсчетам, за минувшие 15 лет нимесулид был назначен миллионам жителей России. И при этом до настоящего времени в российской медицинской литературе не появилось ни одного описания тяжелых гепатотоксических реакций, возникших на фоне приема нимесулида и приведших к развитию печеночной недостаточности. В банке данных Челябинского регионального центра мониторинга неблагоприятных побочных реакций на лекарственные препараты за 10 лет работы на группу НПВП было зарегистрировано около 200 сообщений, на нимесулид – ни одного.

Таким образом, удачное сочетание эффективности, хорошей переносимости и низкой стоимости делает нимесулид (Найз[®]) одним из наиболее привлекательных представителей группы НПВП.

Литература

1. Барскова В.Г. Письмо редактора // *Совр. ревматол.* 2011. № 2. С. 82–83.
2. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при приеме нестероидных противовоспалительных средств // *РЖГКК.* 2012. № 6. С. 15–19.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Опыт применения фитотерапии у больных с затянувшимся течением острого синусита и обострением хронического синусита

ГБОУ ВПО «Первый СПб ГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Профессор Г.В. Лавренова, С.В. Баранская

В настоящее время хронические воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают ведущее место в структуре ЛОР-патологии. Их выявление и рациональное лечение остаются актуальной проблемой ринологии. Современное лечение хронических синуситов – хирургическое (эндоскопическая хирургия, коррекция внутриносовых аномалий для обеспечения физиологичной аэродинамики). Лечение затянувшегося острого синусита представляет собой еще более сложную задачу, и хронизация процесса, как показали исследования Д.И. Заболотного и соавт. [1], С.М. Пухлика и соавт. [2], Н.А. Арефьевой и соавт. [3], порой связана не столько с анатомическими дефектами полости носа, сколько с иммунной недостаточностью мукоцилиарно-протекторной системы носа и околоносовых пазух.

По данным международных мультицентровых исследований, отмечается неуклонный рост числа заболеваний пазух, особенно хронических форм, в связи с чем необходимы новые средства воздействия на слизистую оболочку (СО) носа и околоносовых пазух, обеспечивающие повышение защитных механизмов данной зоны [4]. В последние годы отмечается рост интереса к препаратам растительного происхождения. Фитопрепараты в лечении воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух использовались давно, преимущественно в виде галеновых препаратов, в настоящее время отмечается их более широкое использование. Если вспомнить историю, то лечение травами существовало всегда. Подтверждением фитотерапии в Древней Руси служит замечательный памятник русской культуры XI в. «Изборник Великого князя Святослава Ярославича» (1073), в котором дано описание значительного количества лекарственных растений и их лечебного применения.

Черноморское побережье (Скифия) славилось многочисленными лекарственными травами. Гиппократ, побывав в свое время в Скифии, писал о прекрасных лекарствах из скифского корня (ревень), понтийской абсинтии (полынь), пряного корня (аир) и др. Теофраст также неоднократно отмечал в своих трудах скифскую траву, которая широко применялась для лечения ран.

Раскопки курганов, поселений свидетельствуют о том, что древние славяне использовали лекарственные растения. Во второй половине IX в. образовалась Киевская Русь. С развитием торговли и ремесла на Руси появилась новая профессия – «лечец». Уже в то время в Киеве, Новгороде, при княжеских дворах работали врачи Агапит, Петр Сириянин и др. Медицинские знания и практические навыки передавались из поколения в поколение. Возникли первые семейные школы медиков. Как известно, с принятием на Руси христианства, распространением письменности и грамотности появились первые книги – так называемые травники, лечебники. Сохранился экземпляр очень ценного русского лечебника «Мази», составителем которого была внучка Владимира Мономаха – Евпраксия. Особый интерес для врачей представляет 4-я глава этого труда, посвященная «наружным» болезням с включением болезней полости рта. Эта рукопись стала первым в Европе крупным обобщением данных, касающихся клинической и профессиональной медицины.

В 1724 г. была открыта Петербургская академия наук, в которой изучением лекарственных растений занимались ботаники и врачи. Ею проводились научные экспедиции в разные уголки России. Так, Великая Северная экспедиция Витуса Беринга (1732–1743) позволила руководителю ее ботанической группы, врачу, ботанику, химику Н.Г. Гмелину описать в своем 4-томном труде «Флора Сибири» около 1 тыс. новых видов лекарственных растений [5].

В растениях содержится большое количество сложных химических соединений. В природе только они создают из воды, углекислого газа, неорганических веществ органические, без которых невозможна жизнь человека и животных. Каждое растение уникально, обладает многосторонним действием. Все соединения, находящиеся в растениях, фитофармакологи делят на биологически активные и сопутствующие. Биологически активные вещества обладают лечебными свойствами, оказывая влияние на физиологические и патологические процессы в организме. Сопутствующие соединения являются проводниками для основных соединений (повышают их всасываемость, ускоряют усвоение,

усиливают полезное действие, уменьшают или усиливают вредное воздействие). От синтетических препаратов растительные средства отличаются многогранностью положительного действия. Поэтому, обсуждая какое-либо одно свойство растения, мы не можем не останавливать свое внимание и на других биологических эффектах, проявляющихся параллельно, и не использовать возможности фитотерапии, в частности при синусите – сложном, многокаскадном заболевании.

Исследователи полагают, что группа риска в отношении развития гнойных синуситов часто связана с имеющимися признаками нарушения местного иммунитета.

Объяснением хронизации воспаления могут также быть устойчивость флоры к антибактериальным препаратам, бактериальная сенсibilизация, общая аллергия населения. На современном этапе наиболее рациональный подход к лечению синусита – применение терапии, обеспечивающей иммунный ответ СО и функционирование мукоцилиарного транспорта. При лечении пациентов с затянувшимся или хроническим синуситом необходимо учитывать тяжесть заболевания (3–4 эпизода обострения хронического синусита в год, длительность острого синусита более 3-х нед., малоэффективность антибактериальной и разгрузочной терапии). Целесообразно применение иммунокорректирующей терапии для воздействия на одно из важнейших звеньев патогенеза.

Интерес к применению иммуномодуляторов в ЛОР-практике отмечается с конца 1970-х гг. По принципу действия иммуностропные препараты разделяют на препараты с иммуносупрессивной активностью и иммуномодуляторы. Большой интерес для отоларингологов представляют препараты с иммуностимулирующей, а точнее – с иммуномодулирующей активностью, т. к. они могут быть использованы для лечения вторичных иммунодефицитных состояний при инфекционно-воспалительных процессах [6].

Один из основных механизмов действия многих фитопрепаратов с многосторонним влиянием на патологические процессы – их способность в той или иной степени изменять характер иммунологических реакций, т. е. многим фитопрепаратам свойственно иммуностимулирующее или иммуномодулирующее действие, которое может быть ключевым при лечении больных с затянувшимся течением острого синусита и обострением хронического. Многие противовоспалительные препа-

раты растительного происхождения, воздействуя на патологический очаг или патологические сдвиги, возникающие в результате воспалительного, особенно инфекционно-воспалительного процесса, могут неспецифически активировать реакции иммунитета.

Лекарственные средства растительного происхождения по механизму действия разделяют условно на следующие группы:

- адаптогенные (аралия, женьшень, левзея, заманиха, лимонник, элеутерококк, родиола, шиповник и др.);
 - анальгезирующие (аралия, красавка, рябина обыкновенная, хмель, кровохлебка, синюха, ромашка, эвкалипт, тмин и др.);
 - антиоксидантные (зверобой, бессмертник, пижма, расторопша, проросшие зерна, овощи, зеленый чай и др.);
 - антистрептостафилококковые (аир, зверобой, календула, эвкалипт, шалфей, лук, ромашка, подорожник и др.);
 - вяжущие (бадан, дуб, лапчатка, череда, черемуха, черника, шалфей, бессмертник, горец змеиный и др.);
 - иммунокорректирующие (крапива, женьшень, левзея, одуванчик, смородина черная, шиповник, элеутерококк и др.);
 - индукторы интерферона (барбарис, женьшень, морковь посевная, лапчатка, мята, элеутерококк, чистотел, расторопша и др.);
 - обволакивающие (алтей, аир, лен, мать-и-мачеха, ятрышник, фиалка, черника, солодка, подорожник, тимьян, тыква, калина и др.);
 - отхаркивающие (анис, багульник, дягиль, мать-и-мачеха, подорожник, сосна, солодка, тмин, фиалка, эвкалипт и др.);
 - потогонные (брусника, василек, листья мать-и-мачехи, трава череды, листья мяты и Melissa, плоды и листья малины, листья и плоды смородины черной и др.);
 - противовирусные (чистотел, зверобой, береза, календула, шалфей, эвкалипт, фиалка трехцветная, можжевельник, барбарис и др.);
 - противомикробные (зверобой, календула, тимьян, череда, тысячелистник, подорожник, черемуха, хмель, шалфей, можжевельник, лапчатка и др.).
- При назначении вышеперечисленных средств важно соблюдать следующие принципы фитотерапии:
- индивидуализации лечения;
 - от сложного к простому и от простого к сложному;
 - комбинирования фитопрепаратов;

Таблица 1. Растения, рекомендуемые при синуситах (общее воздействие)

Растения	Действующие вещества
Таволга, ива, малина, первоцвет, ромашка, тысячелистник	Салицилаты, силантраны
Аир, анис, багульник, береза, девясил, душица, липа, можжевельник, мята, сосна, чабрец	Терпены, терпеноиды в составе эфирных масел
Береза, лиственница, пихта, лук, смородина черная, сосна, тополь, хрен, редька, цитрусовые, чеснок, эвкалипт, монарда, грецкий орех	Фитонциды и другие летучие антибиотики
Душица, тимьян ползучий и высокий	Тимолол
Зверобой, исландский мох, овес, бессмертник, ячмень, пшеница	Растительные антибиотики (усниновая кислота и др.)
Кукурузные рыльца, Melissa, мята, котовник, иван-чай, многоколосник, календула	Лектины (гликопротеины) с противовирусным и антисептическим действием
Синюха голубая, хвощ полевой	Сапонины

- малых и средних доз;
- временной;
- приоритетности [5].

Составление фитосборов осуществляется по следующим правилам: патогенетический подбор с учетом механизма действия, преобладающей идеей максимального воздействия на возникновение и развитие болезни; корректура компонентов сбора; привлекательность сбора для пациента.

Выбор компонентов сборов для терапии того или иного заболевания необходимо проводить с учетом оценки возможных лекарственных взаимодействий. К пациентам с повышенным риском отрицательных лекарственных взаимодействий относятся лица пожилого возраста (полипрагмазия характерна для 75% пациентов старше 65 лет и 56% моложе 65 лет), а также больные с нарушениями функции почек и печени.

Современному врачу трудно ориентироваться в совместимости лекарственных растений, приходится заниматься самообразованием, пользоваться руководствами по фармакогнозии, древними и современными литературными источниками, обобщающими научный и эмпирический опыт. Тот, кто использует фитотерапию, расширяет свой кругозор и имеет арсенал дополнительных лекарственных средств.

В таблице 1 приведены растения, эффективные при синуситах.

Алгоритм фитотерапии синуситов можно представить следующим образом:

- использование растений, способствующих восстановлению носового дыхания (усиление образования и выведения назального секрета);
- применение растений с противовирусными и антибактериальными свойствами;
- растения-мукомодификаторы;
- растения, способствующие повышению защитных механизмов СО полости носа и околоносовых пазух;

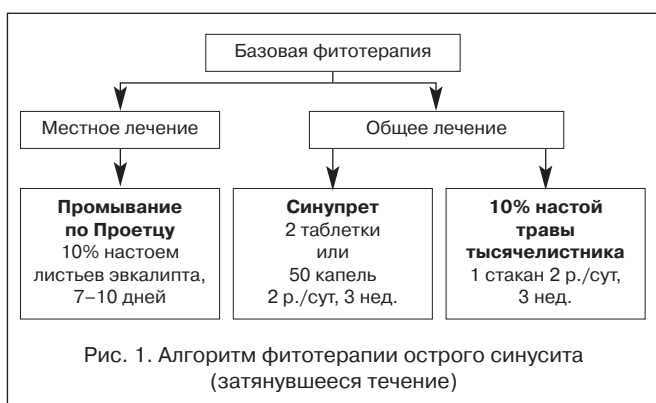


Рис. 1. Алгоритм фитотерапии острого синусита (затянувшееся течение)

- использование официальных препаратов растительного происхождения (Синупрет и др.).

При синуситах важным моментом является местное воздействие фитопрепаратов на СО полости носа. Выбор растительных средств основан на возможности, например, тритерпеноид-содержащих сапонинов оказывать раздражающее и секретолитическое действие, обеспечивать дренаж, способствовать репаративной и физиологической регенерации эпителия. К препаратам местного воздействия можно отнести: сок цикламена европейского, сок капусты белокочанной, сок красной свеклы, чесночное масло, сок каланхоэ.

Среди официальных препаратов растительного происхождения наиболее часто используемым и эффективным является растительный лекарственный препарат **Синупрет** («Бионорика СЕ» (Германия)). Данное лекарственное средство длительно используется для терапии заболеваний верхних дыхательных путей во многих европейских странах. Комбинирование препарата Синупрет с антибиотиками снижает выраженность острых симптомов бактериального синусита. Препарат содержит экстракты 5 растений: цветков бузины (*Sambucus nigra*, *Caprifoliaceae*), цветков первоцвета (*Primula veris*, *Primulaceae*), травы щавеля (*Rumex acetosa*, *Polygonaceae*), травы вербены (*Verbena officinalis*, *Verbenaceae*) и корня горечавки (*Gentiana lutea*, *Gentianaceae*). Содержащиеся в препарате натуральные биофлавоноиды обеспечивают клинические эффекты препарата [7].

Синупрет стимулирует секрецию бокаловидных клеток СО околоносовых пазух, снижая вязкость секрета. Биофлавоноиды Синупрета значительно усиливают трансэпителиальный транспорт ионов хлорида посредством механизма, ответственного за гидратацию слизистой дыхательных путей. Это один из возможных механизмов секретолитического действия данного препарата [11].

Общим фармакологическим свойством растений, входящих в состав препарата, является способность блокировать фазу экссудации и уменьшать выраженность отека СО полости носа и облегчать эвакуацию секрета из околоносовых пазух. Муколитическое и мукокинетическое действие обусловлено способностью цветов первоцвета повышать активность реснитчатого эпителия и ускорять эвакуацию секрета из дыхательных путей. Ряд компонентов препарата обладает иммуномодулирующей и противовирусной активностью, что является очевидным преимуществом перед секретолитической терапией, принимая во внимание изменения иммунитета при синусите. Синупрет оказывает действие

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических проявлений на 5-е сут лечения

Клинические проявления	Группа 1, контрольная (n=15)		Группа 2, фитотерапия (n=20)	
	n	%	n	%
Передняя риноскопия (отек, гиперемия)	10	67	7	35
Отделяемое	12	80	8	40
Заложенность носа	9	60	5	25
Головная боль	3	20	0	0
Ощущение тяжести в пазухах	1	7	0	0

на иммунную систему, стимулируя высвобождение цитокинов (интерлейкин-1, -6) и простагландинов, а также изменяет соотношение CD4/CD8 в сторону увеличения Т-хелперов. Входящие в состав препарата цветы первоцвета и трава вербены предотвращают репликацию вирусов гриппа А, парагриппа, а также респираторно-синциального вируса. Таким образом, **Синупрет эффективно регулирует секрецию и нормализует вязкость слизи, устраняет мукостаз и восстанавливает мукоцилиарный клиренс**. Препарат также оказывает противоотечное и противовоспалительное действие на СО, уменьшая таким образом отек в области соустьев околоносовых пазух [8, 9].

Благодаря фитонирингу – уникальному сочетанию инновационных разработок в фитофармакологии препарат Синупрет отличается высоким фармацевтическим качеством, являющимся основой его эффективности и безопасности. Качество препарата обеспечивается за счет тщательного отбора первичного материала, контроля и соблюдения требований к составу (точная идентификация активных веществ) и чистоте компонентов, стандартизованного процесса производства с использованием самой современной технологии (мягкий процесс получения препарата без температурного стресса предотвращает качественные и количественные изменения активных компонентов) [10].

Назначая фитопрепараты, можно рассчитывать на регресс воспалительных явлений в полости носа и околоносовых пазухах, профилактику рецидивирования синусита и снижение частоты хронизации процесса.

Цель исследования – оценка эффективности применения фитопрепаратов у больных с затянувшимся течением острого синусита и обострением хронического синусита.

Материалы исследования

Проведено изучение клинической эффективности применения растительных препаратов у 35 больных с затянувшимся течением острого гайморита и обострением хронического гайморита. Затянувшимся гайморит считается после 3-х нед. лечения. Для фитотерапевтического лечения брали пациентов, у которых острый гайморит был впервые выявлен и, несмотря на традиционную терапию, улучшения у них или не было, или оно было незначительным. Мы считаем, что объяснением этому служат снижение местного иммунитета и первично хроническое течение заболевания.

Пациенты были отобраны по принципу случайной выборки. Критерии включения в исследование:

- лица мужского и женского пола;
- возраст от 20 до 65 лет;
- амбулаторные больные;
- верифицированный диагноз: «острый гнойный синусит, хронический рецидивирующий синусит».

Пациенты, исключенные из исследования:

- указавшие на наличие в анамнезе аллергической реакции;
- беременные и кормящие;




Затяжной насморк? Гайморит?

Лекарственный растительный препарат

Синупрет®



Пер. уд. ПН№ 014247/01;
014247/02

-  Устраняет отек и воспаление
-  Обладает противовирусным действием
-  Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



www.bionorica.ru

*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет

– страдающие соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации (ишемическая болезнь сердца – тяжелые формы; хроническая легочная, почечная и печеночная недостаточность);

– страдающие алкоголизмом, наркоманией, токсикоманией;

– ВИЧ-инфицированные, больные вирусными гепатитами;

– страдающие онкологическими заболеваниями.

Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа (контрольная, 15 человек) получала стандартную терапию, включавшую 5–7-дневные курсы антибактериальных препаратов; у 2-й группы (больные с затянувшимся течением острого гайморита, 20 человек) лечение проводилось с применением фитопрепаратов.

Пациентам 2-й группы выполнялись пункции верхнечелюстных пазух по показаниям, пазухи промывались физиологическим раствором. Альтернативой пункциям служило промывание носа по Проетцу с применением 10% раствора листьев эвкалипта. Внутри больные получали 10% настой из травы тысячелистника по 1 стакану 2 р./сут; Синупрет по 2 драже или 50 капель 3 р./сут. Алгоритм фитотерапии острого синусита (затянувшееся течение) представлен на рисунке 1.

Клиническое состояние больных оценивалось ежедневно в течение 7 дней и на 30-е сут от начала лечения. Эффективность применения фитотерапии оценивали на основании субъективных ощущений пациентов, результатов передней риноскопии и по степени очищения пазух. До начала и по окончании курса лечения выполнены общеклинические анализы крови, рентгенологические исследования околоносовых пазух для оценки активности воспалительного процесса и адекватности терапии.

Результаты исследования

После применения курса фитотерапии уже на 3–4 сут у большинства больных отмечалось улучшение: проходила головная боль, восстанавливалась обонятельная функция, исчезали слезотечение, лихорадка, тяжесть в области пазух.

Объективно при передней риноскопии сохранялись умеренная гиперемия и отек СО, слизисто-гнойные сгустки при промывании. На 5-е сут исчезала заложенность носа, при промывании пазух слизистые сгустки были единичными. У всех пациентов отмечена положительная динамика: уменьшение выделений из носа, легкое отсмаркивание, изменение гнойного отделяемого на слизистое, улучшение носового дыхания (табл. 2).

В результате курса лечения с применением фитопрепаратов наряду с положительной клинической динамикой

отмечалось значительное улучшение показателей бактериологического обследования больных. Исследование микрофлоры до лечения выявило рост микроорганизмов у 88% (n=30) больных. Среди выявленных возбудителей преобладали *Streptococcus pyogenes* (58%), *Klebsiella oxytoca* (61%), *Staphylococcus aureus* (47%). После курса фитотерапии состав мазков был представлен условно-патогенной микрофлорой (*Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*), ее ассоциациями. Достоверно снижались показатели высеваемости *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*.

Выводы

Стационары, поликлинические отделения, медико-санитарные части, реабилитационные отделения могут использовать фитотерапию в лечении и реабилитации больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух.

При назначении лекарственных растительных препаратов необходимо разумно и критически рассматривать возможность излечения синусита. При синуситах фитотерапия может использоваться как самостоятельный метод или включаться в общий комплекс общепринятого лечения.

Литература

1. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Заболотная Д.Д. Локальная иммунофармакотерапия при воспалительных и аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. 2005. № 5. С. 7–11.
2. Мельников О.Ф., Пурлик С.М., Щелкунов А.П., Тимченко М.Д. Иммунологическая оценка эффективности лечения больных острым риносинуситом купального сезона (марисинусит) // Ринология. Киев, 2011. № 2. С. 31–34.
3. Арефьева Н.А., Медведев Ю.А., Фазлыева Р.М. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии. Уфа, 1997. 120 с.
4. Плужников М.С. Консервативные и хирургические методы в ринологии. СПб., 2005. 440 с.
5. Лекарственные растения в ЛОР-практике: руководство по клинической фитотерапии / В.Ф. Корсун, Г.В. Лавренова, Е.В. Корсун, Б.А. Султанбекова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. 304 с.
6. Фрейдлин И.С. Иммунные комплексы и цитокины / И.С. Фрейдлин, С.А. Кузнецова // Медицинская иммунология. 1999. Т. 1. № 1-2. С. 27–36.
7. Virgin F., Zhang S., Schuster D., Azbell C., Fortenberry J., Sorscher E.J., Bradford Woodworth A. Биофлавоноиды препарата Синупрет стимулируют трансэпителиальное перемещение хлорида *in vitro* и *in vivo* // PMЖ. Оториноларингология. 2011. № 21. С. 1–5.
8. Панякина М.А., Овчинников А.Ю. Муколитическая терапия в лечении больных хроническим риносинуситом // Вестник семейной медицины. Оториноларингология. 2012. № 2. С. 4–7.
9. Гаращенко Т.Н., Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю. Синупрет в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха // Рос. ринология. 2002. № 3. С. 54–55.
10. Попп М. Технология фитониринга: неисчерпаемый потенциал, большие перспективы // Здоровье Украины. 2007. № 13–14. С. 60–61.
11. Virgin F.V. et al. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport *in vitro* and *in vivo* // The Laryngoscope. 2010. Vol. 120 (5). P. 1051–1056.

Консервативное лечение больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Профессор **В.М. Кошкин**, к.м.н. **О.Д. Наставшева**,
к.м.н. **И.В. Кошкина**, к.м.н. **П.Б. Калашов**, **В.Р. Зимин**

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

В настоящее время уже не возникает сомнений в крайней важности консервативного лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), проводимого в виде монотерапии и на послеоперационном этапе. Эта задача во многом решена благодаря успехам в изучении фармакологии и клинической патофизиологии. Цель данной работы – сравнение эффективности консервативной терапии ХОЗАНК с описанием ее особенностей в разные периоды времени.

Раньше (в 1955–1965 гг., в период преобладания консервативного лечения) считали, что возникновение облитерирующих ангиопатий нижних конечностей является прежде всего следствием повышенного сосудистого тонуса. Это определило поиск причин развития данного феномена, а также применение препаратов или процедур, направленных на снижение повышенного сосудистого тонуса. Кроме того, **основными задачами консервативной терапии ХОЗАНК считали:**

– десенсибилизирующее и противовоспалительное действие;

- лечение боли;
- борьбу с ишемией тканей;
- стимуляцию коллатерального кровотока;
- улучшение тканевого обмена;
- задержку дальнейшего развития заболевания.

При этом как хирургические, так и консервативные методы лечения относили к симптоматическим методам, не влияющим в своей основе на само заболевание.

Что касается использовавшихся для лечения больных ХОЗАНК спазмолитических препаратов и ганглиоблокаторов, то их число было чрезвычайно велико: эпинефрин, папаверин, дротаверин, неостигмина метилсульфат, ацетилхолин, теобромин, никотиновая кислота и ее производные, толперизон, баметан, пахикарпина гидройодид и др. Кроме того, применялся прокаин, что было обусловлено теорией А.В. Вишневого, рассматривавшего облитерирующий эндартериит как нейродистрофический процесс. Прокаин применяли в 2-х модификациях: для блокады симпатической нервной системы в поясничной области и циркулярной анестезии конечности на всю толщину. Прокаин стали использовать

также для внутриартериального, параартериального, подкожного, в/м и внутрикостного введения, вводили методом электрофореза.

Главной особенностью консервативной терапии в те годы являлось сочетание большого числа различных препаратов (полипрагмазия), набор которых с современных позиций представляется весьма сумбурным. Это хорошо видно на примере «коктейлей», использовавшихся для внутриартериальных инфузий. В их состав входили, как правило, 4–6 компонентов, среди которых: изотонический раствор натрия хлорида, прокаин, гепарин, папаверин, магния сульфат, никотиновая кислота, ацетилхолин, аминазол, аминофеназон, натрия бромид, бенциклан, фибринолизин, декстран, морфин или тримеперидин, γ -аминомасляная кислота, различные витамины, антибиотики и др. Многие авторы использовали также метод регионарной перфузии при тяжелых стадиях артериальной недостаточности (аппарат искусственного кровообращения при этом заполняли донорской кровью практически того же состава, что при внутриартериальной инфузии).

Одним из методов лечения больных с тяжелыми стадиями ишемии, направленных на ликвидацию болевого синдрома в сочетании с седативным действием, являлось применение этилового спирта. Так, Г.П. Зайцев (1964) предлагал вводить его ректально или в/в. Использовали также оксигенотерапию (подкожное введение кислорода), в качестве противоатеросклеротической терапии – препараты йода, протеинотерапию, маляриотерапию, аутогемотерапию, различные варианты физиотерапии, санаторно-курортное лечение и др.

В задачи данного вида интенсивной терапии входили: регионарная вазодилатация, расширение коллатералей, обезболивание. Отсутствие достаточных знаний о патогенезе ХОЗАНК определило неправильное представление о приоритетных направлениях лечения, в частности имели место необоснованная гиперболизация роли повышенного сосудистого тонуса; неоправданная чрезмерная многокомпонентность лечения (когда медикаментозный состав смеси, применяемой для внутриартериальных инфузий или регионарной перфузии, выглядел зачастую сумбурным набором всевозможных лекарств). Недооценивалась

роль консервативной терапии, проводимой амбулаторно, основной акцент был сделан на лечение в стационаре. Но многие авторы уже говорили о необходимости диспансерного контроля за больными ХОЗАНК, не уточняя, однако, что они под этим подразумевали.

Следующим этапом развития тактики лечения ХОЗАНК (1965–1975 гг.) следует считать хирургическую тактику. В эти годы имело место активное развитие сосудистой хирургии – как плановой, так и экстренной; открывались специализированные сосудистые центры. Однако все в большей степени возрастала необходимость уделять внимание адекватной послеоперационной консервативной терапии, поскольку именно этим в значительной степени определяются отдаленные результаты оперативных вмешательств. Сложившаяся ситуация требовала чрезвычайных мероприятий, направленных на «реабилитацию» значимости консервативного лечения больных ХОЗАНК.

Перелом произошел в 1972 г., когда был синтезирован препарат пентоксифиллин, что ознаменовало коренную смену наших представлений о патогенезе ХОЗАНК. Причиной большинства патофизиологических реакций и, соответственно, основными задачами консервативной терапии данных больных (прежде всего с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей) стали считать не повышение сосудистого тонуса в зоне ишемии, а улучшение микроциркуляции. Это стало отправной точкой для синтеза новых, более совершенных лекарственных средств. Что касается повышения сосудистого тонуса, то данный феномен в настоящее время считают компенсаторной реакцией, направленной на оптимизацию периферического кровообращения.

Пентоксифиллин является эффективным препаратом при тяжелых стадиях ХОЗАНК. Его растворяют в реополиглюкине или физиологическом растворе (последнее менее эффективно) и вводят в/в.

К наиболее эффективным препаратам, применяемым в ангиологической практике в настоящее время, следует прежде всего отнести алпростадил (простогландин Е1, регулирующий и модифицирующий процессы синтеза различных биологически активных гормонов и медиаторов) – первый препарат из группы средств для интенсивной терапии больных ХОЗАНК. Именно его появление способствовало признанию консервативной терапии базисной составляющей лечебной программы, прежде всего при критической ишемии.

Актовегин – химически и биологически стандартизированный депротеинизированный препарат, являющийся стимулятором метаболизма, выпускается в таблетированной форме и ампулах.

Сулодексид – натуральный продукт, выделенный из стенки тонкого кишечника свиньи, представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов, содержит гепариноподобную и дерматановую фракции. Механизм его антитромботического действия связан с подавлением активированного Х-фактора, усилением синтеза и секреции простациклина и снижением уровня фибриногена в плазме крови. 90% сулодексида абсорбируется в эндотелии сосудов, что повышает его кон-

центрацию в тканях других органов (в 20–30 раз). Одним из показаний к его применению являются ангиопатии с повышенным риском тромбообразования. Значимого взаимодействия сулодексида с другими препаратами, влияющими на систему гемостаза, не установлено. При проведении курса лечения сулодексидом необходим контроль за коагулограммой. Препарат выпускается как в таблетированной форме, так и в ампулах.

Перечисленные препараты имеют многопрофильное действие, в настоящее время с успехом используются в клинической практике, их назначение себя полностью оправдывает.

Составляя для каждого больного ХОЗАНК конкретную лечебную программу, нужно определить, какие препараты, в какой последовательности и в каких сочетаниях нужно применять. Решить это помогают разработанные нами специальные схемы терапии, в которых содержится необходимая для лечения информация. Это, однако, привело к тому, что ранее накопленный опыт лечения больных ХОЗАНК стал забываться.

Постепенно пришли к выводу, что идеальным был бы вариант, когда после применения современного высокоэффективного препарата и достижения хорошего клинического эффекта проводится лечение, направленное на его сохранение. При этом речь идет не только о коррекции гемодинамики (прежде всего микроциркуляции), но и об устранении, если это возможно, факторов риска, с тем чтобы они не стали звеньями патогенеза данного заболевания. Это длительный и непрерывный процесс.

Основные принципы лечения ХОЗАНК – непрерывность и использование всех доступных фармакологических и нефармакологических лечебных средств. Выбор этих препаратов и их разумное сочетание – наиболее сложный, можно сказать, творческий этап подготовки общей лечебной программы.

При выборе лечебной тактики у больных ХОЗАНК необходимо определить стадию артериальной недостаточности пораженной конечности (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая классификация стадий ХОЗАНК по Покровскому–Фонтейну в модификации В.С. Савельева и В.М. Кошкина	
Стадия	Клинические проявления
1	Ишемия только при больших нагрузках (симптомная форма)
2А	«Переменяющаяся хромота», >200 м
2Б	«Переменяющаяся хромота», <200 м
3А	Субкритическая ишемия, «боль покоя». Возможность держать ногу в горизонтальном положении не менее 2–3 ч
3А	Критическая ишемия, «боль покоя», ишемический отек, возможность держать ногу в горизонтальном положении менее 2–3 ч
4А	Критическая ишемия, гангрена пальцев или части стопы с перспективой сохранения опорной функции конечности
4Б	Нежизнеспособность конечности без перспективы сохранения ее опорной функции («высокая ампутация»)

Анализируя записи назначений препаратов в историях болезни и в амбулаторных картах, мы пришли к заключению, что они в большинстве случаев были непонятны больным, особенно когда врачи одновременно назначали сразу несколько препаратов. Не стоит применять одновременно 2 или более препаратов (например, венотоники или флавоноиды). Для того чтобы избежать этого, мы разработали схему лечения – простую и информативную. Схема лечения больных ХОЗАНК в стадии 1–2А представлена в таблице 2. Для сравнения приводим схему лечения больных облитерирующим атеросклерозом, но с более тяжелой стадией ишемии 2Б (табл. 3).

Преимущество этих схем сводится к следующему:

- 1) в схеме лечения можно изложить названия всех рекомендуемых препаратов в любых сочетаниях;
- 2) в ходе беседы с больным, во время которой врач объясняет суть заболевания, способы его выявления,

признаки обострения, подтверждая свои слова наглядной информацией, содержащейся в листе назначений, облегчается восприятие пациентами рекомендаций врача (высокий уровень комплаентности);

3) облегчается восприятие информации, полученной от других врачей;

4) в максимальной степени обеспечивается взаимосвязь между поликлиникой и стационаром. Использование предлагаемой схемы лечения достаточно просто и не требует временных и материальных затрат.

Отдельно следует выявить факторы риска и принять меры по их возможной коррекции (пожилой возраст, недостаточные физические нагрузки, курение, сахарный диабет и др.). При таком подходе практически всеми больными рекомендации врача выполнялись полностью.

Далее следует внести используемые препараты в схему лечения с учетом их механизмов действия и взаимосвязи между отдельными препаратами. Коррекция назначений, а также срок направления больного на кон-

Таблица 2. Схема лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Стадия артериальной недостаточности 2А. Окклюзия правой бедренной артерии

Препараты	Месяцы											
	Янв.	Февр.	Март	Апр.	Май	Июнь	Июль	Авг.	Сент.	Окт.	Нояб.	Дек.
Ацетилсалициловая кислота, 75 мг 1 р./сут	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Троксерутин	+	+	+	+				+	+	+	+	+
Статины	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Омега-3, 1 капсула 1 р./сут	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ретинол + витамин Е, 1 капсула 2 р./сут	+									+		
Экстракт листьев гинкго двулопастного, 40 мг 3 р./сут.	+	+	+							+	+	+
Пентоксифиллин (400 мг), 1 таблетка 3 р./сут				+	+	+					+	+
Актовегин, 1 ампула в/м 1 р./сут	+										+	
Актовегин, 1 таблетка 3 р./сут (1 мес.)		+										+

Таблица 3. Схема лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Окклюзия левой подвздошной артерии и правой подколенной. Стадия артериальной недостаточности 2Б

Препараты	Месяцы											
	Янв.	Февр.	Март	Апр.	Май	Июнь	Июль	Авг.	Сент.	Окт.	Нояб.	Дек.
Ацетилсалициловая кислота (100 мг), 1 р./сут	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Троксерутин (300 мг), 1 р./сут	+	+	+	+				+	+	+	+	+
Статины	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Омега-3, 1 капсула 1 р./сут	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ретинол + витамин Е, 1 капсула 2 р./сут	+									+		
Экстракт листьев гинкго двулопастного (40 мг), 3 р./сут	+	+	+							+	+	+
Пентоксифиллин (400 мг), 1 таблетка 3 р./сут				+	+	+					+	+
Актовегин, 1 ампула в/м 1 р./сут	+										+	
Актовегин, 1 таблетка 3 р./сут (1 мес.)		+										+

сультацию (2 р./год или чаще, в зависимости от тяжести ишемии). При этом учитываются длительность назначения препаратов и их взаимоотношения между собой.

Особое место занимают антитромбоцитарные препараты, которые стали применять с целью предупреждения тромботических осложнений. Их, как правило, назначают пожизненно (ацетилсалициловая кислота, варфарин, статины – без ограничений по времени, клопидогрел – до 1 года и др.).

В настоящее время принято назначать таблетки на протяжении 2 мес., например, венотоники: диосмин, троксерутин, экстракт листьев гинкго двулопастного и др. Назначение препаратов этой группы связано с тем, что примерно у четверти больных ХОЗАНК особенностью патогенеза (на фоне поражения артериального русла) является появление изменений в венозных сосудах ишемизированной конечности, что требует соответствующих профилактических и лечебных мероприятий.

Перспективной у ряда больных считается системная энзимотерапия (препараты, являющиеся набором животных и растительных ферментов). Системная энзимотерапия применяется при многих заболеваниях, в частности, при вторичном лимфостазе нижних конечностей, обусловленном рожистым воспалением.

Особого внимания заслуживают адекватные физические нагрузки для больных ХОЗАНК (если нет противопоказаний). **Их можно разделить на 2 части:**

1) специальные упражнения, в основе которых лежит феномен реактивной гиперемии и перемежающейся хромоты, направленные на повышение устойчивости

тканей к ишемии и стимуляции коллатерального кровотока (по нашим данным, в результате совместного применения стандартной консервативной терапии и тренировочных физических нагрузок было отмечено существенное улучшение периферической макрогемодинамики и особенно микроциркуляции);

2) спокойные ежедневные прогулки, во время которых предлагается несколько раз ускорять темп ходьбы до момента возникновения ишемической боли (первые признаки). Далее больной отдыхает до полного исчезновения боли в пораженной конечности. Через 20–30 мин эту пробу можно повторить (одновременно регистрируется дистанция безболевого ходьбы, что позволяет оценить тяжесть ишемии).

Заключение. Принципы консервативного лечения больных ХОЗАНК, несмотря на достигнутые успехи в фармакологии, до сих пор разработаны в недостаточной степени и не полностью включают патофизиологически обоснованные направления лечебной программы.

Мы предлагаем следующие направления консервативной терапии ХОЗАНК:

- 1) антитромбоцитарная терапия;
- 2) липидокорректирующая терапия;
- 3) терапия нарушений микро- и макроциркуляции;
- 4) терапия метаболических расстройств;
- 5) лечебная физкультура;
- 6) многопрофильная терапия.

Вышеуказанные направления консервативной терапии ХОЗАНК обязательно должны учитываться при составлении программы лечения.



РМЖ
105064 Москва: а/я 399,
postmaster@doctormedia.ru

тел. (495) 545-0980, факс (499) 267-3155

АНКЕТА НА БЕСПЛАТНОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ЖУРНАЛА
заполнять печатными буквами

Фамилия Имя Отчество _____

Ваша специальность _____

Должность _____

Место работы – полное название организации _____

Подразделение, отделение, кабинет _____

Рабочий адрес (индекс, почтовый адрес) _____

Домашний адрес (индекс, почтовый адрес) _____

Контактные телефоны _____

Адрес электронной почты _____

Новое в лечении острых тонзиллитов у детей

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва

К.м.н. А.С. Полякова, профессор В.К. Таточенко

Широкая распространенность острого тонзиллита (ОТ) среди как детей, так и взрослых делает проблему его диагностики и лечения одной из наиболее обсуждаемых. ОТ называется эпизод острого воспаления преимущественно небных миндалин, а также окружающей их ткани, протекающего с отеком, гиперемией, обычно с наличием экссудата на миндалинах. Заболевание часто сопровождается повышением температуры тела и реакцией регионарных лимфатических узлов.

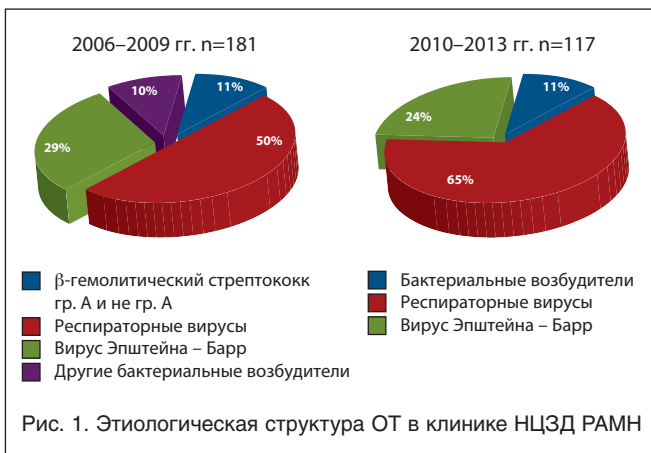
Редкое изолированное поражение небных миндалин без хотя бы минимального участия слизистой оболочки глотки послужило основанием для объединения терминов «тонзиллит» и «фарингит» в термин «тонзиллофарингит», что достаточно часто встречается как в зарубежной, так и в русскоязычной литературе. По нашему мнению, такое утяжеление термина неоправданно, тем более что и термин «фарингит» без уточнения вовлеченного отдела глотки неточен. Его следует оставить для обозначения вирусного поражения рото- или носоглотки, при котором нет преимущественного поражения небных миндалин.

Вопреки традиционным взглядам сейчас твердо установлено, что причиной ОТ в большинстве случаев является вирусная, а не бактериальная инфекция. Ведущую позицию среди вирусных возбудителей занимают аденовирус, вирус Эпштейна – Барр и энтеровирус, однако к воспалению лимфоидного глоточного кольца могут приводить и другие респираторные вирусы [1]. Основной и наиболее значимый бактериальный возбудитель ОТ – β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), значительно уступающий по частоте вирусным возбудителям (рис. 1). Еще реже в качестве этиологического фактора выступает грибковая инфекция.

Системная антибактериальная терапия (АБТ) не эффективна в отношении вирусных тонзиллитов; не предотвращая бактериальную суперинфекцию, она потенцирует размножение бактериальной флоры, не чувствительной к данному противомикробному препарату, а также грибов, не говоря о возможных лекарственных реакциях. Поэтому в настоящее время в мировой литературе этот вопрос практически не дискутируется, и рекомендуется вести основную массу больных ОТ без антибиотиков. Применение АБТ рекомендуется ограничить только доказанными случаями стрептококковых тонзиллитов, несмотря на высокую вероятность их самопроизвольного разрешения. Это обусловлено тем, что пропущенный или неадекватно леченый стрептококковый тонзиллит чреват как (пусть и очень редкими) гнойными (лимфаденит, абсцессы глотки), так и системными (острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, PANDAS-синдром [2, 3]) осложнениями. Всего АБТ получают 15–30% детей с ОТ и около 5–15% взрослых [4].

Однако до сегодняшнего дня большая часть пациентов подвергается необоснованному антибактериальному лечению. Причины этого – общность клинической картины всех форм ОТ и трудности этиологической диагностики при первичном осмотре пациента.

Необходимость этиологической дифференциации тонзиллитов уже в 1975 г. привела к созданию клинической оценочной шкалы Walsh. Позднее были попытки использования шкал Breese, Centor, в 1998 г. была создана модификация Centor – шкала McIsaac, получившая широкое распространение [5]. Тем не менее ее использование ограничено: шкала не учитывает случаи тонзиллитов у детей младше 3-х лет, а это более половины детей, госпитализированных по поводу изменений фарингоскопической картины. Кроме того, при наличии максимального количества баллов, согласно шкале, БГСА-инфекцию можно подозревать лишь с вероятностью не более 53%. Хотя некоторые европейские и отечественные руководства до сих пор предлагают использовать эти шкалы для дифференциальной диагностики тонзиллитов разной этиологии, появились литературные данные, показывающие низкую специфичность такого метода (чувствительность <91%, специфичность ≤9%) [6]. Американское ретроспективное исследование, охватившее 3-летний период, в которое вошло более 200 тыс. детей в возрасте от 3-х лет с ОТ, показало, что среди детей с уже доказанным стрептококковым тонзиллитом у половины клинические признаки укладывались в 0–3 балла по шкалам Centor и McIsaac [7].



Это послужило поводом для проведения нами исследования (2006–2010 гг.), имевшего целью усовершенствовать методы диагностики и лечения ОТ в педиатрической практике. Результаты исследования показали, что такие клинические признаки, как лихорадка и налеты на небных миндалинах встречаются одинаково часто как при вирусных, так и при бактериальных формах тонзиллита (табл. 1 и 2). Лишь наличие катаральных явлений (гиперемия конъюнктив, затрудненное носовое дыхание) с большой вероятностью свидетельствует в пользу вирусной этиологии заболевания. Однако их наличие может маскировать и бактериальный тонзиллит в случае наличия вирусной ко-инфекции. Дополнительным дифференциально-диагностическим критерием может служить возраст ребенка: на возраст до 3-х лет приходилось лишь 2% случаев бактериального тонзиллита, напротив, у детей старше 12 лет бактериальный тонзиллит диагностировался почти в половине случаев (табл. 1). У детей младшего возраста нередко фарингоскопические из-

менения сопровождаются появлением микровезикул на передних небных дужках при энтеровирусной инфекции (герпангина) и не предполагают антибактериальное лечение.

Также нами было показано, что назначение АБТ не влияет на течение вирусных тонзиллитов, дети с бактериальным тонзиллитом переставали лихорадить в первые, максимум к концу вторых суток от начала лечения (рис. 2) [8].

Наша попытка использовать для дифференциальной диагностики уровни маркеров воспаления также оказалась неубедительной. Вирусные ОТ нередко протекают с высокими уровнями лейкоцитов в крови ($\geq 15 \times 10^9/\text{л}$), С-реактивного белка (СРБ > 60 г/л) и даже прокальцитонина (> 2 нг/мл) (табл. 3). Поэтому повышение уровня маркеров воспаления само по себе не может быть критерием диагностики бактериального тонзиллита, а следовательно, поводом к назначению АБТ [8, 9]. Дети с вирусными тонзиллитами на фоне антибиотика продолжали лихорадить – как с высоким уровнем мар-

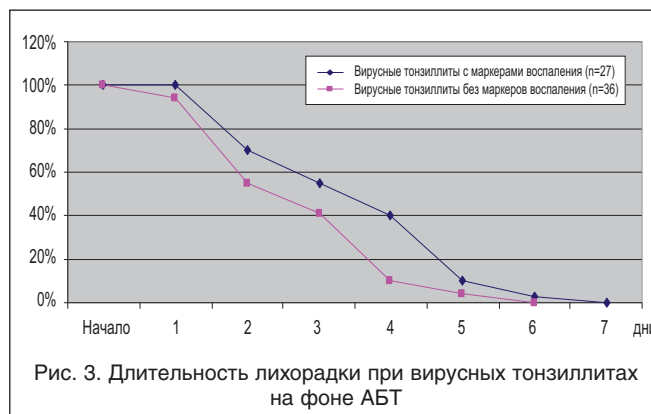
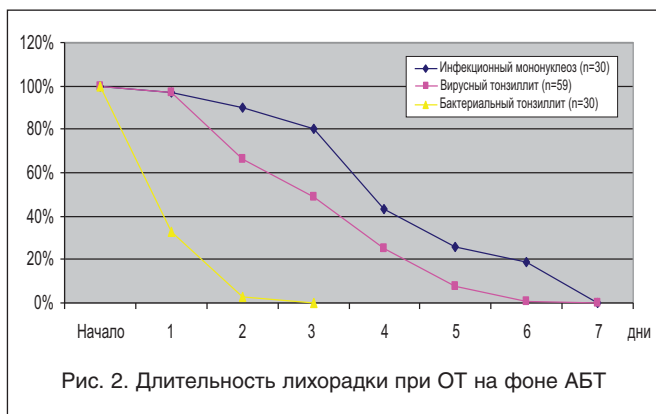


Таблица 1. Возраст детей с различными формами ОТ (n=181)

Этиология	0-3 года (n=78)	4-11 лет (n=84)	>12 лет (n=19)	Всего (n=181)
Вирусный ОТ	44 (56%)	41 (49%)	5 (26%)	90
Бактериальный ОТ	7 (9%)	22 (26%)	9 (48%)	38
Инфекционный мононуклеоз	27 (35%)	5 (25%)	21 (26%)	53

Таблица 2. Симптоматика ОТ разной этиологии

Симптом	Вирусные (n=90)	Бактериальные (n=38)	Инфекционный мононуклеоз (n=53)
Лихорадка	84 (93%)	30 (79%)	44 (83%)
Налеты	72 (80%)	30 (79%)	49 (92%)
Ринофарингит	71 (79%)	2 (5%)	48 (90%)
Конъюнктивит	82 (91%)	9 (24%)	52 (98%)

Таблица 3. Маркеры воспаления при тонзиллитах разной этиологии

ОТ	Лейкоцитоз $\times 10^9$			СРБ мг/л			ПКТ нг/мл		
	<10	10-15	>15	<15	30-60	≥ 60	<0,5	0,5-2	2-10
Вирусный	37	39	24	43	25	32	30	37	33
Инфекционный мононуклеоз	27	29	44	58	25	17	15	25	60
Бактериальный	20	43	37	26	21	53	8	7	85
Прогностичность положительного результата для БГСА-тонзиллита. ППР для лейкоцитоза $\geq 15 \times 10^9$			31%	ППР для СРБ $> 30 = 38\%$			ППР для ПКТ ≥ 2		57%
Прогностичность отрицательного результата для БГСА-тонзиллита. ПОР для лейкоцитоза $\geq 15 \times 10^9$			76%	ПОР для СРБ $> 30 = 86\%$			ПОР для ПКТ ≥ 2		48%

Примечания: ПКТ – прокальцитонин; ППР – прогностичность положительного результата; ПОР – прогностичность отрицательного результата



Убивает до **98%** вирусов²

Уничтожает до **97%** бактерий и бактериальные биопленки³

Уничтожает до **91%** грибов¹



Гексорал®

Уничтожает причины воспаления в горле!

1. Wile et al, Simbex Research Limited, Merthyr Tydfil Singleton Hospital, Swansea, Wales 1986. 2. Изучение противовирусных свойств препарата Гексорал® in vitro в отношении ряда вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции и герпес, П.Г. Дерябин, Г.А. Галегов ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, директор Института академик РАН Д.К. Львов. 3. Matula et al. Effect of six local anti-microbial preparations in comparison to water and parafilms as controls. The Journal of International Medical Research 1988
МНН: гексэтидин. **Фармакотерапевтическая группа:** антисептическое средство. **Показания к применению:** воспалительные и инфекционные заболевания полости рта и глотки; – при комплексном лечении тяжелых лихорадочных или гнойных заболеваний полости рта и глотки, требующих назначения антибиотиков и сульфаниламидов, тонзиллит; – ангины; – фарингит; – гингивит и кровоточивость десен; – периодонтит; – стоматит; – глоссит; – афтозные язвы с целью профилактики суперинфекций; – инфицирование альвеол после удаления зубов; – грибковые инфекции полости рта и глотки; – до и после операций в полости рта и глотки; – вспомогательное средство при лечении простудных заболеваний. **Противопоказания:** – повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; – детский возраст до 3 лет. **Способ применения и дозы:** Взрослые и дети старше 3 лет. Однократная доза вводится в течение 1–2 с. Если не указано иное, применяют два раза в день, предпочтительно утром и вечером. ООО «Джонсон & Джонсон», г. Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.2

керов бактериального воспаления, так и с низким (рис. 3) [8].

Таким образом, можно считать доказанным, что как бактериальный ОТ, так и вирусный клинически может протекать со сходной клиникой (уровень температуры тела, наличие налетов на небных миндалинах и высокий лейкоцитоз и СРБ). Рекомендации, изданные в Италии в 2011 г. [10] и в США в 2012 г. [4], по основным позициям полностью согласуются с результатами нашего исследования.

На сегодня **наиболее достоверным способом дифференциальной диагностики является культуральное исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки** [11, 12], оно обладает практически 100% чувствительностью и специфичностью, что позволяет подтвердить или исключить наличие бактериальной инфекции, а соответственно, и судить о необходимости назначения антибиотика.

Получить предварительный ответ из микробиологической лаборатории о росте *Streptococcus pyogenes* можно уже менее чем через 1 сут. Однако, учитывая недоступность лаборатории во многих ситуациях, задержки с выполнением анализа и получением ответа, относительно высокую стоимость анализа, ни одно зарубежное руководство на данный момент не рекомендует бактериологическое исследование в качестве рутинного метода для диагностики стрептококкового тонзиллита. На практике надо учитывать и комплаентность в выполнении назначений: по данным хорватских исследователей, культуральное исследование при ОТ назначается 54% больных, а выполняется лишь 4,2% [19].

Другая возможность определения стрептококка группы А – получившие широкое распространение экспресс-тесты, основанные на латекс-агглютинации. Они официально рекомендованы и используются в скорпомощных подразделениях у пациентов с болью в горле в Европе, Канаде и США. Такую твердую позицию экспресс-тесты заняли благодаря высокому уровню чувствительности и специфичности, приближающемуся, по нашим и литературным данным, к 100%, а также скорости выполнения анализа. Получить результат возможно в течение 5–15 мин (в зависимости от производителя), что позволяет поставить диагноз уже у постели больного. Благодаря этому экспресс-тесты в англоязычной литературе получили второе название «near-patient test», дословно – «тест рядом с пациентом» [4, 13].

Мы используем стрептатест, стоимость одного экспресс-анализа значительно ниже стоимости полноценного культурального исследования. Хотя некоторые зарубежные руководства предлагают применять экспресс-тест только у пациентов без катаральных явлений, с высоким баллом по клиническим оценочным шкалам или иными признаками, повышающими вероятность наличия БГСА-инфекции, испанские исследователи показали, что даже рутинное выполнение таких тестов всем пациентам с болью в горле в итоге экономически оправданно [14]. По данным нашей клиники за 2013 г., из госпитализированных в этом году детей с ОТ

лишь в 2% случаев амбулаторно было назначено исследование на дифтерию на следующий день после начала лечения, микробиологическое исследование не было назначено никому. По статистике, в Российской Федерации культуральное исследование выполняется лишь в 2% случаев [20].

Разногласия американских и европейских руководств касаются только действий врача при отрицательном результате экспресс-тестирования [12]. Американское общество инфекционных болезней до сих пор рекомендует проверку отрицательного результата экспресс-теста культуральным методом, учитывая разницу чувствительности существующих тестовых систем [4]. Европейские руководства, в которых указывается, что стрептококковые тонзиллиты в большинстве случаев разрешаются благоприятно, считают проверку отрицательного экспресс-результата бактериологическим методом нецелесообразным [12, 15, 16]. Существуют и рекомендации повторного проведения экспресс-теста при его первом отрицательном результате. После курса эрадикационной терапии повторное проведение микробиологического или экспресс-исследования всем пациентам не рекомендуется.

Несмотря на доступность международных рекомендаций, большое число русскоязычных статей, посвященных диагностике и лечению тонзиллитов, среди клиницистов до сих пор сохраняется стереотип поведения: при любых изменениях фарингоскопической картины у пациента с болью в горле, особенно при наличии налетов на небных миндалинах, не только назначать АБТ, но и необоснованно госпитализировать больных. По нашим данным за 6 лет, на амбулаторном этапе из 298 госпитализированных детей с ОТ системное антибактериальное лечение было назначено 59% пациентов с вирусным тонзиллитом и лишь 27% – со стрептококковым. В стационаре из 298 детей антибиотик потребовался лишь 95 (32%), из них только у 51 (53%) он назначался по поводу БГСА-тонзиллита, остальные дети имели иные бактериальные процессы, развившиеся на фоне ОРВИ (острый средний отит, бактериальный риносинусит и т. д.).

В Испании в 2012 г. по поводу ОТ получали системные антибиотики 70% больных амбулаторно и 80,9% – в стационарных учреждениях. Таким образом, трое из 4-х детей, т. е. более половины, получали лечение необоснованно [17].

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования, включившего 12 677 амбулаторных пациентов с острой болью в горле, при этом 4805 (38%) получали только симптоматическую терапию. Лишь у 1,4% из них возникли гнойные осложнения, в 62% случаев это были острый средний отит и острый риносинусит, которые в большинстве случаев развиваются при затруднении носового дыхания на фоне течения ОРВИ. 6088 пациентов (48%) получили антибиотик сразу, однако необходим он был лишь в 3% случаев. 14% пациентов начали получать АБТ отсрочено, что реально требовалось только в 9,7% случаев. Ретроспективно было подсчитано, что из всех пациентов АБТ была показана только 3% [21].

Конечно, борьба с избыточным применением антибиотиков при тонзиллите без внедрения экспресс-тестов может привести к росту осложнений БГСА-тонзиллита, в частности при его легком течении [18]. Вопрос о необходимости терапии должен решаться только на основании результатов этиологической диагностики. Острая стрептококковая инфекция может клинически протекать легко, и в такой ситуации системное лечение будет иметь целью не столько облегчение симптомов заболевания и ускорение клинического выздоровления, сколько профилактику вышеуказанных осложнений. Исключение БГСА-инфекции позволяет назначить только местную терапию. С учетом необходимости лечения БГСА-инфекции и проблем, связанных с этиологической диагностикой ОТ, подход к лечению пациентов с болью в горле должен быть разумным и тщательным взвешенным [22].

Лечение ОТ складывается из 2-х компонентов: системного и местного.

С учетом 100% чувствительности к пенициллинам как американские, так и европейские руководства однозначно рекомендуют в качестве препаратов выбора при БГСА-тонзиллитах феноксиметилпенициллин и амоксициллин (45–50 мг/кг/сут) [12, 16]. В ряде случаев даже при правильном выборе стартового антибиотика приходится сталкиваться с его клинической неэффективностью. Такая ситуация при адекватной комплаентности пациента может быть связана с продукцией β-лактамаз нормальной флорой ротоглотки, бактериальной коагрегацией, низкой пенетрацией антибиотика в лимфоидную ткань и другими причинами [25, 26]. В таких случаях оправданна замена антибиотика на защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота в той же дозе, что и амоксициллин).

Наличие в анамнезе аллергической реакции на пенициллины определяет показания к стартовому лечению цефалоспорины I–II поколения, поскольку случаи перекрестной аллергии пенициллинов и цефалоспоринов достаточно редки (0,1%).

Лишь доказанная аллергическая реакция в анамнезе на все β-лактамы является поводом для назначения препаратов из группы макролидов [23, 27]. При выборе альтернативных препаратов следует учитывать рост резистентности БГСА к макролидам [23], особенно к 14- и 15-членным. В России в разных городах частота резистентности БГСА к эритромицину составила 7,7–28%, тогда как к 16-членному джозамицину – всего 0–0,7% [24]. Основываясь на указанных данных, мы используем джозамицин.

Для эрадикации БГСА необходим курс лечения антибиотиками длительностью 10 дней. Рассматривались также альтернативные 5-дневные курсы лечения для цефуроксима и азитромицина. Азитромицин, однако, в связи с ростом устойчивости вряд ли следует применять в будущем.

Местное лечение ОТ имеет целью максимально быстро облегчить симптомы заболевания – боль или неприятные ощущения в горле, которые иногда являются причиной отказа пациентов от еды и питья, что у детей, осо-

бенно при наличии лихорадки, достаточно быстро может привести к эксикозу. Для купирования болевого синдрома оправданно использование системных нестероидных противовоспалительных препаратов [15, 22, 28], а в особых ситуациях – пероральное применение дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг, что значительно усиливает анальгезирующий эффект [29]. В большинстве ситуаций достаточным бывает применение топических препаратов, обладающих обезболивающим действием. Это особенно важно при вирусных тонзиллитах, поскольку при БГСА-тонзиллите антибиотик быстро снижает активность воспаления. При БГСА-тонзиллитах местная терапия показана, но она не заменяет системных антибиотиков. Напротив, грибковое поражение небных миндалин редко сопровождается болями и лихорадкой, поэтому в большинстве случаев достаточно назначения топических противогрибковых препаратов.

При вирусных тонзиллитах воспалительный процесс длится до 1 нед., а большая поверхность воспаленной слизистой повышает риск ее бактериального инфицирования флорой полости рта. Снижению этого риска способствует местное применение препаратов с антисептическим действием. Всем необходимым требованиям местной терапии тонзиллитов отвечает гексэтидин – действующее вещество препарата **Гексорал**[®]. Он обладает анестезирующим, антисептическим, противогрибковым действиями [30]. Его эффективность при лечении ОТ доказана в рандомизированном сравнительном исследовании: у детей, получавших гексэтидин, статистически значимо быстрее купировались симптомы тонзиллофарингита при его хорошей переносимости. В ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных побочных реакций [31].

В патогенезе тонзиллита не последнюю роль играет формирование бактериями и грибами биопленок – сложного сообщества, регулируемого и управляемого межклеточными связями, что получило название «quorum sensing» – «чувство кворума». Микроорганизмы в составе биопленок устойчивы к воздействию иммунологических механизмов защиты, т. к. матрикс биопленки может связывать, не пропускать и/или инактивировать антибиотики. Образование биопленок в небных миндалинах – одна из причин хронизации тонзиллитов. Одним из преимуществ гексэтидина является способность к разрушению и препятствию образования биопленок, что оказывает непосредственное антисептическое действие и потенцирует эффективность системных антибиотиков [31, 32].

В начале 2014 г. были опубликованы данные ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» о противовирусной активности гексэтидина *in vitro* в отношении ряда респираторных вирусов. Вирулицидные свойства гексэтидина (аэрозоль и раствор Гексорал[®]) проявляются в 30 с и характеризуются стабильностью и способностью в 100 и более раз подавлять инфекционную активность вирусов [33]. Гексорал[®] также обладает гемостатическим, обволакивающим и регенерирующим действием.

Поскольку механическое удаление налетов с миндалин или «втирание» лекарственных препаратов в слизи-

стю оболочку (препараты на основе йода) недопустимо из-за опасности травмирования слизистой оболочки и риска развития гнойных осложнений, топический лекарственный препарат рекомендуется назначать в виде спрея, раствора для полоскания или таблеток для рассасывания. У детей при отсутствии навыков полоскания горла и опасности аспирации при рассасывании таблеток предпочтительна форма спрея. Гексорал®, разрешенный к применению с 3-х лет, с успехом используется в нашей клинике, существенно улучшая качество жизни пациентов с ОТ как вирусной, так и бактериальной этиологии. Гексорал® также используется у детей, перенесших оперативные вмешательства в глотке.

Литература

- Hsieh T.H., Chen P.Y., Huang F.L., Wang J.D., Wang L.C., Lin H.K., Lin H.C., Hsieh H.Y., Yu M.K., Chang C.F., Chuang T.Y., Lee C.Y. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? // *J Microbiol Immunol Infect.* 2011 Oct. Vol. 44 (5). P. 328–332.
- Tewfik T.L., Al Garni M. Tonsillopharyngitis: clinical highlights // *J. Otolaryngol.* 2005. Vol. 34 (1). P. 45–49.
- Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка и хроническая ревматическая болезнь сердца: диагностика, лечение, профилактика // *Consilium Medicum. Инфекции сердечно-сосудистой системы.* 2006. № 1 (4). С. 341–347.
- Shulman et al. IDSA Guideline for GAS Pharyngitis, Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases.* 2012. Vol. 3. P. 1–17.
- Шлынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита // *КМАХ.* 2007. Т. 9 (1). С. 20–33.
- Giraldez-Garcia C., Rubio B., Gallegos-Braun J.F., Imaz I., Gonzalez-Enriquez J., Sarria-Santamera A. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis // *Eur J Pediatr.* 2011 Aug. Vol. 170 (8). P. 1059–1067.
- Fine A.M., Nizet V., Mandl K.D. Large-scale validation of the Centor and Mclsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis // *Arch Intern Med.* 2012 Jun 11. Vol. 172 (11). P. 847–852.
- Дармьян А.С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзилитов у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. 2010. 129 с.
- Domingues O., Rojo P., De las Heras S., Folguera D., Contreras J.R. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections // *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2005. Vol. 24 (8). P. 733–734.
- Regoli M., Chiappini E., Bonsignori F., Galli L., de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children Regoli et al. // *Italian Journal of Pediatrics.* 2011. Vol. 37. P. 10.
- Chiappini E., Principi N., Mansi N., Serra A., De Masi S., Camaioni A., Esposito S., Felisati G., Galli L., Landi M., Speciale A.M., Bonsignori F., Marchisio P., de Martino M. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines // *Clin Ther.* 2012 Jun. Vol. 34 (6). P. 1442–1458.
- Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F., Sollai S., Parretti A., Galli L., de Martino M. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children // *Clin Ther.* 2011 Jan. Vol. 33 (1). P. 48–58.
- Fontes M.J., Bottrel F.B., Fonseca M.T., Lasmar L.B. et al. Early diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis: assessment by latex particle agglutination test // *J Pediatr (Rio J).* 2007. Vol. 83 (5). P. 465–470.
- Giraldez-Garcia C., Rubio B., Gallegos-Braun J.F., Imaz I., Gonzalez-Enriquez J., Sarria-Santamera A. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis // *Eur J Pediatr.* 2011 Aug. Vol. 170 (8). P. 1059–1067.
- Chiappini E., Mazzantini R., Bruzese E., Capuano A., Colombo M., Cricelli C., Di Mauro G., Esposito S., Festini F., Guarino A., Miniello V.L., Principi N., Marchisio P., Rafaniello C., Rossi F., Sportiello L., Tancredi F., Venturini E., Galli L., de Martino M. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics // *Paediatr Respir Rev.* 2013 Dec 8. pii: S1526-0542(13)00153-X. [Epub ahead of print].
- Mazur E., Bochy ska E., Juda M., Koziol-Montewka M. Empirical validation of Polish guidelines for the management of acute streptococcal pharyngitis in children // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014 Jan. Vol. 78 (1). P. 102–106.
- Fernandez Gonzalez N., Herrero-Morón J.D., Solís Sánchez G., Pérez Mndez C., Molinos Normiella C., Pardo de la Vega R., Crespo Hernández M. Variability of antibiotic treatment in paediatric acute pharyngotonsillitis in Asturias, Spain // *Arch Argent Pediatr.* 2012 May-Jun. Vol. 110 (3). P. 207–213.
- Лебединская Е.А., Уткина Н.П., Мерзлова Н.Б., Лебединская О.В. Особенности местной терапии при фарингите у детей // *Вопросы современной педиатрии.* 2014. Vol. 13 (2). P. 136–139.
- Vranjes Z., Katic V., Vinter-Repalust N., Jurkovic L. et al. Acute infections of the upper respiratory tract-factors that contribute to diagnosis and antibiotic prescription decisions // *Acta Med Croatia.* 2007. Vol. 61 (1). P. 83–90.
- Козлов С.Н., Строчунский Л.С., Рачина С.А. и соавт. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // *Терапевтический архив.* 2004. № 5. С. 45–51.
- Little P., Stuart B., Hobbs F.D., Butler C.C., Hay A.D., Delaney B., Campbell J., Broomfield S., Barratt P., Hood K., Everitt H., Mullee M., Williamson I., Mant D., Moore M. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study // *Lancet Infect Dis.* 2014. Jan 16.
- Regoli M., Chiappini E., Bonsignori F., Galli L., de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children // *Ital J Pediatr.* 2011 Jan 31. Vol. 37. P. 10.
- Ilgenritz S., Dowlatshahi C., Salkind A. Acute rheumatic fever: case report and review for emergency physicians // *J Emerg Med.* 2013 Oct. Vol. 45 (4). P. 103–106.
- Сидоренко С.В., Груднигина С.А., Филимонова О.Ю. и соавт. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации // *Клин. фармакол. тер.* 2008. № 17 (2). С. 1–4.
- Brook I., Gober A.E. Failure to eradicate streptococci and beta-lactamase producing bacteria // *Acta Paediatr.* 2008 Feb. Vol. 97 (2). P. 193–195.
- Casey J.R., Pichichero M.E. Symptomatic relapse of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis in children // *Clin Pediatr (Phila).* 2007 May. Vol. 46 (4). P. 307–310.
- Logan L.K., McAuley J.B., Shulman S.T. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever // *Pediatrics.* 2012 Mar. Vol. 129 (3). P. 798–802.
- Stelter K. Tonsillitis and sore throat in childhood // *Laryngorhinotologie.* 2014 Mar. Vol. 93. Suppl 1. P. 84–102.
- Schams S.C., Goldman R.D. Steroids as adjuvant treatment of sore throat in acute bacterial pharyngitis // *Can Fam Physician.* 2012 Jan. Vol. 58 (1). P. 52–54.
- Ernst C.P., Canbek K., Dillenburger A., Willershausen B. Clinical study on the effectiveness and side effects of hexetidine and chlorhexidine mouthrinses versus a negative control // *Quintessence Int.* 2005 Sep. Vol. 36 (8). P. 641–652.
- Генпе Н.А., Дронов И.А. Роль местных антимикробных средств в терапии тонзиллофарингита у детей // *Доктор.ру.* 2012. № 9 (77). С. 11–15.
- Gorman S.P., McGovern J.G., Woolfson A.D., Adair C.G., Jones David S. The concomitant development of poly(vinyl chloride)-related biofilm and antimicrobial resistance in relation to ventilator-associated pneumonia // *Biomaterials.* 2001. Vol. 22. P. 2741–2747.
- Отчет о научно-исследовательской работе. Изучение противовирусной активности гексэтидина *in vitro* в отношении ряда вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции. ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского». М., 2014. С. 1–35.

Применение статинов при остром коронарном синдроме. Позиции розувастатина

д.м.н. **Н.А. Джаиани**

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

По данным современных рекомендаций, гиполипидемическая терапия статинами является одним из важных направлений в лечении больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. Это обусловлено тем, что, наряду с нарушением гемостаза, дислипидемия, дисфункция эндотелия, активация плазменных медиаторов воспаления играют ключевую роль в повреждении и нестабильности атеросклеротической бляшки, являющейся морфологическим субстратом ОКС. Атеросклеротическое поражение сосудов – воспалительный процесс, включающий в себя накопление моноцитов в стенке сосудов с последующей активацией окислительного процесса, ведущего к эндотелиальной дисфункции, выделению факторов роста. Огромное значение в развитии эндотелиальной дисфункции отводится нарушению липидного обмена, а именно – повышенному уровню холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Окисленные ЛПНП обладают проатерогенными свойствами, потенцируя синтез воспалительного маркера – С-реактивного белка (СРБ), который индуцирует каскад иммунологических реакций [2]. Это обосновывает его значимую роль в процессе атерогенеза. Локальное и системное воспаление имеет непосредственное влияние на прогрессирование атеросклеротического процесса [3–5]. И плейотропные эффекты статинов в данном аспекте играют огромную роль. По данным проведенных исследований, повышение уровня некоторых воспалительных маркеров коррелирует с размером очага некроза, степенью тяжести дисфункции левого желудочка и обладает большой прогностической ценностью [6–8]. В настоящее время продолжаются дискуссии о том, в какой степени плейотропные эффекты статинов независимы от их гиполипидемического действия, а также о том, обусловлены ли они подавлением фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А (ГМГ-КоА)-редуктазы или связаны с другими механизмами [9].

В последних европейских рекомендациях по лечению больных с ОКС [1] применение статинов в ранние сроки после госпитализации с целью снижения концентрации ЛПНП менее 1,8 ммоль/л считается обязательным подходом к лечению. Применение статинов в данном случае считается показанным независимо от исходной концентрации ХС. Такая тактика применения статинов при ОКС, относящаяся к рекомендациям I класса (при уровне доказательности B), во многом определена результатами исследования PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial infarction 22) [10]. Данная работа показала, что лечение

аторвастатином в дозе 80 мг по сравнению с правастатином 40 мг не только способствовало более значительному снижению уровня атерогенных липопротеидов, но и обеспечило уменьшение риска достижения первичных конечных точек (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, нестабильная стенокардия, потребность в реваскуляризации). Раннее назначение статинов не только направлено на стабилизацию атеросклеротической бляшки, достижение противовоспалительного эффекта, восстановление функции эндотелия, но и способствует готовности больного продолжать их прием в дальнейшем.

Основанием для рекомендаций послужили также результаты ряда исследований и метаанализов. Возможности ранней и интенсивной терапии статинами у пациентов с ОКС изучались в крупномасштабном исследовании MIRACL [11], в котором пациенты в течение 24–96 ч после поступления в клинику случайно распределялись в группы применения аторвастатина в дозе 80 мг/сут (без титрования) либо плацебо. Частота развития первичной комбинированной конечной точки (внезапная коронарная смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, документированная повторная симптоматическая ишемия с необходимостью повторной госпитализации) в группе плацебо составляла 17,4%, в группе лечения – 14,8%, установлено снижение риска на 16% ($p=0,048$). Важно отметить, что прогрессирование стенокардии достоверно зависело от лечения аторвастатином. Снижение риска достижения конечных точек на фоне лечения аторвастатином в исследовании MIRACL не зависело от исходного уровня ЛПНП или иных показателей липидного спектра, что является косвенным свидетельством значимости плейотропных эффектов.

В фазе Z исследования A to Z проводилось сравнение эффективности ранней интенсивной терапии статинами (симвастатин в дозе 40 мг в течение первого месяца, затем 80 мг) с менее интенсивным режимом (плацебо в течение первых 4-х месяцев, затем симвастатин в дозе 20 мг) у пациентов с ОКС [12]. Период наблюдения составил 6–24 мес. Достижими первичной конечной точки считались пациенты, перенесшие нефатальный ИМ, инсульт, вторично госпитализированные с диагнозом ОКС, а также умершие по причине заболевания сердечно-сосудистой системы. По завершении исследования оказалось, что более агрессивный режим лечения симвастатином (40–80 мг/сут) не имел статистически достоверных преимуществ. В отношении снижения на фоне интенсивной терапии риска сердечно-сосуди-

стой смерти наблюдался пограничный уровень статистической достоверности (4,1% против 5,4%, снижение относительного риска на 25%, $p=0,05$). Главный вывод проекта заключался в отсутствии достоверного различия по первичной конечной точке, хотя среди пациентов с ОКС при раннем назначении активной терапии симвастатином наблюдалась положительная тенденция уменьшения частоты основных коронарных событий.

Метаанализ E. Hulthen et al. [13] объединил данные 13 рандомизированных клинических исследований, включавших 17 963 пациента, которым статины назначались в течение 14 дней после госпитализации по поводу ОКС. Было выявлено, что ранняя интенсивная терапия статинами статистически достоверно снижает риск смерти и сердечно-сосудистых катастроф на 19%, что прослеживалось на протяжении 2-х и более лет.

Следует отметить, что в исследованиях, посвященных применению статинов при ОКС, чаще использовали препараты с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, в т. ч. **розувастатин**. По результатам многоцентровых рандомизированных исследований, розувастатин является одним из эффективных статинов [14]. Это средство имеет ряд фармакологических преимуществ, что делает его препаратом выбора в своем классе. Розувастатин селективно обратимо и конкурентно ингибирует связывание ГМГ-КоА-редуктазы с субстратом (ГМГ-КоА) и неконкурентно – с косубстратом (НАДФ). В результате блокируется синтез мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА, что приводит к снижению скорости синтеза ХС в клетках печени. В ответ на снижение содержания ХС в гепатоцитах увеличивается число рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, повышаются захват и катаболизм ЛПНП, а также ингибируется синтез ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), в результате чего уменьшается общее количество ЛПНП и ЛПОНП [15]. Кроме того, розувастатин снижает содержание в плазме крови триглицеридов (ТГ), ТГ-ЛПОНП, аполипопротеина В (АпоВ), уменьшает соотношения ЛПНП/ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий ХС/ЛПВП, АпоВ/аполипопротеина А-I (АпоА-I), а также повышает концентрацию ХС ЛПВП и АпоА-I [16].

Розувастатин – полностью синтетический препарат группы статинов, имеет самый длительный период полувыведения – 19 ч. Гиполипидемический эффект проявляется уже в течение первой недели, через 2 нед. достигая 90% от максимально возможного. Отмечены достижение целевых уровней атерогенных фракций липидов уже на стартовой дозе (5–10 мг) – 52–63%, существенное снижение концентрации ЛПНП во всем диапазоне доз, значительное повышение уровня ЛПВП, несомненные фармакоэкономические преимущества, а также высокий профиль безопасности.

Розувастатин стал предметом изучения целого ряда исследований по клинической эффективности, объединенных в проект **GALAXY** (предусматривавший участие 45 тыс. пациентов) [17]. Исследования по программе GALAXY были посвящены изучению гиполипидемической эффективности розувастатина и его влияния на маркеры воспаления (STELLAR, MERCURY I, II, ORBITAL, DISCAVE-

RIS, COMETS, PLUTO, POLARIS, SOLAR, EXPLORER и др.), торможение и регресс атеросклероза (ORION, METEOR, ASTEROID, SATURN), а также на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (AURORA, CORONA, JUPITER, LUNAR). По результатам сравнительных исследований (STELLAR, MERCURY, SOLAR), розувастатин в невысоких и средних дозах (10–20 мг) превосходил другие статины, назначаемые в более высоких дозах (аторвастатин, симвастатин, правастатин), по гиполипидемической активности и возможности достижения целевых уровней ЛПНП в более ранние сроки. При этом безопасность и переносимость розувастатина были сравнимы с таковыми других статинов [17–21].

Также, кроме влияния на общий ХС и ЛПНП, розувастатин снижал уровень ТГ и существенно повышал уровень ЛПВП (на 9–11%) [17].

На фоне существенного снижения уровня ЛПНП и повышения уровня ЛПВП длительное лечение розувастатином сопровождалось обратным развитием атеросклероза как у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) (ASTEROID), так и у лиц с начальными проявлениями атеросклероза без ИБС (METEOR), и приводило к стабилизации атеросклеротических бляшек даже при использовании низких доз розувастатина (ORION) [17]. Исследование первичной профилактики у пациентов без повышенных уровней ЛПНП, но с повышенным уровнем СРБ продемонстрировало эффективность розувастатина в снижении клинических проявлений атеросклероза (ИМ, инсульт, смерть) [22, 23].

Таким образом, согласно результатам проекта GALAXY, розувастатин обладает мощным и быстрым липидснижающим эффектом в меньших дозах (10 мг и 20 мг), чем другие статины, с меньшим количеством побочных явлений; приводит к торможению и регрессу атеросклеротического процесса.

Плейотропное действие статинов – один из важных факторов успешного применения данных препаратов, в т. ч. в ранний период ОКС. Влияние розувастатина на динамику иммунологических показателей у больных с ОКС изучалось в исследовании A. Link et al. [24]. Пациентов рандомизировали в 2 группы: группу, получавшую розувастатин в дозе 20 мг/сут, и группу плацебо. Противовоспалительный эффект розувастатина оценивали по уровню продукции лимфоцитами цитокинов до начала и в динамике лечения. Розувастатин в указанной дозе оказался способным снижать концентрацию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ) как в плазме крови, так и в среде со стимулированными Т-лимфоцитами уже к 72 часу. К этому времени развивалась способность к торможению иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами (Th) 1. При этом Th2-звено не было подвержено влиянию розувастатина, и концентрации противовоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) -4 и ИЛ-10 оставались неизменными.

Представления об эффективности статинов при ОКС расширили результаты исследования **LUNAR** (Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with Rosuvastatin). В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании III b фазы с 3-мя параллельными группами сравнивали эффективность влия-

ния приема 20 и 40 мг розувастатина и 80 мг аторвастатина на концентрацию ЛПНП у 825 больных с ОКС [25]. Пациентов наблюдали в течение 12 нед. В исследование включали больных 18–75 лет с ИБС, которые были госпитализированы по поводу ОКС в течение 48 ч после развития симптомов ишемии миокарда. Эффективность розувастатина 40 мг в отношении снижения уровня ЛПНП была выше, чем аторвастатина 80 мг (46,9 и 42,7% соответственно, $p=0,02$), а эффективность 20 мг розувастатина сопоставлялась с эффективностью 80 мг аторвастатина. Увеличение концентрации ЛПВП при приеме розувастатина 20 мг и 40 мг было значимо большим (11,9 и 9,7% соответственно, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно), чем в группе аторвастатина 80 мг (5,6%). Таким образом, результаты исследования LUNAR свидетельствуют о том, что применение розувастатина в дозе 20 мг в целом не менее эффективно для снижения концентрации ЛПНП, чем использование аторвастатина в дозе 80 мг/сут, а применение в данном случае 40 мг розувастатина более эффективно, чем указанная доза аторвастатина. Очевидно, что такие результаты расширяют возможности выбора статина для эффективного и достаточно быстрого снижения уровня ЛПНП в крови у больных с ОКС в соответствии с современными клиническими рекомендациями [25].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании **CENTAURUS** [26] изучалась сравнительная оценка эффективности розувастатина и аторвастатина у больных с ОКС по влиянию на показатели липидного обмена, в т. ч. соотношение АпоВ/АпоА-I, являющееся критерием неблагоприятного прогноза в отношении развития ИМ [27, 28]. Результаты данной работы показали, что розувастатин в дозе 20 мг имеет такое же влияние на динамику АпоВ/АпоА-I через 3 мес. наблюдения, как и 80 мг аторвастатина.

По данным открытого рандомизированного исследования **SPACE ROCKET** (Secondary Prevention of Acute Coronary Events-Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial), у пациентов с ОКС розувастатин в дозе 10 мг в большей степени снижал уровень ЛПНП и ТГ, чем симвастатин в дозе 40 мг [29]. Кроме того, на фоне терапии розувастатином чаще удавалось достичь целевых значений ЛПНП.

Проведенные исследования (крупномасштабные, постмаркетинговые) показали высокий уровень безопасности применения рекомендуемых дозировок розувастатина [22, 30–33]. Неблагоприятные эффекты розувастатина наблюдаются нечасто и в большинстве случаев не становятся препятствием к приему препарата. Частота нежелательных эффектов розувастатина (включая обратимое преходящее дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз) не превышает таковую у иных статинов [34]. Не получили подтверждения данные о неблагоприятном влиянии розувастатина на почечную функцию [35, 36]. Миопатия и рабдомиолиз при назначении розувастатина наблюдаются редко [37]. Частота дисфункции скелетных мышц при терапии розувастатином и использовании других статинов является сопоставимой [38].

Экономически более доступен для пациентов в настоящее время розувастатин компании «Гедеон Рихтер»

Мертенил. Мертенил – розувастатин с доказанной биологической и терапевтической эквивалентностью [39].

Хорошая переносимость и высокая эффективность Мертенила продемонстрированы многочисленными клиническими исследованиями с участием более 3-х тыс. пациентов, в т. ч. с ОКС. Так, о высоких гиполипидемических эффектах интенсивных режимов приема Мертенила при лечении больных с ОКС свидетельствуют данные исследований группы профессора В.С. Задионченко [43]. В плане снижения уровня ЛПНП и положительного изменения концентрации АпоА-I, отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП; ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, общего ХС/ХС ЛПВП; АпоВ/АпоА-I Мертенил в дозе 40 мг показал лучшие результаты, чем группа плацебо. Исследование продемонстрировало, что добавление Мертенила к базисной терапии ОКС позволяет добиться не только достижения целевых уровней ЛПНП и общего ХС, снижения уровня ЛПНП на 59,1%, но и улучшения показателей центральной гемодинамики и микроциркуляции. Через 1 мес. терапии Мертенилом у пациентов наблюдалось улучшение динамики кардиальных параметров (отражение процесса обратного ремоделирования левого желудочка). При дополнительном назначении Мертенила суточное мониторирование ЭКГ выявило уменьшение частоты (и продолжительности) эпизодов ишемии, повышение антиаритмического эффекта лечения.

Группой других отечественных авторов изучались гиполипидемические эффекты и переносимость лечения Мертенилом у больных с ОКС, не получавших ранее статины [39]. Пациенты с ОКС получали Мертенил в дозе 20 мг в течение 2 нед. Выявлено достоверное снижение уровня ЛПНП на 46,3% от исходных значений, что соответствует требованиям последних европейских рекомендаций по дислипидемиям [44]. Авторы ни в одном случае не отмечали развития миопатии и значимого повышения уровня трансаминаз. Полученные данные коррелируют с результатами исследования LUNAR, свидетельствуя о том, что альтернативой стандартному интенсивному режиму приема статинов, т. е. аторвастатина 80 мг/сут, может быть прием розувастатина 20 мг/сут.

Доказательства значительного снижения с помощью Мертенила уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ, а также повышения уровня ЛПВП через 6 мес. терапии при минимуме побочных эффектов у больных с дислипидемией в сочетании с АГ или сахарным диабетом 2-го типа, или метаболическим синдромом (2564 человека) предоставило клиническое исследование **TIGER** (у 52,2% пациентов был достигнут целевой уровень общего ХС в 4,5 ммоль/л; у 54,3% – целевой уровень ЛПНП в 2,5 ммоль/л и у 53,3% – целевой уровень ТГ в 1,7 ммоль/л) [42].

Основной целью исследования «40x40» являлась оценка гиполипидемической эффективности, безопасности и переносимости Мертенила в высшей дозе 40 мг за 24 нед. терапии больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, которые не достигали целевого уровня ЛПНП на фоне текущей терапии статинами в повседневной клинической практике (18 больных принимали аторвастатин 10–40 мг/сут, 10 – симвастатин 10–40 мг/сут, 12 – розувастатин в суточных дозах 10 и

20 мг). При переводе пациентов с текущей терапии статинами на лечение Мертенилом (40 мг) без титрования дозы достигнуто дополнительное снижение уровня ЛПНП на 34,7%, в результате чего значительно увеличилось число пациентов с целевым уровнем ЛПНП [41].

Выполнен также ряд исследований по изучению плейотропных эффектов терапии Мертенилом. В частности, в отечественном рандомизированном исследовании **СТРЕЛА** изучено влияние Мертенила на показатели микроциркуляции и функцию эндотелия сосудов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого риска и дислипидемией в сравнении с аторвастатином [40]. Отмечены достоверное снижение индекса жесткости, индексов аугментации и отражения, прирост амплитуды пульсовой волны (как отражение эндотелиальной дисфункции). Все эти эффекты были более выражены в группе препарата Мертенил 5–10 мг/сут.

Следует отметить, что доказательная база Мертенила продолжает расширяться [45]. Проведено исследование терапевтической эквивалентности препарата Мертенил оригинальному розувастатину у пациентов с первичной гиперлипидемией (уровень ЛПНП натощак 3,0 ммоль/л, но <6,5 ммоль/л). Участники исследования (60 пациентов) на протяжении 12 нед. принимали препараты: 1-я группа – Мертенил 10 мг/сут, 2-я – оригинальный розувастатин (10 мг/сут). Уровни ЛПНП уже через 4 нед. оказались более низкими по сравнению с исходными и были сопоставимы в обеих группах ($T=877,5$; $z=0,106$; $p=0,915$). Снижение уровня ХС ЛПНП в группе Мертенила – 40,2%, во 2-й – 33,4%. Целевой уровень ЛПНП в 1-й группе, достигнутый у 15 из 30 пациентов (50%), соответствовал таковому во 2-й группе – у 15 из 29 (52%; $\chi^2=0,016$, $p=0,898$). Подобная картина была и в отношении общего ХС – снижение (на 31,8%) в группе Мертенила и во 2-й группе (на 26,2%), без статистически значимых различий ($T=863,55$; $z=0,755$, $p=0,456$). Различий между группами не было и по другим показателям липидного обмена, а также уровням СРБ. Через 12 нед. целевой уровень ЛПНП в группе Мертенила достигнут у 23 из 28 пациентов (82%), в группе лечения оригинальным розувастатином – у 20 из 28 (71%, $\chi^2=0,401-0,527$), уровень ХС ЛПНП в группе Мертенила снижен на 46,7%, в группе лечения оригинальным розувастатином – на 42,6%.

Мертенил – розувастатин с широким спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг) для оптимального подбора терапии разным категориям больных с гиперхолестеринемией. Удобная упаковка, рассчитанная на 1 мес. приема (30 таблеток), повышает приверженность пациента к лечению, а ценовая доступность имеет большое значение для долгосрочного применения препарата.

Таким образом, розувастатин – эффективный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, превосходящий по гиполипидемической активности другие препараты из группы статинов. Позитивные фармакокинетические и фармакодинамические свойства сводят к минимуму риск нежелательных эффектов и лекарственных взаимодействий. Таким образом, можно рекомендовать более активное применение Мертенила как при первичной, так и при вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

Литература

- Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32. P. 2999–3054.
- Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: rise marker or mediator in atherothrombosis? // *Hypertension.* 2004. Vol. 44. P. 6–11.
- Anderson J.L., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32. P. 35–40.
- Danesh J., Collins R., Appleby P. et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies (abstract) // *JAMA.* 1998. Vol. 279. P. 1477–1482.
- Mattila K.J., Valtonen V.V., Nieminen M. et al. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke // *Clin. Infect. Dis.* 1998. Vol. 26. P. 719–734.
- Bier A.J., Eichacker P.Q., Sinoway L.I. et al. Acute cardiogenic pulmonary edema: clinical and noninvasive evaluation // *Angiol.* 1988. Vol. 39 (3 Pt 1). P. 211–218.
- Hillege H.L., Van Gilst W.H., Van Veldhuisen D.J. et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24, № 5. P. 412–419.
- Miller G.I., Bauer K.A., Cooper J.A. et al. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers // *Thromb. Haemost.* 1998. Vol. 79. P. 549–553.
- Гиляревский С.П., Орлов В.А., Кузьмина И.М. Тактика снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови у больных с острым коронарным синдромом: как быстро, как низко, чем и зачем? // *Кардиосоветы.* 2012. Т. 3. С. 3–6.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 1495–1504.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes // *JAMA.* 2001. Vol. 285. P. 1711–1718.
- de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial // *JAMA.* 2004. Vol. 292. P. 1307–1316.
- Hulten E., Jackson J.L., Douglas K. et al. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. P. 1814–1821.
- Затейщиков Д.А. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом // *Фарматека.* 2004. № 14.
- Maggioni A.P., Fabbri G., Lucci D. et al. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 2327–2336.
- Розувастатин (Rosuvastatin): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3234.htm.
- Сусеков А.В., Горнякова Н.Б., Бойцов С.А. Завершенные клинические исследования с розувастатином из проекта ГАЛАКТИКА // *Болезни сердца и сосудов.* 2010. № 2.
- Schuster H., Barter P., Stender S. et al. MERCURY 1 Study Group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study // *Am. Heart J.* 2004. Vol. 147. P. 705–712.
- Ballantyne C.M., Bertolami M., Hernandez Garcia H.R. et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY II) // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 151. P. 975.e1–e9.
- Rubba P., Marotta G., Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia // *Vasc. Health Risk. Manag.* 2009. Vol. 5. P. 343–352.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92. P. 152–160.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. The JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359(2). P. 2195–2207.
- Грацианский М.А. Сверхнизкий уровень ХС липопротеинов низкой плотности в первичной профилактике у людей с повышенным С-реактивным белком. Результаты испытания JUPITER // *Кардиология.* 2009. № 1. С. 73–75.
- Link A., Ayadhi T. et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2945–2955.
- Pitt B., Loscalzo J., Monyak J. et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study) // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109. P. 1239–1246.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Поиск:

[Расширенный поиск](#)

- Текущий номер
- Номера 2013 года
- Архив журналов по годам
- Анонс новых номеров
- Каталог статей
- Подписка
- Условия публикации
- Контакты
- О журнале
- Выставки
- Полезная информация
- Опросы
- Форум
- Банерная система
- Мнения врачей
- Вакансии для врачей

02 октября 2013 г., № 23



Акушерство. Гинекология

В номере RMJ № 23 "Акушерство. Гинекология" отражены многие актуальные темы: фармакологические стратегии в лечении предменструального синдрома, терапия различных инфекций у беременных, применение спазмолитических препаратов при подготовке к родам, профилактика и лечение послеродовых осложнений. Представлены доказательства необходимости применения витаминно-минеральных комплексов в послеродовом периоде. Рассмотрена также проблема эффективности и безопасности контрацепции в современных условиях.

[подробнее](#)

Скоро на сайте RMJ!



№ 24, 2013. Педиатрия

В номере RMJ № 24 "Педиатрия" рассмотрена проблема лечения часто болеющих детей, профилактика и лечение различных видов ОРВИ и их осложнений, представлен дифференцированный подход к терапии кашля у детей. Представлена тема лечения атопического дерматита, затронута проблема профилактики и лечения лямблиоза, а также возможности регуляции когнитивной функции у детей применением витаминно-минеральных комплексов.

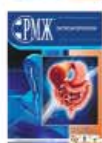
Номера 2013 года



03 сентября 2013 г., № 21 Заболевания костно-мышечной системы

В номере представлены статьи, посвященные болевому синдрому при различных заболеваниях костно-мышечной системы и его терапии различными препаратами, затронута проблема зрения у больных ревматоидным артритом, освещена тема клинического значения саркопении и миопении, даны рекомендации по диагностике и лечению дорсопатии у пожилых.

[Открыть номер](#)



23 августа 2013 г., № 20 Гастроэнтерология

В номере "Гастроэнтерология" RMJ № 20 рассмотрена современная терапия заболеваний ЖКТ: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита, заболеваний печени, включая алкогольную болезнь печени. Освещена тема эффективности и безопасности безжировых заменителей пищи у больных с ожирением. Представлена также актуальная в клинической практике проблема геликобактериоза.

[Открыть номер](#)

**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ НА ВАШ
e-mail**

Последние темы форума:

[Тренинги для руководителей и практикующих врачей! Чтобы всегда оправдывать ожидания пациентов надо увидеть...](#)

[Re: Как улучшить зрение дома? Делаю дома несколько полезных упражнений которые помогают...](#)

[Re: Бронхит у ребенка \(1 годик\). ЛЕЧЕНИЕ НЕ ПОМОГАЕТ Ингаляции делали щелочные. Обратились с проблемой ...](#)

Новости

12.07.2013

[Номер 15 за 2013 год доступен для чтения на сайте rmj.ru](#)

На сайте опубликован очередной номер журнала "Хирургия" [подробнее](#)

[все новости](#)

Опрос

Оцените качество статей по диагностике заболеваний

- Отлично
- Хорошо
- Удовлетворительно
- Неудовлетворительно

[результаты голосования](#)

Copyright "RMJ (Русский Медицинский Журнал)" 2006-2013.

Телефон редакции: +7 (495) 545-09-80
Факс: +7 (499) 267-31-55
E-mail: postmaster@doctormedia.ru

Зарегистрировано в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ ПИ № ФС77-41718.
Мнение редакции журнала и администрации сайта не всегда совпадает с мнениями авторов.
Использование материалов сайта возможно только с письменного разрешения администрации RMJ.ru

Другие ресурсы издательского дома "RMJ": [Журнал для провизоров и фармацевтов "Да Сигна"](#) | [Портал о красоте и здоровье www.allnisa.info](#)



- Независимое издание для практикующих врачей. Издается с 1995 года
- Самое читаемое издание среди практикующих врачей
- Область распространения: вся Россия и СНГ
- Современная полная информация о диагностике и лечении заболеваний для врачей всех специальностей
- Авторы статей – лучшие профессионалы в своих областях
- 24 тематических выпуска в год
- Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны



Реклама

Фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина в лечении пациентов с артериальной гипертонией высокого риска

Профессор **А.К. Стародубцев**, профессор **М.Л. Максимов**,
к.м.н. **А.С. Ермолаева**, **О.В. Дралова**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в Европе и приводят более чем к 4,3 млн смертей ежегодно. Артериальная гипертония (АГ) относится к числу наиболее распространенных ССЗ и является важнейшим фактором риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения, определяющих высокую смертность [1–4]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения в индустриально развитых странах колеблется от 20 до 40% и увеличивается с возрастом. Повышенное АД обнаруживается более чем у 50% мужчин и женщин старше 60 лет. В России в структуре общей смертности более 55% приходится на ССЗ, причем большинство случаев связаны с болезнями, обусловленными атеросклерозом [5, 6].

Дислипопроотеинемии (ДЛП) и АГ рассматриваются как одни из наиболее важных факторов риска развития ССЗ, что требует адекватного терапевтического вмешательства для осуществления первичной профилактики [7, 8].

Основная цель лечения АГ заключается в максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них. Основные задачи: нормализация уровня АД с целью предупреждения осложнений при отсутствии или минимальном уровне нежелательных лекарственных реакций; коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение); предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней; а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и т. д.

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), β-адреноблокаторы (БАБ), диуретики [1, 9]. Выбор лекарственного средства зависит от возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний.

БМКК, или антагонисты кальция, уже долгое время используются в терапевтической практике и широко известны практическим врачам. В основе механизма дей-

ствия БМКК на молекулярном уровне лежит торможение поступления Ca^{2+} внутрь клеток через цитоплазматические потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа. Эффективность БМКК обусловлена уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД. Имея хорошую переносимость, БМКК обладают весьма широким спектром фармакологических эффектов: антигипертензивным, антиангинальным (антиишемическим), антиаритмическим, антитромботическим, антиатерогенным, достоверно уменьшают риск развития ССО и др. [10–13].

Имеются значительные различия в способности БМКК влиять на миокард, сосудистую стенку и проводящую систему сердца. Дигидропиридиновые БМКК (амлодипин и др.) оказывают селективное действие на мускулатуру сосудов, приводя к расширению периферических артерий. При этом они не влияют на проводящую систему сердца и практически не вызывают снижения сократительной функции миокарда. БМКК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Дигидропиридиновые БМКК являются препаратами первого выбора, в частности, у пациентов с гипертрофией левого желудочка, изолированной систолической АГ, у больных пожилого возраста с АГ, а также у беременных [10, 13, 14].

Основанием для широкого использования БМКК при АГ послужила способность этих препаратов расслаблять гладкую мускулатуру стенок артерий мышечного типа и артериол и таким образом уменьшать общее периферическое сосудистое сопротивление. Кроме того, **БМКК обладают рядом эффектов, которые оказываются весьма полезными при АГ:**

- способствуют обратному развитию гипертрофии левого желудочка, которая является независимым фактором риска возникновения сердечной недостаточности, ИБС, нарушений ритма сердца;
- обладают нефропротективным эффектом и таким образом замедляют и приостанавливают поражение почек при АГ;
- наличие длительно действующего дигидропиридинового БМКК в составе комбинации антигипертен-

зивных препаратов во многом определяет ее способность корректировать параметры центральной гемодинамики и, по крайней мере частично, восстанавливать демпфирующую функцию стенки аорты и ее магистральных ветвей [15–18].

По силе гипотензивного действия БМКК не уступают другим основным группам антигипертензивных препаратов. Антигипертензивная эффективность БМКК не изменяется или несколько увеличивается с возрастом. БМКК улучшают эластические свойства аорты и ее крупных ветвей, поэтому у пожилых лиц антагонисты кальция снижают систолическое АД в большей степени, чем диастолическое АД [1, 18–20].

Частое сочетание АГ и дислипидемии объясняется непосредственным влиянием гиперхолестеринемии и дислипидемии на тонус периферических сосудов и, следовательно, уровень АД. Однако есть ограниченные данные, свидетельствующие о влиянии повышенного АД и на уровни липидов. Наличие у пациента АГ и атеросклероза приводит к прогрессированию обоих процессов – отчасти из-за синергии между повышенным АД и другими атерогенными стимулами, активирующими окислительный стресс в стенках артерий. Доказано, что АГ, как и ДЛП, вызывает окислительный стресс в артериальной стенке. Сам по себе повышенный уровень АД способен повреждать эндотелий в результате гемодинамического удара и активации окислительного стресса, что приводит к повышению синтеза коллагена и фибронектина эндотелиальными клетками. Регуляция синтеза оксида азота (NO) зависит от сосудистой релаксации и повышения проницаемости для липопротеинов. Высказывалось даже предположение, что супероксид-анион может вызвать развитие гипертензии в некоторых моделях, по-видимому, путем инактивации эндотелием такого вазодилатора, как NO [10, 18].

Атеросклероз приводит к структурным изменениям, в результате которых происходит уменьшение эластичности крупных артерий. Увеличение жесткости рассматривается в качестве основного патофизиологического изменения, способствующего возникновению АГ. Наличие дислипидемии нарушает эндотелиальную функцию из-за уменьшения синтеза NO, что, в свою очередь, может привести к повышению АД. ДЛП может также усиливать действие на эндотелий вазоконстрикторов эндотелина-1 и ангиотензина II, тем самым повышая АД. Повышение уровня липидов в плазме крови, эктопическое накопление липидов и наличие внутриклеточных липидных капель способствуют развитию оксидативного

стресса. Взаимодействия реактивного кислорода и азота с белками, липидами и углеводами изменяют структуру и функцию клеточных компонентов. Таким образом, уменьшение продукции NO в сочетании с повышенным ответом сосудосуживающих медиаторов будет повышать АД у пациентов с ДЛП.

Мероприятия по первичной профилактике ССО предусматривают изменение образа жизни и применение не только гипотензивной, но и интенсивной **липидснижающей терапии**. Актуальность коррекции дислипидемии у больных АГ обусловлена еще и тем, что выраженность действия антигипертензивных препаратов зависит от уровня холестерина (ХС) в плазме крови. В исследовании M. Morgado et al. показано, что контроль АД у пациентов с одновременным приемом антигипертензивных средств и статинов составил 54,9%, что было достоверно выше, чем у пациентов, которые получали только антигипертензивное лечение, – 21,4%. Исследования C. Borghi et al. обнаружили, что у пациентов, получающих сопутствующую антигипертензивную терапию и статины, эффект снижения АД больше, причем это не может быть объяснено исключительно гиполлипидемическим эффектом статинов или эффектом антигипертензивных препаратов. Эти результаты показывают, что применение статинов в сочетании с антигипертензивными средствами может улучшить контроль АД у пациентов с неконтролируемой гипертензией и высоким уровнем ХС в сыворотке [23, 24].

В международных рекомендациях расширяется контингент пациентов с АГ, нуждающихся в гиполлипидемической терапии (табл. 1) [21, 22].

В клинических исследованиях показано, что помимо гиполлипидемического эффекта **статины способны оказывать влияние на снижение АД**. Антигипертензивный эффект статинов исследователи объясняют несколькими возможными патофизиологическими механизмами: с одной стороны, они оказывают положительное влияние на эндотелий, с другой – изменяют содержание вазоконстрикторных агентов. Статины снижают продукцию изоприноидов, фарнезил-фарнезилового и геранил-геранилового дифосфатов. Уменьшением выработки этих агентов и объясняется дополнительный эффект статинов, связанный с понижением АД [24]. В результате увеличиваются активность эндотелиальной синтазы NO и выработка NO, уменьшаются высвобождение и циркуляция вазоконстриктора эндотелина-1, что способствует улучшению функции эндотелия, уменьшению оксидативного стресса и воспалительного ответа [25]. Кроме того, доказано, что статины уменьшают чувствительность ре-

Таблица 1. Показания для проведения терапии статинами у пациентов с АГ

Рекомендации Европейского общества по АГ 2007 г.	Пересмотр рекомендаций Европейского общества по АГ 2013 г.
<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с ССЗ или СД 2-го типа (целевые значения: общий ХС <4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л). • Пациенты без ССЗ до 80 лет, но с высоким риском смерти от ССЗ в течение 10 лет (>5%), даже при нормальном содержании общего ХС и ХС ЛПНП в крови 	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с ССЗ или СД 2-го типа (целевые значения: общий ХС <4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л). • Пациенты без ССЗ до 80 лет, но с высоким риском смерти от ССЗ в течение 10 лет (>5%), даже при нормальном содержании общего ХС и ХС ЛПНП в крови. • Пациенты со средним риском смерти от ССЗ в течение 10 лет (1–4%) и при повышении уровня С-реактивного белка в крови

цепторов 1-го типа к ангиотензину II и количество циркулирующего в крови ангиотензина II, альдостерона [26]. В ряде клинических работ также доказано положительное влияние статинов, связанное с уменьшением жесткости крупных артерий при изолированной систолической АГ, хотя влияние статинов на эндотелий считается наиболее значимым в развитии дополнительного гипотензивного эффекта [27, 28].

Актуальность коррекции дислипидемии у больных с АГ обусловлена еще и тем, что выраженность действия антигипертензивных препаратов зависит от уровня ХС в плазме крови. Дополнительное назначение статинов пациентам с АД способствует не только снижению АД, но и достижению его целевого уровня, что может улучшить контроль АД у пациентов с неконтролируемой АГ и высоким уровнем ХС в сыворотке крови. Учитывая различное влияние препаратов на липидный обмен (табл. 2), пациентам с АГ и ДЛП предпочтительно назначать блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ и БРА) или БМКК [29, 30].

Эффективность липидснижающей терапии статинами у больных АГ с целью первичной профилактики показана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании **ASCOT-LLA**, в котором участвовали 19 342 нормотензивных и гипертензивных пациента с предполагаемым 6% риском развития ИБС в десятилетний период. Исследование было досрочно прекращено из-за явного преимущества терапии аторвастатином по сравнению с плацебо. Через 1 год лечения аторвастатином снизились уровни общего ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в среднем на 24 и 35%, а через 3 года лечения – на 19 и 29% соответственно. Уровень триглицеридов (ТГ) на фоне терапии аторвастатином был снижен на 17% через 1 год лечения и на 14% к концу исследования. Частота достижения первичной конечной точки (нефатальный ИМ и фатальная ИБС) была на 36% ниже в группе аторвастатина, первичной точки, исключая безболевого ИМ, меньше на 38%, общее число сердечно-сосудистых событий, включая процедуры реваскуляризации, было ниже на 21%, общих коронарных событий – меньше на 29%, фатальных и нефатальных мозговых инсультов – меньше на 27%. Общая смертность в группе аторвастатина была достоверно ниже на 13% [32].

В рандомизированных многоцентровых исследованиях **AVALON** и **RESPOND** оценены эффективность и безопасность применения амлодипина и аторвастатина у больных АГ и дислипидемией с высоким сердечно-сосудистым риском (n=847 и n=1660 соответственно). Спустя 8 нед. лечения в группе больных, принимавших сочетанно амлодипин (5 мг/сут) и аторвастатин (10 мг/сут), целевые уровни АД и ХС ЛПНП достигнуты у 45% пациентов, в отличие от пациентов, принимавших указанные препараты по отдельности в тех же дозах (8,3 и 28,6% соответственно) и плацебо (3,5%). После 28 нед. терапии двумя препаратами десятилетний сердечно-сосудистый риск по Фрамингемской шкале снизился более чем в 2 раза (с 15,1 до 6,9%) (исследование **AVALON**). Аналогичные результаты получены и в исследовании **RESPOND**: через 8 нед. в группах пациентов, получавших одновременно амлодипин и аторвастатин, отмечено дозозависимое статистически значимое снижение систолического АД, уровня ХС ЛПНП и показателей Фрамингемской системы оценки риска [33–35].

Целесообразность применения комбинированной лекарственной формы амлодипин/аторвастатин показана в крупных многоцентровых клинических исследованиях **GEMINI**, **CUSP**, **CAPABLE**, **GEMINI-AALA**, **JEWEL I**, **JEWEL II**, продемонстрировавших не только успешную коррекцию обоих факторов сердечно-сосудистого риска, но и повышение комплаентности. В ретроспективном когортном исследовании **CARPE** приверженность пациентов с АГ и дислипидемией (n=4703) лечению амлодипином и аторвастатином в единой таблетированной форме значительно превышала таковую при их приеме по отдельности [36–42].

В исследованиях **GEMINI**, проводившемся в США и Канаде, и **GEMINI-AALA**, которое проходило в Азиатско-Тихоокеанском регионе, Африке, Латинской Америке и на Среднем Востоке, изучали 8 фиксированных дозировок амлодипина/аторвастатина при приеме 1 р./сут, которые титровали в сторону повышения или снижения дозы с целью улучшения контроля АД и липидов у 1220 и 1649 пациентов на протяжении 14-недельного периода. Выбор стартовых доз основывался на изначальных значениях АД и ХС ЛПНП и проводился с учетом уже принимаемой на момент включения тера-

Таблица 2. Влияние антигипертензивных препаратов на липидный обмен [31]

Класс препаратов	ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Тиазидные диуретики	↑	↑	↔	↑
Петлевые диуретики	↑	↑	↔	↑
Индапамид	↔	↔	↑	↔
Спиринолактон	↔	↔	↔	↔
Неселективные БАБ	↔	↔↑	↓	↔
Селективные БАБ	↔	↔	↔	↔
БМКК	↔↓	↔↓	↔↑	↔
иАПФ	↔	↔	↔	↔
α ₁ -адреноблокаторы	↓	↓	↑	↑
Блокаторы АТ ₁ -рецепторов	↔	↔	↔	↔
Агонисты I ₁ -имидазолиновых рецепторов	↓	↓	↑	↓

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ДУПЛЕКОР

амлодипин + аторвастатин

Яркое слияние,

двойное влияние



5/10мг



5/20мг



10/10мг



10/20мг



ГЕДЕОН РИХТЕР

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

реклама

пии. Титрацию проводили на 6, 10 и 12-й нед. Помимо АГ и дислипидемии большинство пациентов имели и другие факторы кардиоваскулярного риска, при этом ко II или III группе риска относились 87 и 91% больных. В начале исследования GEMINI около половины всех пациентов получали лечение по поводу АГ и дислипидемии, 13% ранее не лечились, 71% принимали (и продолжали принимать) минимум 1 антигипертензивный препарат (за исключением антагонистов кальция). По окончании лечения более 55% участников исследований GEMINI и GEMINI-AALA достигли целевых значений как АГ, так и ХС ЛПНП. В исследовании GEMINI процент пациентов, достигших обоих целевых значений, был достоверно выше среди пациентов I и II групп риска по сравнению с больными III группы риска (77,2, 76,1 и 37,0% соответственно). Средняя дозировка амлодипина/аторвастатина, используемая на протяжении исследования, составила 7,1 мг / 26,2 мг, при этом лишь у 4% пациентов потребовалось назначение максимальной дозы 10 мг / 80 мг. Согласно анализу дополнительных конечных точек GEMINI и GEMINI-AALA, среднее снижение АД по окончании исследований по сравнению с начальными значениями составило -17,1/-9,5 мм рт. ст. и -20,2/-11,4 мм рт. ст., среднее изменение содержания ХС ЛПНП – -32,7 и -28,6%. В исследовании GEMINI-AALA процент пациентов, достигших целевых значений АД и ХС ЛПНП, был одинаковым во всех этнических группах. В ходе ряда дополнительных ретроспективных анализов данных обоих исследований оценивали эффективность амлодипина/аторвастатина в различных подгруппах пациентов. Один из таких анализов продемонстрировал, что общий десятилетний кардиоваскулярный риск по Фрамингемской шкале снизился на ≈50% во всех этнических группах [36–38, 42].

Программа **JEWEL** состояла из 2-х идентичных 16-недельных исследований (JEWEL I проводилось в Великобритании и Канаде, JEWEL II – в Европе), общее количество участников – 2219. 8 фиксированных дозировок амлодипина/аторвастатина назначали для достижения целевых значений АД и ХС ЛПНП, указанных в национальных клинических руководствах. В обоих исследованиях треть пациентов имели СД, метаболический синдром был у 47% (по критериям NCEP ATP III) и у 74% (согласно определению Международной диабетической федерации (IDF)). По окончании лечения процент пациентов, достигших целевых значений как АД, так и ХС ЛПНП, составил 62,9% в JEWEL I и 50,6% в JEWEL II. Обе цели лечения были достигнуты у 37% пациентов с СД и у 65,9% пациентов без СД (в целом для JEWEL I и II), однако пациенты с СД имели более жесткие целевые значения АД и липидов. Среди больных с метаболическим синдромом целевые значения как АД, так и ХС ЛПНП были достигнуты у 50,9%, если этот диагноз устанавливали по критериям NCEP ATP III, и у 53,9% при использовании определения IDF. Во всех группах комбинированная терапия фиксированной комбинацией значительно улучшала удовлетворенность лечением по сравнению с предшествующим приемом 2-х отдельных препаратов ($p < 0,0001$).

Исследование **CAPABLE** было спланировано с целью изучения эффективности фиксированной комбинации амлодипина/аторвастатина у афроамериканцев – этнической группы с самым высоким кардиоваскулярным риском. 8 дозировок амлодипина/аторвастатина, назначаемых 1 р./сут, титровали для улучшения контроля АД и ХС ЛПНП на протяжении 20-недельного периода. После проведенного лечения процент пациентов ($n=499$), достигших целевых значений АД и ХС ЛПНП, составил 48,3% по сравнению с начальным показателем 0,8% [39–42].

В рандомизированном двойном слепом с двойной плацебо-имитацией клиническом исследовании **TOGETHER** сравнивалась эффективность фиксированных комбинаций амлодипина/аторвастатина (5 мг / 10 мг и 5 мг / 20 мг) и монотерапии амлодипином (5 и 10 мг) у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, выполнявших рекомендации по изменению образа жизни. Длительность исследования составила 6 нед. Первичной конечной точкой считалась разница количества пациентов, у которых был достигнут целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) и ХС ЛПНП (< 100 мг/дл). К моменту завершения исследования целевые уровни исследуемых показателей в группах комбинированной терапии и монотерапии амлодипином были достигнуты в 67,8 и 9,6% случаев (отношение рисков 19,0; 95% доверительный интервал 9,1–39,6, $p < 0,001$) [43, 44].

Результаты опубликованных исследований позволяют заключить, что фиксированные комбинации амлодипина и аторвастатина являются эффективным средством снижения повышенного сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. Применение фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина ассоциируется с лучшей приверженностью к лечению [43, 45, 46].

Востребованность комбинированной гиполипидемической и антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и дислипидемией достаточно высока. На российском рынке известна эффективная фиксированная комбинация – **Дуплекор** (фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер»), объединяющая в себе 2 рационально сочетающихся, хорошо известных препарата: амлодипин и аторвастатин. Амлодипин – эффективный современный блокатор кальциевых каналов, который позволяет достичь целевого уровня АД у большинства пациентов с АГ, оказывает пролонгированный гипотензивный эффект без развития постуральной гипотензии благодаря постепенной дилатации периферических, а также коронарных сосудов на протяжении суток. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатин – «золотой стандарт» терапии и профилактики атеросклероза, который соединяет в себе высокую гиполипидемическую эффективность и широкий спектр плейотропных эффектов, в числе которых улучшение функции эндотелия сосудов, фибринолитических свойств крови, снижение уровня маркеров воспаления в плазме, уменьшение размера и кальцификации атеросклеротической бляшки. Соединяя в себе разностороннюю эффективность, хорошую переносимость, взаимоусиливающее ангиопротективное действие ам-

лодипина и аторвастатина, а также очевидную простоту использования, Дуплекор хорошо переносится, подходит для постоянного длительного приема и может быть рекомендован пациентам с АГ высокого риска, особенно пожилого возраста.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
2. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. С. 784.
3. Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Выбор комбинации ингибиторов АПФ и диуретиков в лечении артериальной гипертензии в новой редакции российских рекомендаций: фокус на лечение пожилых пациентов // Фарматека. 2011. № 8. С. 42–49.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению: Серия «Библиотека врача-специалиста». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.
5. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и соавт. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 1. С. 9–13.
6. ABC of Hypertension / edited by D. Gareth Beevers, Gregory H. Lip and Eoin O'Brien. 5th ed. Malden, Mass. // BMJ Books, 2007. P. 88.
7. Павлова О.С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией // Мед. новости. 2012. № 1. С. 62–68.
8. Stamler J., Wentworth D., Neaton D. Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension: Prospective data on the primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Am J Med. 1986. Vol. 80. P. 33–39.
9. ESH-ESC Guidelines Committee. 2013 guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
10. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
11. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость: новые данные доказательной медицины // Кардиология. 2001. № 4. С. 87–93.
12. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов. / В.Г. Кукес, В.П. Фисенко, А.К. Стародубцев и др. 2-е изд. с дополн. М.: ММА им. И.М. Сеченова, ЗАО «ИИА «Ремедиум», 2003. 88 с.
13. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии // Consilium medicum. 2006. № 8 (11). С. 113–117.
14. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченев И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. № 9 (1).
15. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // Circulation. 2006. Vol. 113. P. 1213–1225.
16. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. 2003. Vol. 21. P. 1011–1053.
17. Parving H.H., Tarnow L., Rossing P. Renal protection in diabetes: an emerging role for calcium antagonists // Cardiology. 1997. Vol. 88 (Suppl. 3). P. 56–62.
18. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика, 1996. С. 97–123, 59–272, 425–438.
19. Максимов М.Л., Стародубцев А.К., Светлый Л.И. Эффективность блокаторов медленных кальциевых каналов в лечении артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 14. № 2. С. 132–137.
20. Комиссаренко И.А., Михеева О.М. Принципы терапии артериальной гипертензии у пациентов старших возрастных групп // Consilium medicum. 2004. Т. 06. № 12.
21. Guidelines for the Management of arterial hypertension, task force of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology // J. Hypertens. 2007. Vol. 25. № 6. P. 1105–1187.
22. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.
23. Morgado M., Rolo S., Macedo A.F., Castelo-Branco M. // J. Cardiovasc. Dis. Res. 2011. Vol. 2 (1). P. 44–49.
24. Borghi C., Prandin G., Costa V., Bacchelli S., Degli D., Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia // J Cardiovasc Pharmacol. 2000. Vol. 35. P. 549–555.
25. Wolfrum S., Jensen K., Liao J.K. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. Vol. 23. P. 729–736.
26. Ide H., Fujiyama S., Anuma Y., Agishi Y. // Clin. Ther. 1990. Vol. 12. P. 410–420.
27. Shige H., Dart A., Nestel P. // Atherosclerosis. 2001. Vol. 155. P. 245–250.
28. Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Baguet J.P. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 39. P. 1020–1025.
29. Kannel W.B., Carter B.L. Initial drug therapy for hypertensive patients with Hyperlipidemia // Am Heart J. 1989. Vol. 118. P. 1012.
30. Chhatrivala A.K., Nicholls S.J., Wang T.H., Wolski K., Sipahi I., Crowe T. et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis // J Am CollCardiol. 2009. Vol. 53. P. 1110–1115.
31. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Ромашкин А.В., Заседателева Л.В. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 9. 32. Sever P., Dahlof B., Poluiter N. et al. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT: LLA) // Lancet. 2003. Vol. 361. P. 1149–1158.
33. Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. et al. AVALON Investigators Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2006. Vol. 8 (8). P. 571–581.
34. Preston R.A., Harvey P., Herfert O. et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial // J. Clin. Pharmacol. 2007. Vol. 47 (12). P. 1555–1569.
35. Щербак И.Б. Фиксированная комбинация S(-)-амлодипин/аторвастатин в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией // Украинский медицинский журнал. 2012. № 3 (89).
36. Blank R., LaSalle J., Reeves R. et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study) // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2005. Vol. 7 (5). P. 264–273.
37. Erdine S., Ro Y.M., Tse H.F. et al. Gemini-AALA Investigators Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study) // J. Hum. Hypertens. 2009. Vol. 23 (3). P. 196–210.
38. Ferdinand K.C., Flack J.M., Saunders E. et al. Amlodipine/atorvastatin single-pill therapy for blood pressure and lipid goals in African Americans: influence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2009. Vol. 11 (10). P. 585–593.
39. Hobbs Richard F.D., Gensini G., Mancini John G.B. et al. JEWEL Study Group International open-label studies to assess the efficacy and safety of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2009. Vol. 16 (4). P. 472–480.
40. Neutel J.M., Bestermann W.H., Dyess E.M. et al. The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2009. Vol. 11 (1). P. 22–30.
41. Patel B.V., Leslie R.S., Thiebaud P. et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen // Vasc. Health Risk Manag. 2008. Vol. 4 (3). P. 673–681.
42. McKeage K., Siddiqui M.A. Фиксированная комбинация амлодипина/аторвастатина: обзор эффективности в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и в лечении артериальной гипертензии и дислипидемии // American Journal of Cardiovascular Drugs. 2008. Vol. 81. P. 51–67.
43. Добровольский А.В. Фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина в терапии пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний: достижения и перспективы // PMJ. 2013. № 9.
44. Grimm R., Malik M., Yunis C. et al. TOGETHER Investigators. Simultaneous treatment to attain blood pressure and lipid goals and reduced CV risk burden using amlodipine/atorvastatin single-pill therapy in treated hypertensive participants in a randomized controlled trial // Vasc Health Risk Manag. 2010 May 6. Vol. 6. P. 261–271.
45. Simons L.A., Ortiz M., Calcino G. Persistence with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience, 2006–2010 // Med J Aust. 2011 Aug 1. Vol. 195 (3). P. 134–137.
46. Chapman R.H., Yeaw J., Roberts C.S. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees // BMC Cardiovasc Disord. 2010 Jun 17. Vol. 10. P. 29.

Место и значение метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца (Предизин – доказательная база)

Профессор Л.Н. Елисеева, к.м.н. С.П. Оранский, к.м.н. М.И. Бочарникова

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Основной причиной смерти в современном обществе считают сердечно-сосудистые заболевания, ведущая роль среди которых отводится ишемической болезни сердца (ИБС) [1–3]. Смертность от ИБС в России превышает таковую в развитых странах в 3–9 раз [4, 5], что объясняет особое внимание ученых к проблемам диагностики, профилактики и лечения данного заболевания. В настоящее время на уровне рекомендаций национальных медицинских обществ во всем мире разработаны и внедрены на разных уровнях системы здравоохранения современные методы диагностики всех форм ИБС, имеется обширная доказательная база эффективности предлагаемых методов ее лечения [6, 7]. Все более доступным в нашей стране, наряду с медикаментозной терапией, становится использование таких хирургических методов коррекции коронарного кровотока, как аортокоронарное и маммарно-коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с применением голометаллических стентов, стентов со специальным лекарственным покрытием, с биоразрывимым полимером и даже полностью растворимых стентов. Среди медикаментозных воздействий большую эффективность доказали β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), пролонгированные антагонисты кальция (АК), при обязательном применении антиагрегантов и/или антикоагулянтов и дополнительном использовании нитратов [8–10].

Внедрение указанных выше стандартов лечения ИБС положительно сказалось на ситуации в России. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, за период 2002–2011 гг. отмечено снижение показателей смертности от болезней системы кровообращения как среди мужчин, так и среди женщин во всех субъектах РФ [11–13].

Между тем даже такие высокотехнологичные методы лечения ИБС, как хирургическое вмешательство, значительно улучшая качество жизни, не продлевают ее и не освобождают от приема медикаментов.

Впечатляющими оказались результаты 5-летнего наблюдения 2287 больных со стабильной стенокардией напряжения на фоне выраженного стеноза коронарных артерий (исследование **COURAGE** – Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), показавшего снижение частоты приступов стенокардии в раннем периоде после ЧКВ и отсутствие существенного отличия от пациентов только с медикаментозным лечением через 5 лет. Показано также, что ЧКВ существенно не влияет на

риск возникновения опасных для жизни коронарных катастроф и смертности у большинства пациентов, за исключением больных в раннем постинфарктном периоде (субанализ исследования DANAMI – DANish Acute Myocardial Infarction study) [14, 15]. Поэтому в настоящее время реваскуляризация и медикаментозная терапия рассматриваются не как конкурирующие технологии, а как взаимодополняющие методы лечения.

Арсенал антиангинальных препаратов гемодинамического действия расширился, но все равно остается ограниченным. К фармакологическим агентам, улучшающим метаболизм миокарда в момент ишемии и в пост-ишемический период посредством воздействия на гемодинамику, относятся β -адреноблокаторы, иАПФ, АК, нитраты [16–20]. Неоспоримая польза доказана в отношении длительного применения статинов, независимо от уровня холестерина крови, возраста пациентов, тяжести ишемии [21–25].

Закономерно возникает вопрос о возможности дополнительных универсальных воздействий с целью улучшения выживаемости тканей в условиях гипоксии. Определенной предпосылкой к развитию этого нового пути цитомиокардиальной протекции стало изучение механизмов адаптации к гипоксии. Раньше клиницисты рассматривали 2 основных следствия ишемии миокарда: при длительной тяжелой ишемии миокарда – необратимое повреждение с клиническим проявлением в виде инфаркта миокарда (ИМ); при кратковременном периоде ишемии – быстрое и полное восстановление функции миокарда, т. е. обратимое ишемическое повреждение с клиническим проявлением в виде приступов стенокардии. В середине 1970-х гг. экспериментально были описаны еще 2 исхода ишемии миокарда, имеющие прямое отношение к клинике ИБС: при тяжелой острой ишемии миокарда – пролонгированная дисфункция миокарда с последующим возвратом нормальной сократительной функции («оглушение миокарда» (*myocardial stunning*)); при хронической ишемии миокарда – стойкое снижение функции левого желудочка («гибернация миокарда» (*myocardial hibernation*)) [26–29]. В настоящее время рассматривается также особое кардиопротективное состояние миокарда в отношении развития эпизодов ишемии у больных ИБС – прекондиционирование (*ischemic preconditioning*) [30–35].

Все эти данные позволяют сегодня говорить о том, что, несмотря на наличие выраженного атеросклероти-

ческого поражения коронарных артерий и уменьшенной перфузии, тяжесть и последствия ишемии миокарда в значительной мере определяются не столько гемодинамическими изменениями, сколько развивающимися при этом тканевыми повреждениями. Поэтому в клинической практике наряду с препаратами, воздействующими на гемодинамические параметры, все большее внимание уделяется средствам, влияющим на клеточный метаболизм ишемизированного миокарда [36, 37].

Энергетический гомеостаз кардиомиоцитов в условиях нормальной оксигенации обеспечивается благодаря утилизации свободных жирных кислот (СЖК) – до 67%, глюкозы (17,9%) и молочной кислоты (16,5%). В процессе метаболизма они преобразуются в ацетил-СоА и подвергаются окислению в митохондриях с образованием CO_2 и H_2O . Образовавшаяся энергия депонируется в макроэргических связях аденозинтрифосфата (АТФ) и расходуется в процессе сокращения кардиомиоцитов. Полное обновление внутриклеточных запасов АТФ происходит каждые 10–15 с. При нагрузке энергетические потребности кардиомиоцитов удовлетворяются за счет возрастания утилизации жиров и лактата через ФАД-зависимый (ФАД – флавинадениндинуклеотид) участок цикла Кребса. Развитие ишемии резко меняет метаболизм кардиомиоцитов. Снижение их оксигенации вызывает угнетение аэробного синтеза АТФ. Компенсаторная активация быстрого метаболического кластера митохондрий сдерживается нарастающим торможением активности фермента сукцинатдегидрогеназы продуктом утилизации янтарной кислоты – оксалоацетатом. Падение запасов АТФ восполняется усилением захвата глюкозы и быстрым истощением запасов гликогена. На последующих этапах синтез АТФ происходит благодаря активации гликолиза. В результате накапливается лактат, разобщается окислительное фосфорилирование, развиваются лактоацидоз и перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} . Лактоацидоз активирует фосфолипазу A_2 , обуславливающую повреждение мембранных структур и инициирование процессов перекисного окисления липидов, т. е. формируется гипоксический тип метаболизма [38, 39].

Экспериментальные и клинические исследования последних лет показали, что фармакологические агенты, оказывающие прямое благотворное влияние на метаболизм миокарда, являются эффективными для лечения ИБС [40–46]. История активного создания метаболических препаратов и использования их при лечении ИБС началась еще в 1960-е гг. Одним из первых лекарственных средств, которые были использованы с целью улучшения метаболизма миокарда, была глюкозо-инсулино-калиевая (ГИК) смесь. Ее применение приводило к увеличению потребления глюкозы, синтеза гликогена и уменьшало высвобождение адипозитами СЖК. В 1962 г. Содди-Полларис в небольшом нерандомизированном исследовании показал снижение смертности больных с острыми формами ИБС при введении в комплексную терапию ГИК-смеси. Позднее эти данные были подтверждены в других проспективных рандомизированных исследованиях – ECLA и DIGAMI [47, 48]. Однако не были определены оптимальные дозы для каждого конкретного случая, а инъекционное введение ограничило широкое применение этого комплекса.

В настоящее время имеется целый ряд препаратов с противоишемическими свойствами. Среди них частичный ингибитор окисления жирных кислот ранолозин, стимулирующий метаболизм глюкозы в миокарде, показал высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии (исследование MARISA) и в комбинации с β -адреноблокатором (CARISA) [49–52]. Определенный интерес много лет вызывают препараты на основе коэнзима Q10 [53–55], мельдоний [56], тиотриазолин [57], этилметилгидроксипиридина сукцинат [58] и другие средства.

Вместе с тем наиболее перспективным представляется использование **триметазидина**. Триметазидин был разработан во Франции в конце 1970-х гг. для лечения пациентов с головокружением, к середине 1980-х гг. были накоплены данные о том, что он может снижать частоту и выраженность приступов стенокардии, и с конца 1980-х гг. препарат использовали во Франции как при вестибулярных расстройствах, так и в кардиологии.

Основной антиишемический эффект триметазидина связывают с частичным ингибированием фермента длинноцепочечной 3-кетоацил-СоА-тиолазы, необходимого для окисления СЖК, что приводит к частичному переключению окисления жирных кислот на окисление глюкозы и является менее кислородозатратным путем [59]. Таким образом, триметазидин активизирует более эффективные пути получения энергии – гликолиз (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительное декарбоксилирование (аэробное окисление в цикле Кребса) [60]. Следствием указанного действия триметазидина является ограничение расхода источников энергии (гликогена) в сердечной мышце [61, 62], накопления свободных радикалов и недоокисленных продуктов метаболизма [63, 64].

Показано, что применение триметазидина уменьшает внутриклеточный ацидоз, снижает содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах [65, 66]. Выявленная активация процессов свободного радикального окисления (СРО) и следующая за ним реакция тканей и систем организма получили название оксидативного стресса [67, 68]. Особенно значим этот момент у пациентов пожилого возраста, у которых один из ключевых патогенетических механизмов прогрессирования ИБС и развития ее осложнений связан именно с активацией СРО.

Антиишемический эффект триметазидина подтвержден в исследованиях J. Passeron et al. [69], показавших достоверное уменьшение частоты развития приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине на фоне терапии триметазидином у больных стабильной стенокардией даже при коротком – 2-недельном приеме. Аналогичные данные получены и в других исследованиях [70].

Интересно, что в исследовании TEMS (Trimetazidine European Multicenter Trial) было установлено, что триметазидин и пропранолол в одинаковой степени уменьшают количество приступов стенокардии за 1 нед. лечения, увеличивают продолжительность нагрузочной пробы и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм [71].

Триметазидин высокоэффективен и в составе комбинированной фармакотерапии. Так, S. Levy (1995) было установлено, что у пациентов, принимавших дилтиазем и

триметазидин на протяжении 6 мес., толерантность к физической нагрузке уже через 1 мес. была значимо выше при комбинированной терапии, чем у получавших дилтиазем и плацебо [72]. В работе S.C. Manchanda et al. (1997) доказано, что дополнительное применение триметазида положительно влияет как на толерантность к физической нагрузке, так и на снижение частоты ангинозных приступов у больных стабильной стенокардией, принимавших дилтиазем [73]. Результаты, полученные в многоцентровом исследовании **TRIMPOL I** [74], показали, что терапия триметазидином и стандартными антиангинальными препаратами (нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) продолжительностью 4 нед. значительно увеличивает общую продолжительность нагрузочного теста (тредмил), общую выполненную работу, а также время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и ангинозной боли. Кроме того, на фоне приема триметазида существенно уменьшается потребность в нитроглицерине. В российских исследованиях **ТАСТ** (Trimetazidin in patients with Angina in Combination Therapy) и **ТРИУМФ** также подтверждены эффективность и безопасность использования триметазида в сочетании с препаратами гемодинамического действия [75, 76]. Считается, что при недостаточной эффективности терапии препаратом с гемодинамическим механизмом действия триметазидин может рассматриваться в качестве препарата выбора для комбинированной терапии с целью потенцирования антиангинального эффекта [77].

Эффективен триметазидин и при ИМ. В обширном (19 725 пациентов) многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании **EMIP-FR** (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) [78] сопоставлен эффект лечения триметазидином и плацебо у больных острым ИМ, получавших и не получавших тромболитическую терапию. Установлено, что прием триметазида сопровождается достоверным снижением числа дискинетических сегментов в зоне инфаркта, уменьшает высвобождение миокардиальных ферментов – креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы [79].

P. Di Pasquale et al. [80] проведено исследование, в котором больным (n=81) острым ИМ передней локализации, госпитализированным в течение первых 4 ч после появления симптомов, был назначен триметазидин внутрь в дозе 40 мг за 15 мин до тромболизиса и затем в дозе 20 мг каждые 8 ч (n=40); больные группы сравнения триметазидин не получали (n=41). Установлено, что на фоне приема триметазида по сравнению с плацебо достоверно уменьшались пиковая концентрация КФК и время ее нормализации, конечный систолический объем левого желудочка, а также частота возникновения реперфузионных аритмий.

Выявлено, что триметазидин увеличивает коронарный резерв, хотя его антиангинальный эффект не связан с влиянием на частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда или вазодилатацией, а устранение или уменьшение выраженности ишемии происходит вне зависимости от причины, обусловившей проблему.

Эффективность триметазида была подтверждена в различных рандомизированных плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях. В 2011 г. опубликованы

результаты метаанализа, включившего более 200 исследований с наблюдением почти 20 тыс. пациентов, показавшие, что нет существенных различий в выраженности антиангинального эффекта триметазида и других антиангинальных препаратов, включая нитраты, АК и относительно новые препараты, такие как ранолазин и никорандил; выраженность положительного эффекта триметазида возрастает по мере увеличения продолжительности лечения. Есть также сведения о более редком возникновении жизнеопасных аритмий после восстановления коронарного кровотока у больных, получавших триметазидин [85]. Благодаря полученным результатам применение триметазида было одобрено российскими и зарубежными кардиологическими обществами для лечения стабильной стенокардии [81–84].

Можно отметить также «плейотропные» эффекты триметазида, в частности влияние на состояние клеточных мембран. Триметазидин увеличивает обмен фосфолипидов и их включение в мембрану, обеспечивая защиту клеточных мембран от повреждений [86–88], снижает пассивную проницаемость мембран [89], регулирует процессы апоптоза кардиомиоцитов [90, 91].

Таким образом, цитопротективный эффект триметазида заключается в увеличении образования АТФ, уменьшении дефицита кислорода и защите клеток миокарда от отрицательных последствий ишемии [92]. Триметазидин тормозит поступление кальция, блокирует индуцированную тромбином адгезию, снижает текучесть мембран, уменьшает активность аденилатциклазы тромбоцитов [93, 94] и, как следствие, препятствует тромбообразованию в артериях сердца [95]. Использование триметазида при ишемии уменьшает активность нейтрофилов в миокарде, выраженность воспалительной реакции и, соответственно, степень дополнительного свободнорадикального повреждения сердечной мышцы [96–98]. Интересно, что все основные гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое АД, конечное диастолическое давление в левом желудочке, давление в легочной артерии, общее периферическое сосудистое сопротивление) на фоне лечения триметазидином существенно не изменяются [99]. Показаны положительные эффекты использования триметазида и в фармакотерапии выраженной сердечной недостаточности [100], а также до и после аортокоронарного шунтирования [101, 102].

Одним из наиболее известных аналогов триметазида является препарат **Предизин** («Гедеон Рихтер»). После приема внутрь Предизин быстро и практически полностью абсорбируется в ЖКТ, биодоступность его составляет порядка 90%. Максимальная концентрация в плазме крови поддерживается приблизительно в течение 5 ч, а через 24 ч концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 ч. При этом прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства Предизина. Равновесное состояние достигается через 60 ч. Связывание с белками плазмы крови – около 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры. Предизин выводится из организма в основном почками (около 60% – в неизмененном виде). Период полувыведения у здоровых добровольцев составляет около

7 ч, у пациентов старше 65 лет – около 12 ч. Почечный клиренс Предизина прямо коррелирует с клиренсом креатинина. Показана дополнительная эффективность применения Предизина в дозе 35 мг 2 р./сут в течение 4–6 мес. у пациентов с ИБС без АГ, которым невозможно назначить полную дозу антиангинальных препаратов гемодинамического действия [105]. Установлена эффективность Предизина у больных ИБС с признаками хронической сердечной недостаточности: через 5 нед. терапии увеличивалась фракция выброса, улучшались морфометрические показатели левого желудочка, качество жизни, согласно критериям Миннесотского опросника [106].

Предизин может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии для усиления эффективности β-адреноблокаторов, АК и нитратов у больных:

- с впервые выявленной стенокардией напряжения;
- с дисфункцией левого желудочка;
- с хронической сердечной недостаточностью;
- при СД;
- у лиц с выраженными побочными эффектами на фоне лечения антиангинальными препаратами гемодинамического действия.

Продемонстрирована антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина (Предизин) у больных ИБС как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами в кардиологической и терапевтической практике [107].

Продемонстрирована антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина (Предизин) у больных ИБС как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами в кардиологической и терапевтической практике [107].

В настоящее время установлено, что триметазидин весьма эффективен в тех случаях, когда ИБС сочетается с другими патологическими состояниями (у больных сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), терминальной хронической почечной недостаточностью) [108]. Вместе с тем практически неизученной остается эффективность триметазидина у больных ИБС на фоне ревматических заболеваний. Актуальность данной проблемы обусловлена доказанной на современном этапе связью между ревматическими заболеваниями и сердечно-сосудистой патологией. Показано, что воспалительный процесс, формирующийся в рамках системных аутоиммунных заболеваний, вызывает повреждение сосудистого русла с дисфункцией эндотелия и служит основой для развития атеросклероза [109–112]. Установлено, что в целом смертность при ревматоидном артрите (РА) выше, чем в популяции, на 70% и приближается к ее уровню при трехсосудистом поражении коронарных артерий, СД, лимфопролиферативных опухолях [113, 114], причем основной причиной преждевременной летальности у больных РА является поражение сердечно-сосудистой системы [115].

Особенностью РА является значимо большая частота его развития у женщин, у больных РА с высокой частотой встречаются бессимптомный ИМ и внезапная смерть. В то же время стенокардию напряжения выявляют существенно реже, чем у лиц, не страдающих РА [116, 117], поэтому изучение особенностей терапии ИБС при РА привлекает особое внимание.

Мы проанализировали частоту встречаемости ИБС в ряду других коморбидных состояний у 780 больных РА (табл. 1). Из таблицы 1 видно, что различные формы ИБС диагностированы у 15% пациентов. Обращает на себя вни-

мание высокая частота АГ (39,7%), анемии (33,9%) и клинически значимых признаков хронической сердечной недостаточности (19,5%) – это состояния, которые увеличивают риск ишемических повреждений в миокарде. Средний индекс SCORE в исследуемой когорте больных составил 5,2±2,9 (средний риск). У 18% пациентов из общей когорты регистрировался высокий 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений – значения индекса SCORE превышали 7. Корреляционный анализ продемонстрировал положительные взаимозависимости между индексом SCORE и традиционными для эссенциальной сердечно-сосудистой патологии факторами риска, в частности, возрастом пациентов ($r=0,5$; $p=0,04$), частотой курения ($r=0,17$; $p=0,01$). Чрезвычайно важно, что, согласно полученным нами результатам, были определены положительные корреляции между индексом SCORE и сывороточной концентрацией маркеров воспаления РА (антитела к циклическому цитру-

Таблица 1. Характеристика основных коморбидных состояний у пациентов с РА (n=780)

Нозология	Число пациентов (n=780)	Частота встречаемости (%)
Артериальная гипертензия	310	39,7
Анемия	265	33,9
Хроническая болезнь почек	252	32,3
Ожирение	210	27
Хроническая сердечная недостаточность	152	19,5
ИБС (все формы)	117	15
Гиперлипидемия	110	14,1
Шум в ушах (субъективно)	89	11,4
Гипотрофия	85	10,9
Нарушение толерантности к углеводам	79	10,1
Хронический гломерулонефрит	78	10
Головокружение (субъективно)	76	9,7
Другие коморбидные нозологии	62	7,9
Остеопороз	59	7,6
Вторичный амилоидоз	42	5,4
Сахарный диабет	32	4,1
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	31	4
Хронический вирусный гепатит вне обострения	31	4
ИМ в анамнезе	30	3,8
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	28	3,6
Миокардит	22	2,8
Гипотиреоз	20	2,6
Герпесвирусная инфекция	18	2,3
НПВП-гастропатия	17	2,2
Другие инфекции, в т. ч. туберкулез	12	1,5
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	10	1,3
Васкулит	8	1
Интерстициальный легочный фиброз	2	0,4

линовому пептиду (АЦЦП), С-реактивный белок, DAS-28), причем наиболее тесная взаимосвязь регистрировалась с показателем АЦЦП ($r=0,62$; $p=0,04$). Клинические проявления ИБС развивались в различные сроки после дебюта РА (в среднем $6,5 \pm 4,2$ года). Полученные данные, по нашему мнению, подтверждают важность и необходимость активного медикаментозного воздействия как на РА (не только с целью улучшения суставного и функционального статуса, но и вероятного улучшения прогноза сердечно-сосудистого риска), так и на течение кардиальной патологии [118].

В указанном аспекте можно констатировать, что в современных исследованиях мало внимания уделяется изучению эффективности метаболической терапии у больных ИБС на фоне РА. В связи с этим мы изучали эффективность триметазидина (**Предизин**, компания «Гедеон Рихтер») у 26 больных ИБС на фоне стабильного течения РА с базисной терапией метотрексатом (средняя доза 12,5 мг/нед.), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в режиме «по требованию»), иАПФ (эналаприл в дозе 10,8 мг/сут), β -блокатором (бисопролол 7,5 мг/сут). Базисные противоревматические и кардиотропные средства были подобраны в предшествующей терапии, длившейся более 4 мес., и не менялись в период нашего наблюдения. Анализировали клинические, лабораторные изменения, динамику ЭКГ, состояние эндотелия по изучению системы микроциркуляции (на аппарате ЛАКК-01) и иммунологических маркеров функции эндотелия (трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) методом иммуноферментного анализа (Stat Fax 2100). Группа сравнения ($n=24$) была аналогичной, но без использования Предизина.

Предизин («Гедеон Рихтер», Венгрия) выбран в качестве метаболического препарата триметазидина. Биоэквивалентность Предизина оригинальному препарату показана в нескольких исследованиях [103, 104]. Препарат Предизин имеет следующие показания к применению с учетом МКБ-10: Н81. Нарушения вестибулярной функции;

Н91.9. Потеря слуха неуточненная; Н93.1. Шум в ушах (субъективный); I20. Стенокардия (грудная жаба); I25.9. Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная; R42. Головокружение и нарушение устойчивости.

Результаты наших исследований (табл. 2) позволяют отметить, что на фоне дополнительного назначения Предизина в дозе 35 мг 2 р./сут отмечается улучшение самочувствия больных со снижением частоты встречаемости и выраженности таких клинических симптомов, как неприятные ощущения (боли и их эквиваленты) в области сердца, головокружение, шум в ушах. Включение Предизина в комплексную терапию в большей степени улучшает систолическую и диастолическую функцию сердца. Вместе с тем более выраженные изменения касались положительных сдвигов на уровне микрососудистого русла. Отмечено достоверно значимое снижение активности как инструментальных, так и гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции. Мы полагаем, что этот эффект при более длительной терапии может замедлить скорость формирования атеросклеротических изменений у больных РА, уже имеющих клинические признаки ИБС [119].

Хочется отметить, что в реальной клинической практике имеется большое число пациентов с различными формами ИБС, развивающимися не изолированно, а как сопутствующее или фоновое заболевание при многих, в т. ч. и ревматологических заболеваниях. Представленные данные клинико-экспериментальных работ и результаты наших исследований позволяют рекомендовать включение триметазидина (Предизин) в комплексную терапию подобных коморбидных состояний.

Литература

1. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению // Кардиология. 2009. № 2. С. 62–72.
2. Заболеваемость населения России в 2007 году. Статистические материалы. М., 2008.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 2. Влияние Предизина на основные исследуемые параметры у больных ИБС на фоне РА

Показатели	Группа сравнения (n=24)		Терапия с Предизином (n=26)	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
Средний возраст (лет)	62,3±2,6		61,5±3,2	
Общий холестерин в крови, ммоль/л	4,6±1,8	4,6±2,1	4,7±1,6	4,6±2,0
Боль по ВАШ, см	6,4±1,3	5,2±1,1	6,2±2,1	4,8±1,4*
Болевые ощущения в сердце, п/%	18/75%	16/66,7%	19/73,1%	9/31,0%*
Качество жизни (Миннесотский опросник), баллы	68,2±6,0	54,7±5,2 ($p<0,05$)	69,3±6,0	44,9±4,9 ($p<0,01$)
Головокружение (субъективно), п/%	18/75%	16/66,7%	18/69,2%	12/46,2%*
Шум в ушах (субъективно), п/%	16/66,7%	15/62,5%	17/65,4%	10/38,5%*
Фракция выброса, %	48,0±6,5	49,3±4,6 (+2,7%)	44,6±2,5	51,3±3,3* (+15%)
ИММЛЖ, г/м ²	141,2±38,6	140,6±36,5	139,8±39,8	132,6±35,5
Отношение Е/А	0,75±0,4	0,89±0,5 (+18,7%)	0,76±0,3	0,92±0,4 (+21,1%)
TGF- $\beta 1$, пг/мл	298,1±43,2	253,2±38,6 (-15,1%)	286,7±40,4	199,3±32,1* (-30,5%)
VEGF, пг/мл	217,4±86,2	196,3±52,1 (-9,7%)	215,8±63,4	152,3±98,4* (-29,4%)
ПАЭ	58,9±10,1	36,2±9,2* (-38,5%)	65,2±6,3	32,4±3,1* (-50,3%)

Примечания: * – обозначена статистическая значимость различий ($p<0,05$) между группой пациентов, леченных с Предизином, и группой сравнения (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони). ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ПАЭ – показатель активности эндотелия по данным исследования кожного капиллярного кровотока (микроциркуляции)



IV МОСКОВСКИЙ ФОРУМ
**«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
И КОСМЕТОЛОГИЯ:
СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ»**
ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе IV Московского Форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», который состоится 15 – 17 октября 2014 года, в Здании Правительства Москвы. Данный Форум утвержден как официальное мероприятие Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение города Москвы и Московского региона».

Форум проводится под патронатом:

- Правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы
- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии
- Национального альянса дерматологов и косметологов
- Кафедры кожных болезней и косметологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Организатор:

- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Цель Форума:

Информирование специалистов дерматовенерологической службы о новых и эффективных методах диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем, внедрении современных медицинских технологий в клиническую и лабораторную практику.

Основные направления:

1. Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве.
2. Фундаментальные исследования в дерматовенерологии.
3. Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи.
4. Аллергология и иммунология.
5. Инновационные технологии в диагностике и лечении инфекций, передаваемых половым путем.
6. Клиническая и лабораторная микология.
7. Детская дерматология.
8. Трихология: новое в диагностике, терапии и реабилитации.
9. Доброкачественные и злокачественные новообразования кожи: роль дерматолога и онколога.
10. Эстетическая медицина: интеграция передовых технологий.
11. Фото- и лазерные технологии: перспективы развития.
12. Anti-age медицина. Инновационные методы реабилитации.

Докладчики и аудитория:

В работе Форума примут участие руководители и главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, представители Министерства здравоохранения Российской Федерации, главные врачи системы дерматовенерологической службы города Москвы и Московской области, ведущие ученые, врачи-дерматовенерологи и косметологи муниципальных и частных лечебных учреждений.

Выставочная экспозиция:

В рамках Форума организуется тематическая выставочная экспозиция крупнейших отечественных и зарубежных производителей и дистрибьюторов фармацевтических препаратов и косметических средств, медицинской диагностической и лечебной аппаратуры.

Время проведения:

15-17 октября 2014 г. с 9.00 до 18.00

Место проведения:

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9).

Приглашаем Вас принять участие в работе Форума и выставки.

**Информационно-выставочное агентство
«ИнфоМедФарм Диалог»**

127055, Москва, ул. Суцневская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27
E-mail: info@imfd.ru; www.imfd.ru



Магния оротат в практике терапевта и кардиолога

д.м.н. И.А. Мочкин, д.м.н. М.Л. Максимов

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Магний, как и другие макроэлементы, встречается во всех тканях. Являясь внутриклеточным ионом, магний занимает четвертое место по содержанию в организме человека, принимает участие в терморегуляции, процессах углеводного, липидного, белкового и фосфорного обменов, контролирует процессы деления и очищения клеток. Участвуя в обменных процессах, магний, тесно взаимодействуя с калием, натрием, кальцием, является активатором для множества ферментов, стимулирует образование белков, служит одним из важнейших компонентов в регуляции большинства физиологических процессов. Его поступление, наряду со многими другими минеральными веществами и витаминами, необходимо для нормальной жизнедеятельности. В организме взрослого человека содержится примерно 20–30 г магния: приблизительно 60% в костях, около 20% – в мышцах и менее 1% – в плазме крови и эритроцитах. Значительное количество магния встречается в нервных клетках, миокарде, почках. Суточная потребность в данном микроэлементе колеблется от 250 до 450 мг, иногда до 600 мг, в зависимости от пола, возраста и других факторов. Потребность в магнии существенно возрастает при физических нагрузках, стрессе, в условиях жаркого климата, при частом посещении бани, в период роста, беременности и лактации, при несбалансированных ограничительных диетах, заболеваниях ЖКТ, продолжительной диарее, полиурии, злоупотреблении алкоголем и синдроме хронической усталости. В этих ситуациях потребность повышается в среднем на 150 мг/сут [1–3].

Магний поступает в организм с пищей. Основными источниками его поступления в организм являются бобовые и злаковые, шпинат, салаты (в т. ч. руккола), брокколи, ревень. Много магния в тыквенных семечках и кунжуте. Особенно богаты магнием миндальные, кедровые орехи и арахис, какао и шоколад, но существенное увеличение потребления данных продуктов может привести к прибавке в весе в связи с их высокой калорийностью. Кроме этого, необходимо помнить, что усваивается не более 30–40% магния, поступающего с пищей. При этом для его хорошей усвояемости также требуется поступление в организм в достаточном количестве кофакторов: молочной, аспарагиновой, оротовой кислот и витамина В₆. В развитии алиментарного дефицита магния важную роль играют такие факторы, как его низкое содержание в пище, воде, а также избыточное потребление кальция, натрия, белка или жира с пищей, что существенно снижает поступление магния в организм из-за образования его невсасываемых комплексов. Частота гипомагниемии

достаточна высокая и составляет от 10 до 40%. Для обозначения нарушений обмена магния используют 2 термина: «магниевый дефицит», под ним понимают снижение общего содержания магния в организме, и «гипомагниемия» – подразумевается снижение концентрации магния в сыворотке (в норме 0,8–1,2 ммоль/л). Умеренной недостаточности магния в организме соответствует его уровень в сыворотке крови 0,5–0,7 ммоль/л, выраженной (угрожающей жизни) – ниже 0,5 ммоль/л. Выделяют первичный (генетически обусловленный) и вторичный (алиментарный, физиологический и т. д.) дефицит магния. Причинами дефицита магния могут быть различные эндокринные нарушения (гиперкальциемия, гиперальдостеронизм и др.), диабет, состояние хронического стресса, алкоголизм, а также медикаментозное лечение, в т. ч. длительный прием диуретиков. Экскреция магния значительно возрастает при повышении уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов. Также существенные потери магния могут иметь место при усиленном потоотделении [1, 4–6]. Основные проявления недостатка магния в организме представлены в таблице 1.

Нормальный уровень магния в организме человека признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. При изучении внутриклеточной молекулярной биокинетики установлено наличие не менее 290 генов и белковых соединений в последовательности генома человека, которые способны связывать Mg²⁺ как кофактор множества ферментов, участвующих в более чем 300 внутриклеточных биохимических реакциях. Ионы магния стабилизируют молекулы субстрата – нейтрализуют отрицательный заряд субстрата, активного центра фермента, способствуют поддержанию третичной и четвертичной структур белковой молекулы фермента, облегчают присоединение субстрата к ферменту и тем самым облегчают протекание химической реакции, комплекс «магний – аденозинтрифосфат (АТФ)», стабилизируя молекулу АТФ, способствует ее присоединению и «правильной» ориентации в активном центре фермента, ослабляя фосфоэфирную связь и облегчая перенос фосфата на глюкозу. В ряде случаев ион магния может помогать присоединению кофермента, способствуя активации металлоэнзимов. Магний способствует устойчивости структуры клетки в процессе роста, принимает участие в процессе регенерации клеток организма. Mg²⁺ – естественный физиологический антагонист Ca²⁺, что обуславливает наличие у него миотропного, спазмолитического и дезагрегационного эффектов, способствует фиксации K⁺ в

клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца. Магний оказывает влияние на функциональное состояние практически всех органов и систем (табл. 2) [4, 7–9].

Установлена важная роль магния в развитии эндотелиальной дисфункции. Было показано, что назначение препаратов магния способно через 6 мес. существенно улучшить (почти в 3,5 раза больше по сравнению с плацебо) эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии. При этом также была выявлена прямая линейная корреляция – зависимость между степенью эндотелийзависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного

магния. Одним из возможных механизмов, объясняющих благоприятное влияние магния на эндотелиальную функцию, может быть его антиатерогенный потенциал [4, 10].

В настоящее время препараты магния широко применяются в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Экспериментальные данные указывают на важную роль ионов магния в регуляции сосудистого тонуса и АД. Магний оказывает гипотензивный эффект за счет отрицательного хроно- и инотропного действия, снижения тонуса сосудов, угнетения передачи в вегетативных ганглиях, угнетения вазомоторного центра. Установлена обратная зависимость между уровнем альдостерона и ренина плазмы, свидетельствующая о том, что низкий

Таблица 1. Симптомы и проявления дефицита магния [4, 11–13]

Системы и органы	Симптоматика
Нервно-психическая	Ухудшение когнитивных функций, снижение работоспособности, повышение тревожности, раздражительности, вегетативный дисбаланс, склонность к депрессии, инсомнические расстройства, головокружение, головные боли
Мышечная	Судороги, спазмы
Сердечно-сосудистая	Кардиалгии, сердцебиение, аритмии, колебания АД, удлинение интервала QT, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, пролапс митрального клапана
Бронхолегочная	Бронхоспазм и ларингоспазм
Гастроэнтерологическая	Запоры или диарея, пилороспазм, тошнота, рвота, абдоминальные боли, желчнокаменная болезнь
Неврологическая	Парестезии, спазмы гладких мышц
Репродуктивная	Негативно сказывается на течении беременности, провоцируя преждевременные роды и повышая сократимость матки
Почки	Тенденция к камнеобразованию
Эндокринная	Гиперальдостеронизм, метаболический синдром, сахарный диабет
Соединительная ткань	Проблема обмена коллагена, старение кожи

Таблица 2. Основные функции и клинические эффекты магния [9]

Системы	Функции и клинические эффекты магния
Сердечно-сосудистая	– Контролирует нормальное функционирование кардиомиоцитов, обеспечивает цикл систола – диастола. – Гипотензивный эффект за счет депрессии центральных механизмов регуляции АД, подавления прессорных рефлексов, частичной блокады нервных импульсов, уменьшения выделения катехоламинов, альдостерона, понижения чувствительности сосудов к прессорным агентам и прямого вазодилатирующего действия. – Препятствует потере K ⁺ , оказывает антиаритмическое действие
Свертывающая	– Снижает агрегацию тромбоцитов, подавляет другие Ca-зависимые реакции в каскадах коагуляции крови
Нервная	– Оказывает седативный эффект. – Регулирует нейрональную память, реализующуюся через N-метил-D-аспартат-чувствительные рецепторы. – Повышает устойчивость организма к стрессу. – Нормализует электрическую активность клеток ЦНС
Мышечная	– Обеспечивает нормальную нервно-мышечную возбудимость и мышечную сократимость. – Непосредственное расслабление мышечных волокон
Костная	– Структурный компонент костей и зубной эмали. – Регулирует метаболизм Ca ²⁺ , профилаксирует развитие остеопороза
ЖКТ	– Оказывает антиспастическое действие на желудок, улучшает перистальтику и запирающую функцию кардиального отверстия пищевода, ускоряет обмен веществ. – Нейтрализует кислотность, стимулирует перистальтику желудка. – Воздействует на кишечные пептиды, повышает экскрецию желчи, усиливает перистальтику кишечника и устраняет запоры функционального генеза
Бронхолегочная	– Mg ²⁺ тормозит высвобождение гистамина из тучных клеток (мембраностабилизирующий эффект), что купирует бронхообструкцию
Моче-выделительная	– Диуретический эффект за счет усиления кровоснабжения почек. – Тормозит активность ренин-ангиотензиновой системы. – Снижает экскрецию оксалатов и мочевой кислоты, препятствует процессу камнеобразования
Эндокринная, обменные нарушения	– Участвует в регуляции обмена Ca: стимулирует синтез паратгормона, влияет на чувствительность органов-мишеней к действию витамина D. – Является природным гиполипидемическим агентом за счет повышения синтеза в крови липопротеидов высокой плотности, стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность рецепторов к нему

уровень магния связан с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ионы магния подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поэтому на фоне гипомагниемии часто имеет место выраженная вазоконстрикция. Напротив, при парентеральном введении магния наблюдается выраженная вазодилатация, сопоставимая с эффектом антагонистов кальция. Следовательно, дополнительный прием магния можно рекомендовать больным с артериальной гипертензией (АГ), у которых имеется высокий риск гипомагниемии (например, при терапии тиазидными диуретиками) [4, 8, 14–19].

Также оправданным является применение магнийсодержащих препаратов при ишемической болезни сердца (ИБС). Антиишемический эффект магния обусловлен восстановлением эндотелийзависимой вазодилатации, нормализацией показателей липидного спектра, улучшением реологических свойств крови, уменьшением агрегационной активности тромбоцитов, депрессорного влияния на инотропную функцию сердца. По данным эпидемиологических исследований, дефицит магния в питьевой воде повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (особенно ИБС) и внезапной смерти. Известно, что миокард больных, умерших от сердечно-сосудистой патологии, содержит почти в 2 раза меньше магния, чем у пациентов, скончавшихся от других причин. Дефицит магния ассоциируется с повышением уровня атерогенных липидов. По данным исследования **ARIC** (The Atherosclerosis Risk in Communities), частота развития ИБС выше у тех лиц, у которых выявляется более низкий уровень магния в крови. В Финляндии в результате реализации правительственной программы по профилактике магниевого дефицита у населения страны в течение последних 15 лет удалось снизить частоту инфарктов миокарда (ИМ) в популяции почти в 2 раза. Анализ обобщенных данных 7 рандомизированных исследований у 1301 больного острым ИМ выявил благоприятное влияние магния на больничную летальность. В многоцентровом исследовании **LIMIT-II** (2316 пациентов) было выявлено снижение риска смерти на 24%, риска развития сердечной недостаточности – на 25% (в группе больных острым ИМ, которые в течение первых 28 дней получали дополнительно к стандартной терапии инфузии сульфата магния). Дефицит магния был обнаружен при сердечной недостаточности, развившейся на фоне АГ и ИБС. Следовательно, дополнительный прием магния в составе комплексной терапии можно рекомендовать больным с ИБС и хронической сердечной недостаточностью [4, 8, 20–27].

Кроме того, показано, что на фоне дефицита магния гораздо чаще развиваются нарушения ритма и проводимости при терапии сердечными гликозидами. Препараты магния широко используются при лечении аритмий на фоне дигиталисной интоксикации благодаря способности восстанавливать функцию калий-натриевой помпы. По данным исследования FHS (Framingham Heart Study), экстрасистолы выявлены у 5,5% пациентов (n=3327, средний возраст 44 года). При этом длительная гипомагниемия коррелирует с высокой частотой

возникновения желудочковых экстрасистол, тахикардии, фибрилляции желудочков (p=0,01). Эта закономерность оставалась значимой даже после учета поправок на массу левого желудочка, в т. ч. и у добровольцев без клинически выраженного заболевания. В исследовании **PROMISE Study** были выявлены большая частота желудочковой экстрасистолии и высокая летальность в группе пациентов с гипомагниемией в сравнении с группами, в которых отмечалась нормо- и гипермагниемия [28–30].

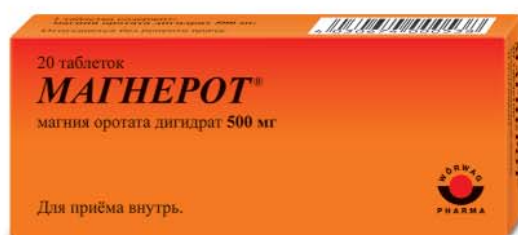
Препараты магния давно используются как антиаритмические средства, сочетающие свойства антиаритмиков I (мембраностабилизирующие) и IV (антагонисты кальция) классов. Магний оказывает мембраностабилизирующее действие, депрессорное влияние на возбудимость и проводимость клетки. Истощение запасов магния вызывает выраженное неблагоприятное воздействие на миокард. Нарушение содержания ионов калия и магния и их соотношения является существенным фактором риска развития аритмий. Магний предотвращает потерю калия клеткой и уменьшает вариабельность длительности интервала QT, которая является прогностически неблагоприятным фактором развития фатальных аритмий. Кроме того, магний способен ингибировать симпатические влияния на сердце. В качестве антиаритмика соли магния наиболее эффективны (препарат выбора) при пируэт-желудочковой аритмии (*torsades de pointes*) благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризации и укорачивать длительность интервала QT. Магний также используется как при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, так и при его удлинении вследствие применения антиаритмиков I класса. Результаты рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования **MAGICA** позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении аритмий у пациентов на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков. Антиаритмический эффект препаратов магния проявляется спустя 3 нед. от начала лечения и позволяет снизить число желудочковых экстрасистол на 12% и общее число экстрасистол на 60–70% [4, 6, 8, 28, 31–35].

Применение препаратов магния эффективно при пролапсе митрального клапана. Так, у больных, регулярно принимавших магния оротат, установлено достоверное изменение эхокардиографических параметров, свидетельствующее о положительном влиянии магния на диспластические изменения: уменьшение глубины пролабирования митрального клапана, степени митральной регургитации, размера левого предсердия и частоты миксоматозной дегенерации створок митрального клапана [11, 36, 37].

Сегодня в клинической практике применяются несколько лекарственных препаратов, содержащих магний. Одним из наиболее удачных является препарат **Магнерот** (фармацевтическая компания «Верваг Фарма», Германия) – магниевая соль оротовой кислоты. Одна таблетка содержит 500 мг оротата магния (32,8 мг магния). К настоящему времени накоплен значительный клинический материал об эффективности этого препарата в различных областях медицины, и в первую оче-



СЕРДЕЧНАЯ ДОСТАТОЧНОСТЬ



Сделано в Германии

- ✓ Комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, стенокардии, хронической сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния
- ✓ Спастические состояния – боли и спазмы мышц (в том числе ангиоспазм)
- ✓ Атеросклероз, артрит, нарушение липидного обмена

* Инструкция. Показания к применению.



редь в кардиологии и неврологии. Оротовая кислота стимулирует синтез АТФ. Поскольку 90% внутриклеточного магния связано с АТФ, относительное увеличение внутриклеточного депо АТФ посредством оротовой кислоты улучшает фиксацию магния в клетках. Перспективным в клинической практике считается использование препаратов на основе именно органических солей магния, характеризующихся более высокой биодоступностью по сравнению с неорганическими солями. Оротат магния в отличие от неорганических оксида или сульфата магния более эффективен при коррекции дефицита магния, особенно у больных с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью, протекающими с нарушениями ритма сердечной деятельности. Кардиопротективный эффект оротовой кислоты опосредован через регуляцию фермента N-ацетилглукосаминтрансферазы, ингибирование внутриклеточной фосфодиэстеразы и модулирование кофермента PQQ с противовоспалительным, антиоксидантным и нейропротекторным эффектами [7, 9, 38, 39].

При уровне магния в сыворотке крови ниже 0,5 ммоль/л имеют место различной степени тяжести нарушения со стороны ЦНС, что требует интенсивной заместительной терапии препаратами магния, такими как Магнерот для перорального применения до 3–6 г/сут [7].

Таким образом, включение препаратов магния, в т. ч. оротата магния (Магнерот), в комбинированную терапию сердечно-сосудистых заболеваний способствует более эффективному снижению метаболических нарушений, нормализации гликемического и липидного профилей, реологических свойств крови, что суммарно ведет к снижению АД, профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. Препарат магния оротата Магнерот следует считать препаратом выбора в комплексном лечении и профилактике стенокардии, ИМ, хронической сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния, спастических состояний, атеросклероза, дислипидемий. Многолетний опыт клинического применения препаратов магния свидетельствует об их хорошей эффективности и высоком профиле безопасности в профилактике и лечении пациентов с различной кардиологической, неврологической патологией, а также другими заболеваниями, обусловленными дефицитом магния.

Литература

1. Dreosti E. Magnesium status and health // *Nutr. Rev.* 1995. Vol. 53. P. 23–27.
2. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика, 2008. 43 с.
3. Petroianu A., Barquete J., Plentz E. G. Acute effects of alcohol ingestion on the human serum concentrations of calcium and magnesium // *J. Int. Med. Res.* 1991. Sep.-Oct. Vol. 19 (5). P. 410–413.
4. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля // *Лечащий врач.* 2009. № 6. С. 16–19.
5. Schimatchek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // *Magnes. Res.* 2001. Vol. 14. P. 283–290.
6. Школьников М.А., Чупрова С.Н., Калинин Л.А. и др. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. Пособие для врачей. М.: Медпрактика, 2002. 32 с.
7. Шилов А.М., Осия А.О. Препараты магния (Магнерот) и сердечно-сосудистые заболевания в практике врача первичного звена здравоохранения // *Трудный пациент.* 2013. № 12. С. 12–19.
8. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. Препараты магния в кардиологической практике // *Лечащий врач.* 2014. № 4. С. 95–99.

9. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшева Л.П. Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей // *Лечащий врач.* 2006. № 3. С. 10–13.
10. Shechter M., Shair M., Labrador M. J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation.* Nov. 2000. Vol. 102. P. 2353–2358.
11. Мартынов А.И., Урлава И.В., Акатова Е.В., Николин О.П. Значение дефицита магния в кардиологии // *Consilium Medicum.* 2014. № 01. С. 43–46.
12. Акарачкова Е.С. Дефицит магния. Случаи из практики врача-невролога // *PMJ.* 2010. № 26 (1628).
13. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Синицина Е.Н. и др. Метаболический синдром и «дефицит магния»: особенности течения и лечения // *Врач.* 2008. № 9. С. 44–48.
14. Cappuccio F.P., Markandu N.D., Beynon G.W. et al. Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study // *BMJ.* 1985. Vol. 291. P. 235–238.
15. Ekmekci O.B., Donma O., Tunckale A. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension // *Biol. Trace Elem. Res.* 2003. Vol. 95 (3). P. 203–210.
16. Geleijnse J.M., Witteman J.C., Bak A.A. et al. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension // *BMJ.* 1994. Vol. 309 (6952). P. 436–440.
17. Mizushima S., Cappuccio F.P., Nichols R., Elliott P. Dietary magnesium intake and blood pressure – a qualitative overview of the observational studies // *J. Hum. Hypertens.* 1998. Vol. 12. P. 447–453.
18. Shechter M., Shair M., Labrador M.J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation.* Nov. 2000. Vol. 102. P. 2353–2358.
19. Wirell M.P., Wester P.O., Segmayer B.J. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study // *J. Intern. Med.* 1994. Vol. 236. P. 189–195.
20. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* 1998. Vol. 136 (3). P. 480–490.
21. Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2003. Vol. 3 (4). P. 231–239.
22. Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии // *Кардиология.* 1997. № 5. С. 103–104.
23. Diaz R., Paolasso E.C., Piegas L.S. et al. on behalf of the ECLA (Estudios Cardiologicos Latino-america) collaborative group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 2227–2234.
24. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo – controlled trials // *Circulation.* 1997. Vol. 96. P. 1152–1156.
25. Shechter M., Hod H., Chouraqui P. et al. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy // *Am. J. Cardiol.* 1995. Vol. 75. P. 321–323.
26. Teo K.K., Yusuf S., Collins R. et al. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction. Overview of randomised trials // *Brit. Med. J.* 1991. Vol. 303. P. 1499–1503.
27. Woods K.L., Fletcheer S., Foffe C., Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction. Results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT – 2) // *Lancet.* 1992. Vol. 343. P. 816–819.
28. Zehender M., Meinertz T., Just H. Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology // *Herz.* 1997. Jun. 22 (Suppl. 1). P. 56–62.
29. Tsuji H., Venditti F.J. Jr, Evans J.C. et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) // *Am. J. Cardiol.* 1994. Vol. 74. P. 232–235.
30. Eichhorn E.J., Tandon P.K., Dibianco R. et al. The Study Group Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure: The Promise Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 21 (3). P. 634–640.
31. Давыдова С., Яровой С. Препараты магния в лечении и профилактике суправентрикулярных тахикардий у больных урологического профиля // *Врач.* 2011. № 9. С. 44–49.
32. Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M. et al. Protective role of magnesium in the cardiovascular diseases: A review // *Mol. Cell. Biochem.* 2002. Vol. 238. P. 163–179.
33. Sueta C.A., Clarke S.W., Dunlap S.H. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure // *Circulation.* 1994. Vol. 89. P. 660–666.
34. Шилов А.М. и др. Применение препаратов магния для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда // *Рос. кардиол. журн.* 2002. № 1. С. 16–19.
35. Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome // *Pediatr. Int.* 2006. Vol. 48 (2). P. 112–117.
36. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Николин О.П. Клиническая эффективность оротата магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2009. № 8. С. 8–12.
37. Мартынов А.И., Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана // *Кардиология.* 2011. № 6. С. 60–65.
38. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротективные и кардиопротективные свойства лиганда магния // *Фарматека.* 2013. № 13. С. 95–103.
39. Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium // *Arzneimittelforschung.* 1995. Vol. 45 (8). P. 836–842.
40. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium; A brief review // *Magnesium and Trace Elements.* 1991. Vol. 10. P. 167–171.

Эффективность и гастропротективные свойства нового противовоспалительного препарата: амтолметин гуацил в лечении болевого синдрома

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

К.м.н. С.С. Сологова, профессор М.Л. Максимов

Боль – наиболее распространенный субъективный признак многих заболеваний. Ощущение боли формирует целый комплекс защитных реакций, направленных на устранение повреждения. Правильное и своевременно проведенное этиотропное или патогенетическое лечение способно в большинстве случаев устранить боль. Многие острые и хронические заболевания, медицинские вмешательства и травмы сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств. В клинической и амбулаторной практике широкое распространение получили ненаркотические анальгетики, которые в основном представлены нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [1–4].

НПВП – одна из наиболее широко применяемых групп лекарственных препаратов. Более 30 млн людей в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет. Около 20% стационарных больных получают НПВП. Большая популярность этих препаратов объясняется тем, что они, оказывая противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, приносят облегчение пациентам с симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые встречаются при многих заболеваниях [5–7].

Противобольное действие НПВП обусловлено подавлением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и снижением продукции простагландинов (ПГ) E2 и F2, повышающих чувствительность ноцицепторов как при воспалении, так и при повреждении тканей. ПГ имеют разностороннюю биологическую активность: являются медиаторами воспалительной реакции, сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкин-1 и др.), образование которых индуцируют микроорганизмы и токсины [1, 4, 8]. Более выраженным анальгетическим, чем противовоспалительным эффектом обладают те НПВП, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в ЦНС, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Отмечая центральный анальгетический эффект НПВП, нельзя исключить и периферического их действия, свя-

занного с антиэкссудативным эффектом, который приводит к уменьшению накопления медиаторов боли и механического давления на болевые рецепторы в тканях [6].

Два изофермента ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые ингибируются НПВП, определяют их фармакодинамические эффекты. Первый (ЦОГ-1) контролирует выработку ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки (СО) ЖКТ, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Второй (ЦОГ-2), участвующий в синтезе ПГ при воспалении, усиленно образуется под действием ряда тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.). В связи с этим отмечено, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено в основном ингибированием ЦОГ-2, а гастро- и энтеротоксические нежелательные реакции – ингибированием ЦОГ-1 [4, 5, 7, 8].

Нежелательные лекарственные реакции (побочное действие) НПВП наблюдаются часто, т. к. они широко применяются при различных патологических состояниях, причем нередко бесконтрольно в качестве жаропонижающих и обезболивающих средств, и многие из них можно купить без рецепта. В мировой медицинской литературе представлено огромное количество данных о побочных эффектах терапии НПВП, прежде всего – о токсическом влиянии этой группы лекарственных средств на ЖКТ. У 30–40% больных, получающих НПВП, отмечаются диспептические расстройства, у 10–20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2–5% – кровотечения и перфорации. НПВП-гастродуоденопатия лишь отчасти связана с локальным повреждающим влиянием НПВП (большинство из них – органические кислоты) на слизистую и в основном обусловлена ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. Поэтому гастротоксичность, так же как и энтеротоксичность, может иметь место при любом пути введения НПВП. Повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе. Наибольшей гастротоксичностью обладают индометацин, пироксикам и кетопрофен (табл. 1) [1–4, 9, 10].

В клинической практике у пациентов, принимающих НПВП, отмечается поражение не только верхних отделов ЖКТ, но и кишечника в целом. Поражение слизистой кишечника наблюдается у 8,6% больных, принимавших

НПВП. При исследовании тощей и подвздошной кишок изъязвления отмечаются у 47% больных ревматоидным артритом, принимавших НПВП. Ретроспективные исследования, проведенные в США, связывают до 4% всех резекций тонкой кишки с осложнениями НПВП-терапии. По данным капсульной и 2-баллонной энтероскопии, поражения слизистой кишечника при приеме НПВП встречаются у 16–88% больных [12–20].

Известны несколько способов снижения риска развития поражений СО верхних отделов ЖКТ:

– использование НПВП с наименьшими побочными эффектами (например, ибупрофен);

– использование препаратов, обладающих более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2 (Нимесулид, мелоксикам, целекоксиб);

– использование комбинации НПВП с гастропротективным антацидом (кишечнорастворимые и шипучие формы, например, ацетилсалициловой кислоты (АСК));

– использование комбинации НПВП с препаратами группы омепразола (ингибиторы протонной помпы (ИПП)) и другими гастропротекторами;

– добавление к НПВП лекарственных препаратов, позволяющих снизить их дозу и/или обладающих гастропротективным эффектом (например, релаксант скелетной мускулатуры центрального действия тизанидин).

Важно отметить, что тизанидин усиливает обезболивающее и противовоспалительное действие НПВП (нимесулида, диклофенака, мелоксикама и др.), позволяет уменьшить их дозу и, обладая гастропротекторной эффективностью, снижает риск возникновения гастропатий, обусловленных НПВП (табл. 2) [8, 13, 21–23].

Изучен также и другой подход к снижению риска развития осложнений противовоспалительной терапии, гастротоксичности и энтеропатии. Относительно недавно появился новый НПВП – **амтолметин гуацил (АМГ) (Найзилат, «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»)**, его основным преимуществом является влияние на активность оксида азота (NO) в СО пищеварительного тракта [23–28].

АМГ (Найзилат) оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, влияет на таламические центры бо-

Таблица 1. Сравнительный риск возникновения эрозивно-язвенных поражений при приеме различных НПВП: данные метаанализа [11]

Препарат	Число работ, взятых для метаанализа	Относительный риск (M±m)
Ибупрофен	11	1,0±0
Диклофенак	8	2,3±0,5
Дифлунизал	2	3,5±0,5
Фенопрофен	2	3,5±1,2
Ацетилсалициловая кислота	6	4,8±0,5
Сулиндак	5	6,0±0
Напроксен	10	7,0±0
Индометацин	11	8,0±0
Пироксикам	10	9,0±0
Кетопрофен	7	10,3±0,5

Таблица 2. «Улучшенные» НПВП: достоинства и недостатки [24]

Группа	Механизм гастропротекции	Достоинства	Недостатки	Использование в практике
Селективные ЦОГ-2 ингибиторы	Влияние на ЦОГ-1 («физиологический» фермент), не подавляют синтез ПГ в СО желудка (целекоксиб, эторикоксиб)	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не полностью предотвращают риск ЖКТ-осложнений; повышают риск сердечно-сосудистых осложнений (больше для эторикоксиба)	Да
Комбинация НПВП + мизопростол	Мизопростол – гастропротектор, аналог ПГ	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Плохая переносимость (гастралгии, диарея)	Ограниченное
Комбинация НПВП + ИПП	ИПП – гастропротектор, антисекреторное средство	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; побочные эффекты, связанные с ИПП	Да
Комбинация НПВП + фамотидин	Фамотидин в высокой дозе – гастропротектор, антисекреторное средство	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; уступает по безопасности НПВП + ИПП	Да
ЦОГ-2/ЛОГ-2 ингибиторы	Снижение синтеза лейкотриенов в СО	Снижение частоты ЖКТ-осложнений; «базисное» действие при остеоартрозе	Недостаточно изучены	Нет
CINOD – доноры NO	Содержат NO-группу, обладают гастропротективными свойствами	Снижение частоты ЖКТ и сердечно-сосудистых осложнений	Гастропротективный эффект не доказан	Нет
АМГ	Комплекс гастропротективных свойств, в т. ч. повышение концентрации NO в СО (Найзилат)	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Недостаточное число крупных РКИ, подтверждающих безопасность	Да

ЛОГ – липоксигеназа; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

левой чувствительности, повышает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата, обладает NO-ассоциированным гастропротекторным эффектом. АМГ представляет собой модификацию хорошо известного толметина, который уже более 40 лет применяется в медицинской практике. Это надежный, действенный анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами, доказанным терапевтическим потенциалом для купирования острой боли, лечения хронических ревматических заболеваний. В США толметин разрешен для использования в педиатрической практике начиная с 2-летнего возраста [23–34].

АМГ обладает сразу несколькими механизмами, обеспечивающими его отчетливые гастропротективные свойства, связанные в первую очередь с подавлением активности ингибиторов iNOS, что приводит к существенному повышению концентрации NO в СО ЖКТ. В работе G. Coruzzi et al. было показано многократное нарастание активности iNOS в СО лабораторных животных, получавших АМГ; ни плацебо, ни толметин к такому эффекту не приводили. Кроме того, АМГ стимулирует рецепторы капсаицина, усиливает синтез кальцитонин-ген-связанного пептида, подавляет перекисное окисление липидов, что приводит к снижению секреции соляной кислоты и ускорению репарации эпителиоцитов. Активация рецепторов капсаицина происходит при прямом контакте молекул этого лекарственного вещества и СО желудка, и максимальное проявление данного эффекта наблюдается при приеме пищи натощак. В работе E. Tubaro et al. было показано дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции при применении этого препарата, т. е., по сути, он оказался достаточно эффективным антисекреторным средством. Помимо этого, АМГ отчетливо усиливал секрецию бикарбоната, являющегося основой щелочного буфера СО желудка. Оба этих действия создают противовес отрицательному эффекту, вызываемому снижением количества ПГ из-за ингибирования ЦОГ [24, 27, 33–35].

По данным различных литературных источников, АМГ обладает сравнительно лучшей переносимостью в сравнении с другими НПВП (диклофенак, индометацин, напроксен, ибупрофен и др.). Показано, что частота нежелательных лекарственных реакций и случаев раннего прекращения лечения значительно ниже у пациентов, которые принимали АМГ, чем у принимавших другие НПВП. Частота и степень тяжести поражения СО желудка, по результатам эндоскопии, были меньше при приеме АМГ по сравнению с другими НПВП. Можно отметить, что для АМГ были продемонстрированы гастропротективные свойства в отношении повреждающего действия других НПВП. Так, в сравнении с плацебо или толметином на фоне введения АМГ у лабораторных животных было выявлено достоверное дозозависимое уменьшение выраженности ulcerации, вызванной приемом индометацина [27, 28, 32–37].

У АМГ был описан и антиоксидантный эффект, прием препарата способствовал улучшению показателей перекисного окисления липидов и стабилизации антиоксидантных защитных систем в СО желудка и толстой



АМТОЛМЕТИНА ГУАЦИЛ Найзилат®

УНИКАЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Борьба с болью и воспалением
Двойной механизм защиты
слизистой желудка



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



Найзилат (амтолметин гуацил), таблетки 600 мг № 20

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

Показания для применения

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

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

Способ применения и режим дозирования

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

Представленная информация является сокращенной.

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

кишки. В отличие от толметина прием АМГ ассоциировался с улучшением антиоксидантных защитных систем. При длительном применении АМГ более эффективно ограничивал отрицательное влияние ТНБС-индуцированных (ТНБС – тринитробензолсульфоновая кислота) повреждений антиоксидантных защитных систем, чем при применении однократных доз. Благоприятное влияние АМГ в отношении патологии, индуцированной свободными радикалами кислорода, указывает на возможность того, что гастропротективный эффект препарата может быть связан с его антиоксидантной активностью [26, 38].

При этом противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффекты АМГ сравнимы с таковыми для других неселективных НПВП (диклофенак, пироксикам, напроксен, толметин, целекоксиб), что было неоднократно продемонстрировано в клинических исследованиях. При оценке анальгетической эффективности АМГ у женщин с остеоартритом была убедительно доказана его эффективность как при боли в покое, так и при активных движениях, увеличивался объем движений в суставах, эффект АМГ был сравним с эффектом диклофенака. Результаты других клинических контролируемых рандомизированных исследований подтвердили, что противовоспалительное и обезболивающее действие данного препарата как минимум такой же величины, что и у других НПВП при лечении остеоартрита, ревматоидного артрита и других заболеваний [27, 39–46].

Наиболее интересно сравнение эффективности и безопасности АМГ с таковыми целекоксиба, который до недавнего времени считался стандартом гастродуоденальной переносимости среди всех современных НПВП. Оба лекарственных препарата показали одинаковую эффективность на 4, 12 и 24-й нед. лечения. При оценке симптомов также не было получено статистически значимой разницы, хотя диспепсия, боли и дискомфорт в эпигастрии после 4 нед. терапии чаще регистрировались при терапии целекоксибом, чем при приеме АМГ. Исследование продемонстрировало одинаковую эффективность и безопасность АМГ и целекоксиба. АМГ по уровню переносимости не уступал целекоксибу, причем у подавляющего большинства пациентов не отмечалось изменений СО желудка [25, 47].

Вместе с тем в отличие от ЦОГ-2-селективных НПВП, которые не влияют на агрегацию тромбоцитов, АМГ обладает антитромбоцитарной активностью *in vitro* и *ex vivo*, сравнимой с действием АСК. Благодаря этому фармакологическому эффекту данный лекарственный препарат является более подходящим, чем селективный ингибитор ЦОГ-2, для пациентов с одним или более кардиоваскулярными факторами риска [27, 48, 49].

К дополнительным преимуществам АМГ можно отнести снижение затрат на лечение. Стоимость терапии определяется не только ценой препарата, но и включает в себя стоимость диагностики и лечения побочных эффектов. Общие затраты на лечение с использованием НПВП всегда превышают затраты непосредственно на медикаменты. Как показали расчеты, АМГ суммарно обходился значительно дешевле, чем традиционные

НПВП, которые гораздо чаще вызывали те или иные осложнения. Следовательно, АМГ является более финансово доступным и экономически выгодным НПВП по сравнению с пироксикамом, диклофенаком, толметинном и индометацином [25, 50].

Заключение. НПВП – одни из самых часто применяемых в настоящее время благодаря своей общедоступности и незаменимости препаратов, однако имеющих ряд нежелательных эффектов, которые увеличивают опасность их применения, ограничивают их длительное использование и нередко способствуют увеличению затрат на лечение.

АМГ (Найзилат) – первый NO-ассоциированный НПВП в России, обладающий клинически выраженными обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительными эффектами, сравнимыми с таковыми хорошо известных НПВП. Двойной уникальный механизм защиты желудка и хорошая переносимость при длительных курсах терапии выделяют данный препарат из списка ему подобных.

Найзилат (АМГ) целесообразно рассматривать как препарат выбора для пациентов с острыми и хроническими болями воспалительного характера, а также как возможную альтернативу высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2, учитывая в т. ч. экономическую составляющую длительной терапии.

Литература

1. IASP Committee on Taxonomy, 2012 (Международная ассоциация по изучению боли IASP) <http://www.iasp-pain.org>.
2. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России», 2010. 67с.
3. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Има-пресс, 2011. 79 с.
4. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома // Русский мед. журнал. 2013. Т. 21. № 34. С. 1734–1736.
5. Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 832 с.
6. Champion G.D, Feng P.H, Azuma T. et al. NSAID-induced gastrointestinal damage // *Drugs*. 1997. Vol. 53. P. 6–19.
7. Строчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npvs>.
8. Клиническая фармакология: национальное руководство (Серия «Национальные руководства»). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с.
9. Нестероидные противовоспалительные средства // *Клин. фармакол. и фармакотер.* 1994. № 3. С. 6–7.
10. Loeb D.S., Ahlquist D.A., Talley N.J. Management of gastroduodenopathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Mayo Clin. Proc.* 1992. Vol. 67. P. 354–364.
11. Garc a Rodr guez L.A., Hernandez-D az S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Epidemiology*. 2001 Sep. Vol. 12 (5). P. 570–576.
12. Евсеев М.А. Повреждение кишечной трубки нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, патогенез, возможности профилактики // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013. № 1. С. 79–87.
13. Максимов М. Л. Место миорелаксантов в лечении болевого синдрома // *Русский медицинский журнал*. 2014. № 7. С. 514–517.
14. Morris A.J., Madhok R., Sturrock R.D. et al. Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal antiinflammatory drugs // *Lancet*. 1991. Vol. 337. P. 520.
15. Kessler W.F., Shires G.T., Fahey T.J. Surgical complications of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel ulceration // *J. Am. Coll. Surg.* 1997. Vol. 185 (3). P. 250–254.
16. Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F. et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 3. P. 55–59.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов

Профессор **Е.В. Ших**, к.м.н. **О.С. Сизова**, к.м.н. **А.А. Махова**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Гепатотоксичность противогрибковых препаратов как фактор, ограничивающий их применение

Поражение кожи и ее придатков грибковой инфекцией остается одной из наиболее важных проблем дерматологии. По данным мировой литературы, грибковыми инфекциями поражен каждый 4-й житель планеты. В нашей стране инфицированность патогенными грибами составляет в среднем 30–40% [1, 2].

Наиболее часто встречающейся формой грибковых инфекций является онихомикоз. По данным ВОЗ (1992), микозами стоп страдает от 11,5 до 18% населения. Это заболевание приводит к разрушению ногтевой пластинки, что, в свою очередь, ведет к появлению тревоги, пониженной самооценке, снижению работоспособности [3, 4].

В настоящее время у микологов имеется широкий выбор противогрибковых препаратов системного и наружного действия в различных лекарственных формах (мази, кремы, растворы, лаки, пудра). Однако проблема лечения больных онихомикозом по-прежнему остается актуальной, т. к. нередко наблюдаются рецидивы заболевания, что может быть связано и с недостаточной продолжительностью курса терапии, которая часто ограничена в связи с гепатотоксическим действием противогрибковых препаратов.

Для оценки переносимости и профиля безопасности в отношении функции печени наиболее часто используемых системных противогрибковых препаратов, применяемых для лечения инвазивных грибковых инфекций, учеными из Тайваня и США были выполнены систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Результаты проведенного анализа были опубликованы в номере *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (март 2010).

Проанализировано 39 исследований с общим числом включенных пациентов более 8000. Частота прекращения лечения из-за развития нежелательных лекарственных реакций и возникновения поражений печени варьировала в значительной степени в зависимости от использованной противогрибковой терапии. Объединенный риск прекращения лечения из-за развития нежелательных лекарственных реакций был максималь-

ным для итраконазола (18,8%), амфотерицина В (13,4%) и вориконазола (9,5%), а минимальным – для каспофунгина (3,8%), микафунгина (3,6%) и флуконазола (2,2%). Выявлено, что у 4,5% пациентов лечение итраконазолом было прекращено из-за развития гепатотоксичности через 3–6 курсов лечения. Более того, у 17,4% больных, пролеченных итраконазолом, отмечалось повышение сывороточного уровня печеночных ферментов через 3 мес. лечения, которое не потребовало прекращения лечения, но вызвало необходимость снижения дозы препарата. В группах больных, у которых применялись флуконазол и эхинокандины, повышение сывороточного уровня печеночных ферментов составило 2,0 и 9,3% соответственно.

В работах других авторов описаны случаи тяжелой гепатотоксичности при применении итраконазола, включая острую и фатальную печеночную недостаточность, наблюдавшуюся у пациентов, которые ранее имели заболевание печени, лечились в связи с системными заболеваниями и/или применяли гепатотоксичные препараты. У некоторых пациентов не было явных факторов риска со стороны печени. Случаи гепатотоксичности при применении итраконазола наблюдаются на протяжении первого месяца лечения, в т. ч. и первых недель [5, 6]. В связи с этим встает вопрос о проведении противогрибковой терапии под прикрытием лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторным действием.

Метаболизм противогрибковых препаратов

Все антифунгальные азолы метаболизируются с использованием системы цитохрома P450. Системой цитохрома P450 обозначают группу гемсодержащих изоферментов (CYP), находящихся на мембране гладкого эндоплазматического ретикулума, главным образом в печени и тонкой кишке.

Все препараты по отношению к системе цитохрома P450 можно разделить на 3 группы: субстраты, индукторы и ингибиторы этой системы.

Субстратами являются препараты, метаболизирующиеся под каталитическим действием ферментов системы цитохрома P450.

Ингибиторы P450 – это препараты, которые подавляют метаболизм P450-субстратов; процесс носит конкурентный и обратимый характер – как только происходит отмена ингибитора, метаболизм возвращается к нормальному.

Индукторы P450 – препараты-индукторы увеличивают количество изоферментов P450 *in vivo*. Этот процесс связан с активацией синтеза ферментов. В отличие от действия ингибиторов индукция длится несколько дней даже после отмены индуцирующего препарата.

Доказано, что все противогрибковые препараты метаболизируются с помощью цитохрома CYP3A4, и сами являются не только субстратом, но и ингибитором этого цитохрома. То есть чем дольше они применяются, тем ниже активность цитохрома CYP3A4, выше концентрация противогрибковых препаратов и сильнее выражена их гепатотоксичность.

Итраконазол метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, в т. ч. гидроксиитраконазола. Препарат является ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7. Итраконазол имеет двойной путь выведения: почками в течение 1 нед. (35% в виде метаболитов, 0,03% – в неизмененном виде) и через кишечник (3–18% в неизмененном виде). Препарат можно назначать 1 р./сут. Тем не менее высокие дозы итраконазола (более 400 мг/сут), которые применяются при тяжелых микотических процессах и при пульс-терапии, целесообразно назначать в 2 приема. Вследствие липофильности препарата его концентрация в коже может быть в 10, а в печени – в 10–20 раз выше, чем в плазме крови. Биодоступность итраконазола может значительно варьировать: она максимальная, когда препарат назначают вместе с приемом пищи [7].

Итраконазол в основном расщепляется ферментом CYP3A4. В связи с этим изменение активности данного фермента может повлиять на эффективность и безопасность длительного применения итраконазола.

Механизмы гепатопротекторного действия таурина

Гепатопротекторы – разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. К гепатопротекторам относятся лекарственные средства, обладающие способностью повышать устойчивость гепатоцитов к воздействию различных повреждающих агентов, усиливающие их детоксицирующую (обезвреживающую) функцию посредством повышения активности ферментных систем и/или мембраностабилизирующего действия, а также способствующие восстановлению функциональной активности гепатоцитов после воздействия на них различных повреждающих факторов.

Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний печени, обладают разными фармакологическими механизмами защитного действия. Гепатопротекторное действие большинства препаратов связывают с ингибированием ферментативного перекис-

ного окисления липидов, с их способностью нейтрализовать различные свободные радикалы, оказывая при этом антиоксидантный эффект. Другие препараты являются «строительным материалом» липидного слоя клеток печени, оказывают мембраностабилизирующий эффект и восстанавливают структуру мембран гепатоцитов. Третьи индуцируют микросомальные ферменты печени, повышают скорость синтеза и активность этих ферментов, способствуют усилению биотрансформации веществ, активируют метаболические процессы, что способствует быстрому выведению из организма чужеродных токсичных соединений. Четвертые препараты обладают широким спектром биологической активности, содержат комплекс витаминов и незаменимых аминокислот, повышают устойчивость организма к воздействию неблагоприятных факторов, уменьшают токсические эффекты, в т. ч. и после принятия алкоголя и др. [8].

Большой интерес для клиницистов в последнее время представляет **таурин** (рис. 1), который является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеамина, метионина. Таурин – жизненно необходимая сульфаминокислота, которая была найдена практически у всех видов животных. В растительном мире это вещество не встречается. Исключение составляют красные водоросли. Так как синтез таурина у людей ограничен, существует необходимость дополнительного его употребления.

Во 2-й половине XX в. было опубликовано большое количество работ, посвященных эффектам таурина. Благоприятное лечебное действие было обнаружено при сердечно-сосудистых заболеваниях, гликозидных интоксикациях, гиперхолестеринемии, при заболеваниях печени, в т. ч. лекарственных, алкоголизме [9].

Результаты экспериментальных исследований показали, что реперфузионная ишемия печени обусловлена не только ее травмой, но и эндоксемией, которая усугубляет *Hir*-индуцированные повреждения печени и дисфункцию или даже может быть причиной печеночной недостаточности. Применение таурина приводило к защите печени от ишемии и реперфузии. Эти данные подчеркивают потенциальную возможность использования таурина для защиты печени от эндотоксина, вызванного травмой, особенно после *Hir*-индуцированного повреждения печени. Гепатопротекторное действие таурина, установленное в этой серии экспериментов, можно объ-

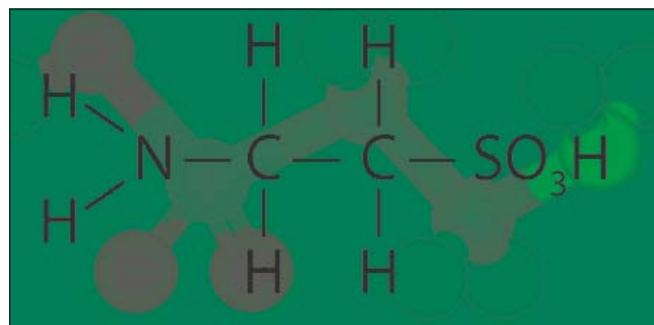


Рис. 1. Химическая формула таурина

яснить его противовоспалительным, антиокислительным и антиапоптотическим эффектами.

Проведено исследование влияния низкобелковой диеты на экспрессию генов у мышей. Оказалось, что такая диета затрагивает 2013 генов в печени и 967 генов скелетных мышц. Регуляция таурином воздействует на гены в печени, регулирующие метаболизм жирных кислот, окислительное фосфорилирование и цикл трикарбоновых кислот в скелетных мышцах. Авторы делают вывод, что уменьшение поступления белка при гестации приводит к дефициту массы при рождении, которая связана со значительным изменением генной экспрессии. Эти эффекты значительно уменьшаются при добавлении в рацион таурина. Таким образом, таурин является ключевым компонентом в метаболическом фетальном программировании.

Кроме того, таурин защищает гепатоциты при различных воздействиях: при диете с высоким содержанием холестерина, при отравлении эндотоксином, этанолом, 4-хлористым углеродом, циклоспорином. Таурин уменьшает пролиферацию, оксидативный стресс и фиброгенез.

Назначение таурина может быть эффективным способом метаболической профилактики и коррекции нарушений функций печени при возможной передозировке парацетамола. Дополнительное введение таурина препятствует цитотоксическому действию высоких доз парацетамола, способствует выведению метаболитов парацетамола из организма, поддерживает функционирование эндогенных систем детоксикации и способствует сохранению пула глутатиона. Одновременно таурин оптимизирует изменение внутриклеточного объема за счет регулирования уровня Ca^{2+} в гепатоцитах, способен подавлять процессы перекисного окисления липидов, стабилизировать мембранную проницаемость и транспорт ионов. Таурин, участвуя в фосфорилировании некоторых регуляторных и мембранных белков, изменяет их конформацию и, как следствие, структурно-функциональные свойства мембран клеток. Таким образом, мембраностабилизирующие, антиоксидантные и гепатопротекторные свойства позволяют рассматривать таурин в качестве средства для профилактики и лечения СYP2E1-ассоциированных повреждений печени, в т. ч. при передозировке парацетамола [10].

Полученные в эксперименте данные о положительном влиянии таурина на функцию печени послужили основанием для создания лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторным действием. Одним из таких новых перспективных препаратов на основе таурина является отечественный препарат **Дибикор**. Доказано, что Дибикор обладает гепатопротекторными свойствами при дислипидемиях различного генеза; заболеваниях печени, протекающих с жировой инфильтрацией гепатоцитов; хронических интоксикациях печени, вызванных CCl_4 , гликозидами и другими лекарствами (лекарственное поражение печени). Оба эти показателя взаимосвязаны, т. к. при нормализации функции гепатоцитов восстанавливаются обмен жиров и липидный профиль.

Опыт применения Дибикора у больных хроническим персистирующим гепатитом показал, что прием препарата в дозе 0,5 г 2 р./сут приводил к значительному улучшению печеночного кровотока и уменьшению цитолитического воспалительного синдрома [11–14].

Аналогичные результаты были получены сотрудниками Волгоградского медицинского университета, которые показали, что после курса терапии Дибикором длительностью 21 день в дозе 1 г/сут отмечалось значительное клиническое улучшение у больных, страдающих хроническим активным гепатитом. Предшествующая гормональная терапия (преднизолон 40 мг/сут) к клинико-лабораторному улучшению не привела: сохранялись высокая активность ферментов и снижение печеночного кровотока [15].

Данные экспериментальных исследований, результаты применения Дибикора в клинике подтверждают наличие у таурина гепатопротекторных эффектов и расширяют возможности его клинического применения.

Результаты собственных исследований гепатопротекторного действия таурина при длительном применении противогрибковых препаратов

Под наблюдением находилось 104 больных онихомикозом, обратившихся за медицинской помощью в микологический кабинет кожно-венерологического диспансера № 15 Юго-Восточного округа г. Москвы. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Согласно дизайну исследования все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида применяемой лекарственной терапии. 34 больных онихомикозом получали в качестве антимикотической терапии монотерапию итраконазолом (группа 1), 34 больных – комбинацию итраконазола и таурина (группа 2), 36 больных – комбинацию итраконазола и экстракта плодов расторопши пятнистой (группа 3).

Группы больных, получавших различную терапию онихомикоза, были сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам.

В качестве антимикотического средства использовался итраконазол, в качестве гепатопротекторов – таурин и экстракт плодов расторопши пятнистой.

Итраконазол – антимикотический препарат широкого спектра действия, применялся в виде пульс-терапии по 200 мг 2 р./сут после еды в течение 7 дней с перерывом в 21 день. Длительность лечения составила от 2 до 9 туров терапии.

Дибикор (таурин, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) – естественный продукт обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеамина, метионина, назначался в комбинации с итраконазолом, разовая доза составляла 500 мг, суточная – 1000 мг, кратность приема – 2 р./сут за 20 мин до приема пищи.

Экстракт плодов расторопши пятнистой в таблетках назначался в комбинации с итраконазолом, разовая до-

за составляла 100 мг, суточная – 300 мг, кратность приема – 3 р./сут.

Оценка динамики клинических проявлений ониомикоза проводилась на основании ежемесячных осмотров пациентов. Положительным эффектом фармакотерапии считалось отрастание от проксимального края неизмененного ногтя бледно-розового цвета.

Исследование ногтевых пластинок на наличие микотического поражения проводилось всем больным в клинической лаборатории КВД № 15 методом прямой микроскопии с использованием 10% раствора гидроксида калия. Контрольные микроскопические исследования материала с ногтевых пластин больных ониомикозом проводились по достижении клинического излечения с трехкратным повтором с интервалом в 3 мес.

Оценка динамики биохимических показателей функции печени проводилась до начала терапии и после окончания каждого тура лечения. В динамике изучались показатели: АСТ (N=0–40 Ед./л), АЛТ (N=0–40 Ед./л), общего белка (N=65–85 г/л), альбумина (N=35–53 г/л), билирубина общего (N=3,4–20,5 мкмоль/л), билирубина прямого (N≤3,4 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) (N=0–115 Ед./л), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТ) (N=0–38 Ед./л).

В качестве признака биохимического цитолитического синдрома рассматривалось повышение в плазме крови уровня аминотрансфераз в 1,5–3 раза; биохими-

ческого холестатического синдрома – повышение уровня ЩФ более 3-х норм, ГГТ – более 5.

Эффективность проводимой системной терапии итраконазолом у больных ониомикозом составила 100% и не зависела от выбора гепатопротектора. Средняя длительность системной терапии ониомикоза была сопоставимо одинакова во всех группах и составила 6,21±1,3; 6,40±1,1 и 6,28±1,2 тура для больных, получавших итраконазол, комбинацию «итраконазол + таурин» и комбинацию «итраконазол + экстракт плодов расторопши пятнистой» соответственно. Большинству больных ониомикозом (77,6%) потребовалось 5–8 туров итраконазола, продолжительность лечения составила от 5 до 8 мес. Более того, 12 (11,5%) больных нуждались в более длительной терапии: 9 турах итраконазола. Это, вероятно, связано с наличием у этих больных сопутствующих заболеваний: сахарный диабет – у 5 больных, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей – у 4 больных, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 6 больных. Все пациенты имели длительный анамнез ониомикоза.

На фоне проводимой монотерапии итраконазолом и итраконазолом в сочетании с экстрактом плодов расторопши пятнистой у больных ониомикозом после 6 тура лечения отмечалось гепатотоксическое действие итраконазола, проявляющееся в биохимических признаках цитолиза и холестаза. В группе больных, получавших итраконазол в сочетании с таурином, независимо от длительности проводимой терапии, достоверных биохимических признаков цитолиза и холестаза выявлено не было.

Итраконазол является одновременно и субстратом, и ингибитором изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). В связи с этим при длительном применении азолов в результате самоингибирования и изменения активности P450 3A4 возможно изменение концентрации в плазме крови. Существует предположение, что гепатотоксический эффект азолов может быть связан с повышением концентрации препарата в плазме крови.

В нашем исследовании равновесная концентрация итраконазола в плазме крови больных ониомикозом находилась в диапазоне терапевтических значений (2–10 мкг/мл) независимо от проводимой терапии. К концу периода наблюдения концентрация итраконазола в плазме крови в группах больных, получавших монотерапию итраконазолом (6,1±0,6 мкг/мл) и комбинацию «итраконазол + экстракт плодов расторопши пятнистой» (4,8±0,8 мкг/мл), статистически достоверно превышала этот показатель в группе больных, находившихся на терапии «итраконазол + таурин» (3,0±0,4 мкг/мл).

Влияние гепатопротекторов на активность CYP450 3A4

Как показывают собственные результаты, полученные в эксперименте, таурин нивелирует ингибирование CYP450 3A4 и, возможно, за счет этого устраняет повреждающее действие итраконазола на печень. Одним из возможных гепатопротекторных эффектов таурина в

Показатели	Абс.	%
Количество больных	104	100
мужчины	60	57,7
женщины	44	42,3
Средний возраст, лет	57,54±9,8	–
Масса тела, кг	82,6±7,6	–
Рост, см	171,2±11,0	–
Анамнестическая длительность ониомикоза, мес.		
0–12	44 (24 муж., 20 жен.)	42,3
13–60	18 (14 муж., 4 жен.)	17,3
61–120	12 (6 муж., 6 жен.)	11,5
более 120	30 (16 муж., 14 жен.)	28,8
Ср. анамнестическая длительность ониомикоза, мес.	65,3±15,8	–
Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп	80 (44 муж., 36 жен.)	76,9 (42,3/34,6)
Поражение ногтевых пластинок пальцев кистей	4 (4 жен.)	3,8 (3,8)
Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп и пальцев кистей	20 (16 муж., 4 жен.)	19,2 (15,4/3,8)
Гипертрофический тип поражения	70 (36 муж., 34 жен.)	67,3
Нормотрофический тип поражения	34 (10 муж., 24 жен.)	32,7

случае одновременного применения с азолами является удержание концентрации итраконазола в плазме крови на уровне, не оказывающем повреждающего действия.

Экспериментальные данные подтверждают отсутствие у экстракта плодов расторопши пятнистой влияния на активность CYP450 3A4, в связи с этим можно предположить наличие более высокой плазменной концентрации итраконазола, что объясняет наличие более выраженного гепатотоксического эффекта у пациентов, принимавших комбинацию препаратов «итраконазол + экстракт плодов расторопши пятнистой» по сравнению с комбинацией «итраконазол + таурин». Гепатопротекторное действие экстракта плодов расторопши пятнистой продемонстрировано в эксперименте на моделях токсического поражения печени у крыс, вызванного введением тетрахлорметана. В остром эксперименте при разовом введении тетрахлорметана назначение флавоноидов расторопши сопровождалось отчетливым снижением степени выраженности цитолиза и холестаза. В хроническом эксперименте с тетрахлорметаном введение экстракта плодов расторопши пятнистой также способствовало значительному снижению выраженности цитолиза и холестаза.

Возможным объяснением гепатопротекторного действия экстракта плодов расторопши пятнистой является его способность стимулировать синтез белков

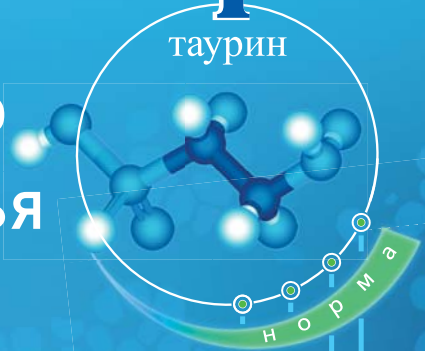
Таблица 2. Средние значения катодного каталитического тока под влиянием различных комбинаций субстратов, ингибиторов, модуляторов CYP450 3A4

№	Система	Значение тока, μA	Значение тока, %	p
1	3A4	-0,622±0,121	100	–
	3A4 + диклофенак	-0,742±0,114	120,5	<0,05
2	3A4	-1,092±0,212	100	–
	3A4 + итраконазол	-1,120±0,198	104,2	–
3	3A4	-0,913±0,209	100	–
	3A4 + итраконазол	-0,833±0,167	91,2	–
	3A4 + итраконазол + диклофенак	-0,827±0,234	90,6	–
4	3A4	-0,915±0,200	100	–
	3A4 + таурин	-0,985±0,199	107,7	<0,05
	3A4 + таурин + итраконазол	-1,205±0,261	131,7	<0,05
	3A4 + итраконазол + таурин	-0,933±0,167	102,0	<0,05
5	3A4	-0,915±0,164	100	–
	3A4 + итраконазол	-0,933±0,178	102,0	–
	3A4 + итраконазол + таурин	-1,271±0,302	139,0	<0,05
6	3A4	-0,838±0,109	100	–
	3A4 + экстракт плодов расторопши пятнистой	-0,894±0,311	106,7	–
	3A4 + экстракт плодов расторопши пятнистой + итраконазол	-0,868±0,276	103,6	–

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



- улучшает углеводный и липидный обмены
- улучшает функцию миокарда
- улучшает обменные процессы в печени
- снижает выраженность факторов риска ССЗ

Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика»

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

www.dibikor.ru



ПИК-ФАРМА

www.pikfarma.ru

и поддерживать процесс регенерации гепатоцитов. Кроме того, экстракт плодов расторопши пятнистой обладает выраженными желчегонными свойствами. Нами получены экспериментальные данные путем проведения электрохимических исследований по изучению влияния итраконазола и гепатопротекторов на активность CYP450 3A4. Результаты представлены в таблице 2 [16].

Результаты экспериментального изучения влияния итраконазола на электрохимическую активность CYP450 3A4 показали, что при добавлении итраконазола к DDAB/Au/P450 3A4 электроду не наблюдается увеличения катодного каталитического тока. Так, среднее значение тока DDAB/Au/P450 составило $-0,913 \pm 0,209 \mu\text{A}$ (100%), при добавлении итраконазола к DDAB/Au/P450 3A4 электроду – $0,833 \pm 0,167 \mu\text{A}$ (91,2%). Полученные результаты исследования можно объяснить проявлением не только субстратных, но и ингибирующих свойств итраконазола по отношению к цитохрому P450 3A4.

Ингибирующее действие итраконазола (в концентрации 10 мкМ) в присутствии 50 мкМ таурина существенно уменьшается. Основной вывод, который можно сделать на основании проведенных экспериментов, – таурин снижает ингибирующий эффект итраконазола. Результаты электрохимического анализа показали, что экстракт плодов расторопши пятнистой не оказывает существенного влияния на активность цитохрома P450 3A4.

Таким образом, можно предположить, что за счет регуляторного влияния таурина на активность CYP3A4 можно существенно снизить гепатотоксичность противогрибковых азолов, в частности итраконазола.

Заключение

Отличительной особенностью таурина по сравнению с другими веществами с гепатопротекторным действием является наличие индуцирующего действия на изофермент цитохрома P450 3A4.

Все противогрибковые препараты метаболизируются с помощью цитохрома CYP3A4 и сами являются не только субстратом, но и ингибитором этого цитохрома. То есть чем дольше они применяются, тем ниже активность цитохрома, выше концентрация противогрибковых азолов и сильнее их повреждающее действие на печень.

Противогрибковые азолы (итраконазол, флуконазол, кетоконазол и др.) применяются очень широко для лечения противогрибковых заболеваний, эффективность их доказана, однако назначение препаратов дан-

ной группы лимитирует развитие побочных эффектов, наиболее серьезным из которых является их сильная гепатотоксичность. Поэтому вместе с противогрибковыми препаратами назначают гепатопротекторы. При этом необходимо учитывать, что гепатопротекторы различаются по влиянию на активность цитохрома CYP3A4: не изменяют (например, экстракт плодов расторопши пятнистой); угнетают (например, флумецинол) и активируют (например, таурин).

Результаты проведенного нами исследования позволили подтвердить предположение о том, что за счет регуляторного влияния гепатопротекторов (таурин) на активность CYP3A4 можно существенно снизить гепатотоксичность противогрибковых азолов при их длительном применении.

Литература

1. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Некоторые аспекты эпидемиологии, патогенеза и терапии онихомикозов // Рос. журн. кожн. и вен. бол. 2005. № 3. С. 42–44.
2. Дубенский В.В. Современный взгляд на проблему онихомикозов // Клиническая дерматология и венерология. 2004. № 3. С. 11–15.
3. Лещенко В.М. Современные антимикотики в дерматологии // Consilium medicum. 2004. С. 186–191.
4. Новоселов В.С., Новоселов А.В. Рациональные подходы к терапии поверхностных микозов // Consilium Medicum, приложение «Дерматология». 2007. № 1. С. 24–27.
5. Курдина М.И., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Системные антимикотики при дерматомикозах и патологии гепатобилиарной системы. Пособие для врачей. М., 2004. 156 с.
6. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. 2002. № 6. С. 55–58.
7. Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К. и др. Метаболизм лекарственных препаратов; под ред. В.Г. Кукеса, В.П. Фисенко. М.: Палей-М, 2001.
8. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. 2001. № 2. С. 16–18.
9. Miyazaki T., Bouscarel B., Ikegami T. et al. The protective effect of taurine against hepatic damage in a model of liver disease and hepatic stellate cells // Adv. Exp. Med. Biol. 2009. Vol. 643. P. 293–303.
10. Горещая М.В., Шейбак В.М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом // Известия Национальной академии наук Белоруссии. 2013. № 3. С. 96–101.
11. Chen S.W., Chen Y.X., Shi J. et al. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis // Dig. Dis. Sci. 2006. Vol. 51 (12). P. 2225–2234.
12. Chen W., Matuda K., Nishimura N., Yokogoshi H. The effect of taurine on cholesterol degradation in mice fed a high-cholesterol diet // Life Sci. 2004. Vol. 74 (15). P. 1889–1898.
13. Dincer S., Ozenirler S., Oz E. et al. The protective effect of taurine pretreatment on carbon tetrachloride-induced hepatic damage—a light and electron microscopic study // Amino Acids. 2002. Vol. 22 (4). P. 417–426.
14. Yildirim Z., Kilic N., Ozer C. et al. Effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1100. P. 553–561.
15. Савельева И. Возможность применения Дибикора в гастроэнтерологии // Медицинский вестник. 03.10.2008. № 31.
16. Ших Е.В., Махова А.А. Экспериментальное обоснование возможности регуляции активности CYP450 3A4 таурином с целью оптимизации фармакотерапии антибиотиками-макролидами // Биомедицина. 2013. № 4. С. 169–173.

Применение Цель Т в ортопедии для лечения дегенеративных заболеваний (аналитический обзор)

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Профессор Г.М. Кавалерский, профессор Л.Л. Силин

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника занимают первое место по распространенности среди всех заболеваний опорно-двигательной системы [16].

Остеоартроз – дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся первичным поражением суставного хряща и дальнейшим вовлечением в процесс субхондральной кости и окружающих мягких тканей (капсулы сустава, связок, синовиальной оболочки). На долю остеоартроза (артроза) приходится 60–70% всех заболеваний суставов, артрозом болеют 10–12% населения. Частота заболеваний нарастает с возрастом. Так, после 50 лет артроз встречается у 27,1%, а после 70 лет – у 90% населения. В последние годы отмечается выраженное «омоложение» заболевания. Опрос 3660 респондентов в возрасте 40–49 лет показал, что более половины из них (71%) страдают от болей в суставах, 52,3% констатируют суставные боли. Даже у 20-летних они встречаются в 4% случаев [29].

Этиология артроза мультифакторная и включает множество эндогенных и экзогенных факторов. Несмотря на современные достижения хирургии суставов, основным методом лечения остается консервативный. Консервативное лечение включает комбинацию нефармакологических (ЛФК, массаж, тракционная, мануальная терапия и т. д.) и фармакологических, неинвазивных и инвазивных методов. Медикаментозное лечение включает введение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов, хондропротекторов, протекторов (эндопротезов) синовиальной жидкости, местное применение мазей, бальзамов и растворов. Препараты назначают перорально, в/м и внутрисуставно.

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных лечению артроза, по мнению ряда авторов, большинству больных (до 75%) лечение не приносит выраженного облегчения, и качество их жизни остается неудовлетворительным [6]. В повседневной практике наибольшее распространение для купирования болей и воспаления получили НПВП. При медикаментозном лечении остеоартроза необходимо учитывать, что речь идет главным образом о длительном применении препаратов, причем чаще – у пациентов старших возрастных групп. Кроме того, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов повышает риск побочных эффектов в 3,5 раза [35].

Побочные эффекты НПВП хорошо известны. Они наиболее часты при длительном применении и чаще всего связаны с поражением ЖКТ и нарушением функции почек. Частота симптомов со стороны ЖКТ при использовании НПВП: диспепсия – до 50% случаев, язва желудка – 15%, язва 12-перстной кишки – 11%, тяжелое поражение пищеварительного тракта – более 2%. 25% всех случаев кровотечения у пациентов старше 60 лет обусловлены приемом НПВП [35]. По другим данным, при длительном применении этих препаратов у 70% больных развивается поражение слизистой желудка, у 15–30% – язва желудка, у 5% – отмечаются кровотечения и перфорация, 0,17% умирает от осложнений. 11 000 госпитализаций в год связаны с приемом НПВП [35].

Проведенные в Австрии исследования показали, что около 5% населения принимают НПВП, при этом половина из них страдает от заболеваний пищеварительного тракта, в 20% случаев обнаруживается язва в ЖКТ. У одного из 150 пациентов развивается кровотечение. Предложенная сопутствующая терапия не решает проблемы [35]. Несмотря на профилактические мероприятия, частота госпитализаций в год в связи с осложнениями терапии (кровотечения, язвы, перфорации) составляют: в Германии – 10 700, в Великобритании – 12 000, в США – 70 000 случаев. Ежегодно от НПВП в Германии гибнет 1100–2200 человек, в Великобритании – 4000, в США – 16 000. Подобные эффекты характерны также и для нового класса НПВП – ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [29]. Считается, что безопасность ингибиторов ЦОГ-2 со стороны пищеварительного тракта преувеличена [35], поэтому поиски альтернативы НПВП – одна из актуальных задач в лечении остеоартроза.

В этом плане представляет определенный интерес наблюдение С.W. Engelbert [29]. Пациент, 39 лет, длительное время болен коксартрозом, весной 1997 г. боли резко обострились, прием диклофенака до 150 мг/сут, парацетамола, ацетилсалициловой кислоты стойкого результата не дал, появились боли в эпигастрии, изжога. После классического обследования и рентгенографии констатирован тяжелый правосторонний коксартроз. Предложено эндопротезирование, от которого больной отказался. Начато лечение препаратом Цель Т в виде околосуставных инъекций 2 р./нед. по 2 ампулы в течение 6 нед. Дополнительно в течение 2 нед. проводились пероральный прием Цель Т по 2 таблетки 3 р./сут и курс аурикулопунктуры с введением препара-

та в триггерные точки. Спустя 6 нед. оставили только пероральный прием препарата по 1 таблетке 3 р./сут. Через 2 нед. от начала лечения отмечено выраженное уменьшение болей, через 4 нед. нормализовалась походка, боли исчезли. Несмотря на то, что острые проявления патологии были купированы, прием таблеток Цель Т продолжен. Каждый год проводились серия околоуставных инъекций, курсы акупунктуры. При наблюдении в течение 10 лет болей нет, пациент сохраняет физическую активность, занимается спортом.

Приведенный пример свидетельствует о том, что **комплексный гомеопатический препарат Цель Т является не только безопасной альтернативой НПВП, но и может превосходить их по лечебному эффекту.** Цель Т относится к группе антигомотоксических препаратов. В основе действия всех подобных средств лежит вспомогательная иммунологическая реакция, заключающаяся в подавлении аутоиммунных процессов посредством регулирования выделения в очаг воспаления про- и противовоспалительных цитокининов [26].

Цель Т – многокомпонентный препарат, в который входят минералы, растительные и биологические ингредиенты. Он оказывает хондротективное и хондростимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее, восстанавливающее и иммуностимулирующее действие. В его состав входит сера, которая принимает участие в синтезе структурных элементов хрящевой ткани. Препарат способствует выработке синовиальной жидкости, тем самым улучшая функциональные характеристики сустава и обменные процессы в хряще.

Цель Т широко используется врачами-аллопатами. Лечение препаратом Цель Т относится к патогенетической терапии, т. к. он обладает не только противовоспалительным эффектом, но и способен осуществлять коррекцию механизмов патологии. Так, суис-органные компоненты обеспечивают восстановление хрящевой ткани, растительные ингредиенты оказывают комплексное противовоспалительное и обезболивающее действие, сера и гидрид кремнезема участвуют в метаболизме хряща, а биокатализаторы активируют клеточное дыхание и окислительно-восстановительные процессы в тканях, тем самым улучшая их регенерацию и нормализуя обмен веществ.

Цель Т выпускается компанией «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмБХ» (Германия) в виде раствора для инъекций, сублингвальных таблеток и мази. Компания рекомендует одновременное или последовательное применение всех 3-х лекарственных форм препарата.

Экспериментально доказано, что Цель Т содержит флавоноиды, известные своими антиоксидантными свойствами [37]. Компоненты препарата оказывают влияние на высвобождение макрофагов интерлейкина-6, которые играют ведущую роль в развитии хронического воспаления и ангиогенеза. В эксперименте на животных было показано, что терапия препаратом Цель Т индуцированного артроза привела к меньшей эрозии хряща, чем в контрольной группе [42]. При этом уровень васкуляризации глубоких слоев хряща был во много раз меньше, чем в группе сравнения. Подчеркнуто, что

Цель Т обладает способностью ингибировать васкуло-эндотелиальный фактор роста [30, 31].

Один из важнейших вопросов лечения остеоартроза – влияние лекарственных средств на морфофункциональное состояние суставного хряща. Для оценки состояния хряща сустава используются методы дифракции рентгенологических лучей и двойного лучепреломления [33, 38]. Методы использованы для оценки морфофункционального состояния суставного хряща в результате лечения гонартроза 1–4-й степени внутрисуставным введением препарата Цель Т 1–2 р./нед., продолжительность лечения – до 3 мес. Исследован биопсийный материал (суставной хрящ), взятый до начала и после окончания курса лечения.

В образцах хряща, взятых после терапии препаратом Цель Т, хорошо видны (по сравнению с начальными исследованиями) уменьшение эрозии и степени минерализации, фосфатно-кальциевые бугорки и стебельчатые тельца уменьшались или вообще отсутствовали. Исчезали и вершины, указывающие на склерозирование хряща. Все это говорит о ревитализации суставного хряща.

Исследования выявили положительное влияние терапии на морфофункциональное состояние суставного хряща. Особенно заметны уменьшение эрозии, обширное новообразование покровного хряща, наличие интерференции, присущей хрящу в стадии активной регенерации [3].

Внутрисуставное введение препарата Цель Т широко распространено и получило достойное отражение в научной литературе [34, 41]. При этом доказаны противовоспалительное, обезболивающее действие, улучшение метаболизма синовиальной оболочки и состава синовиальной жидкости, что имеет благоприятное влияние на регенерацию хряща [41].

В исследовании на 900 больных препарат Цель Т вводили вместе с препаратом **Траумель С** в соотношении 1:1 внутрисуставно или околоуставно, полный курс составлял 10 инъекций в течение 2 нед. (по 5 инъекций в неделю) [23]. Следует отметить что Цель Т показан при дегенеративных изменениях, а Траумель С – при воспалении. У больных с начальными проявлениями остеоартроза (1-я стадия) уже после 2–3 инъекций в 80% случаев боли значительно уменьшались или вообще прошли. Продолжительность ремиссии у 73% больных составила 1 год. В 27% случаев в связи с появлением болей через 6 мес. проводилось в/м введение препарата 2 р./нед. (всего 10 инъекций), достигнут положительный эффект.

У больных с остеоартрозом 2-й степени после 4–5 инъекций отмечалось резкое обострение болевого синдрома. После 7–8 инъекций боль исчезала, проходимость расстояния увеличивалась в 5–6 раз. У всех больных артрозом 2-й степени проводили повторный курс через 6 мес. с дополнительным втиранием мази Цель Т и последующим профилактическим лечением ежегодно.

При остеоартрозе 3-й степени удалось лишь в некоторой степени уменьшить болевой синдром и увеличить подвижность, во всех случаях инъекционная терапия сочеталась с физическими методами лечения. Таким об-

разом, была доказана высокая эффективность инъекционной терапии препаратов Цель Т и Траумель С при остеоартрозе 1-й и 2-й степени.

К такому же мнению пришли О.И. Рыбачук, С.И. Герасименко и соавт. Цель Т вводили 2 р./нед. при остеоартрозе 1–2-й степени внутрисуставно или периартикулярно при гонартрозе, внутрисуставно – при коксартрозе и периартикулярно – при артрозе подтаранного сустава. Продолжительность лечения составила 6–8 нед. К концу 1-й нед. наступало значительное улучшение, к окончанию курса – клиническая ремиссия, которая продолжалась более полугода. В 5 случаях в связи с обострением заболевания через 6 мес. курс лечения повторили.

Авторы пришли к выводу, что внутрисуставное или периартикулярное введение препарата Цель Т на ранних стадиях дегенеративно-дистрофических поражений суставов значительно улучшает состояние больных, помогает восстановить в хряще нарушенный функциональный баланс путем активизации анаболических и подавления катаболических процессов.

Лечение внутрисуставными инъекциями препарата Цель Т имеет многолетние традиции, и их эффективность в подавлении воспаления, обезболивании и обеспечении регенерации хряща подтверждена многочисленными исследованиями [18, 34, 36, 41].

Дозировка препарата Цель Т для внутрисуставных введений колеблется от 1 ампулы при артрозе 1-й степени до 2 при поражении 2–3-й степени 1–2 р./нед., вместе с тем некоторые авторы рекомендуют до 5 инъекций в неделю [23]. На огромном клиническом материале доказаны высокая эффективность и безопасность внутрисуставных инъекций Цель Т. Тем не менее желание уйти от внутрисуставных инъекций побудило авторов разрабатывать методики периартикулярного введения препарата.

Так, Б. Потрафки [18] приводит результаты наблюдения за 350 пациентами с гонартрозом разной степени тяжести, которым назначались околосуставные инъекции; продолжительность лечения составила 12 нед., инъекции проводили в болевые точки околосуставной сумки и в места прикрепления связок. Дозировка составила: для легкой степени артроза по 1 ампуле, для средней и тяжелой – по 2 ампулы 2 р./нед.

Оценка состояния пациентов проводилась на основании клинической проверки функции сустава и болевого синдрома. При этом побочных эффектов не отмечено. Все пациенты хорошо перенесли периартикулярные инъекции, результаты лечения оценены как очень хорошие, переносимость препарата – как отличная. Автор приходит к выводу, что околосуставные инъекции Цель Т по своей эффективности сравнимы с внутрисуставными, при этом отсутствует риск инфицирования сустава. Аналогичные данные об эффективности периартикулярных введений приводят и другие авторы [8, 13, 23, 49].

Очень часто инъекции препарата Цель Т сочетают с препаратом Траумель С [10, 22, 23, 39]. При этом авторы не противопоставляют действие этих препаратов, отмечая, что Траумель С рекомендуется назначать при травмах и остром воспалении, а Цель Т – при дегенеративных изменениях, когда он особенно эффективен [27].

Исследователи отмечают, что благодаря различному типу воздействия на механизмы острых и хронических воспалений, присущих дегенеративным заболеваниям, совместное применение препаратов Цель Т и Траумель С считается вполне обоснованным: Цель Т – для длительного лечения, Траумель С – в начале заболевания и при его обострении [40]. При этом еще и еще раз подчеркивается, что оба препарата обладают прекрасным профилем переносимости.

Лишь в одной работе проведено противопоставление эффекта действия препаратов Цель Т и Траумель С [13]. Проведя исследование 2-х групп больных гонартрозом (менее 40 пациентов), автор приходит к осторожному выводу о большей эффективности препарата Траумель С.

Доказана высокая эффективность введения препаратов Цель Т и Траумель С в биологически активные точки. При этом выявлена большая эффективность, чем при обычном инъекционном введении [28]. Подавляющее большинство авторов считает необходимым после курса инъекций проводить лечение таблетками и мазью Цель Т. Дополнительно используют также иглотерапию и физические методы лечения.

Эффективность применения монотерапии таблетками Цель Т подтверждена многочисленными исследованиями: препарат назначают в дозе от 1 до 3 таблеток в сутки в зависимости от клинических проявлений остеоартроза. Продолжительность лечения составила от 6 до 10 нед. и более [32]. Чем длительнее лечение, тем больше анальгезирующий и противовоспалительный эффект. Лучшие результаты получены при лечении остеоартроза 1–2-й степени [39].

Определенный интерес представляют результаты мультицентрового обследования 498 больных с дегенеративными заболеваниями суставов, применявших **мазь Цель Т** [4]. Наиболее частым показанием к применению мази являлись моноартрозы, кроме того, она назначалась при полиартрозах, спондилоартрозах и других дегенеративных заболеваниях суставов. В зависимости от проявлений конкретной патологии назначалась дополнительная медикаментозная и немедикаментозная терапия.

Чаще всего мазь применяли без повязки, иногда с повязкой, в ряде случаев использовали в сочетании с ионофорезом. Частота втирания мази колебалась от 1 до 5 р./сут, чаще – 3 р./сут, реже всего – 5 р./сут. В подавляющем большинстве случаев мазь использовали в виде монотерапии (75,9%), в 12,1% сочетали с инъекциями Цель Т, в 8,8% – с таблетками Цель Т. Все 3 формы препарата использовали одновременно в 3,2% случаев. Все больные получали немедикаментозную терапию: ЛФК, криотерапию, электротерапию, массаж и др. В ряде случаев назначалась дополнительная медикаментозная терапия противовоспалительными препаратами, местными анальгетиками, кортикостероидами и др.

Уже к 3-му дню лечения суммарный индекс боли заметно снижался, с 3–10-го дня наблюдалось постепенное снижение суммарного индекса боли, сохранявшееся до конца срока наблюдения (более 1 мес.). В ходе терапии констатировано значительное улучшение состояния пациентов: прекратились боли по ночам и при дви-

жении. Лучшие результаты были получены при лечении моноартрозов. Но и при других дегенеративных заболеваниях снижение индекса боли отмечалось уже в первые дни применения мази, в дальнейшем боль постепенно уменьшалась.

Анализ наблюдений показал, что эффективность монотерапии мазью и при ее применении в сочетании с другими формами препарата Цель Т или иными вариантами медикаментозной терапии была одинаковой. В то же время снижение интенсивности боли у получавших дополнительно физиотерапевтическое лечение (ФТЛ) проходило быстрее. При этом влияние ФТЛ проявлялось только со 2-й нед. лечения. Терапевтический эффект мази Цель Т наблюдался в 92,6% случаев, в т. ч. в 75,1% была получена оценка «хорошо» или «очень хорошо».

В другом исследовании проводилось сравнение эффективности применения мази Цель Т с помощью ионофореза и внутрисуставного введения препарата. На основании полученных данных авторы приходят к выводу о высокой эффективности обоих путей введения препарата, отмечая длительный обезболивающий эффект [6]. Переносимость мази отмечена как очень хорошая и хорошая в 95,6% случаев [4].

Как уже отмечалось, одним из важнейших направлений консервативной терапии дегенеративных заболеваний является поиск альтернативы НПВП. Были проведены многочисленные исследования сравнительной эффективности терапии ревматических заболеваний суставов препаратами Цель Т и НПВП [35]. Во всех исследованиях в качестве критерия сравнений использовали индекс WOMAC, при помощи которого были подтверждены преимущества препарата Цель Т. Это относится к сравнению как с диклофенаком, так и с ингибиторами ЦОГ-2. Побочные эффекты у препарата Цель Т не были отмечены ни в одном случае.

Приведем данные одного из этих многочисленных исследований [32]. Наблюдение проведено за 592 пациентами с гонартрозом 1–2-й степени, из них 323 в течение от 6 до 10 нед. получали Цель Т в количестве от 1 до 3 таблеток в сутки. В группе сравнения 269 больных получали ингибиторы ЦОГ-2 целекоксиб 100–200 мг или рофекоксиб 12,5–25 мг. Обе группы сравнимы по выраженности клинических проявлений. Через 4 нед. в обеих группах отмечено достоверное уменьшение симптоматики. Улучшение в контрольной группе было несколько более выраженным, что объясняется быстрым эффектом действия ингибиторов ЦОГ-2, еще через 2 нед. результаты лечения в обеих группах были абсолютно идентичны. Эти результаты совпадали с результатами по шкале WOMAC. Спустя 4 нед. ингибиторы ЦОГ-2 характеризовались большим влиянием на болевой синдром, однако через 6 нед. лечения результаты в обеих группах были сходны.

Существенные различия отмечены в отношении переносимости препаратов. В 90,5% случаев лечения Цель Т переносимость расценена как «отличная». При лечении ингибиторами ЦОГ-2 «отличной» переносимость была у 74% больных. Нежелательных эффектов лечения препаратом Цель Т не было. На фоне применения ингибиторов ЦОГ-2 они отмечены в 3-х случаях и ха-

рактеризовались диареей с рвотой, головокружением и неспецифическими проявлениями со стороны ЖКТ.

Определенные особенности имеет лечение гемофилической артропатии. На фоне хронического прогрессирующего течения гемофилического остеоартроза доминирующим фактором при выборе лекарственного средства является достижение наилучшего соотношения между терапевтическим эффектом и риском снижения активности факторов свертываемости крови и адгезивно-агрегационной активности кровяных телец, которые могут спровоцировать кровотечение [20].

Цель Т вводили в сухой сустав 1 р./нед. на протяжении 5 нед. Автор приходит к выводу, что при такой технологии препарат эффективен для купирования болевого синдрома и позволяет восстановить функцию пораженного сустава. Положительные результаты получены при 1–2-й степени постгеморрагического остеоартроза. Препарат не влиял на активность факторов свертываемости крови, которые участвуют в образовании фактора Ха. Функция тромбоцитов и активность фактора Виллебранда не менялись. Хорошая переносимость препарата Цель Т, отсутствие негативного влияния на системы гомеостаза позволяют проводить пункционную терапию с применением минимального количества гемостатических препаратов [24].

Одним из достоинств препарата Цель Т является то, что он может с успехом применяться в комплексе с традиционным лечением остеоартроза [14]. Проводилась сравнительная оценка эффективности традиционного лечения гонартроза: НПВП (диклофенак 25 мг 3 р./сут), никошпан 1 таблетка 3 р./сут, витамины, компрессы с диметилсульфоксидом, ФТЛ (группа сравнения) с эффективностью терапии основной группы, пациентам которой к проводимому лечению добавляли препарат Цель Т по 1 таблетке 3 р./сут. Общая продолжительность терапии в группах составила 4–5 нед. Исходно болевой синдром был примерно одинаковым в обеих группах (65,3 по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в контрольной группе и 63,3 по ВАШ – в основной). К окончанию лечения в группе Цель Т боли были почти в 2 раза меньше, чем в группе сравнения (соответственно 24 и 41,4). К концу 1-го года после терапии в контрольной группе боли нарастали до 56, тогда как после сочетания традиционного лечения с препаратом Цель Т болевой синдром практически мало изменился (27,5).

При сочетании традиционного комплексного лечения с препаратом Цель Т происходило достоверно более выраженное, чем в контрольной группе, уменьшение синовита, а клинический эффект сохранялся в течение всего срока наблюдения. По данным УЗИ, в отличие от контрольной группы у пациентов наблюдались достоверное увеличение количества суставов с нормальной синовиальной оболочкой и уменьшение числа случаев тендинитов всех мышечных сухожилий.

Применение препарата Цель Т не приводило к увеличению количества нежелательных явлений вследствие лечения [14, 15]. **Использование препарата Цель Т совместно с НПВП позволяет уменьшить дозу последних и снизить их негативное влияние на организм.**

Изучение экономических затрат при лечении НПВП с осложнениями от их применения, с одной стороны, и препаратом Цель Т – с другой, показало, что переход к терапии последним может способствовать достоверной экономии финансовых ресурсов. С медицинской точки зрения, такая смена совершенно оправданна при легкой и средней степени тяжести артроза, особенно с учетом длительности терапии, когда отсутствие побочных эффектов особенно важно [35].

В другом исследовании проводилось сравнение хондропротективной терапии остеоартроза с использованием препаратов хондроитина сульфата и Цель Т в сочетании при необходимости с НПВП [15]. Результаты лечения во всех группах были примерно одинаковы. Вместе с тем затраты на лечение хондропротекторами значительно превышали стоимость терапии препаратом Цель Т. Автор приходит к выводу, что с клинико-экономических позиций целесообразно сочетание курсового лечения, включающего нимесулид и Цель Т. Сочетание препарата Цель Т с НПВП в уменьшенной дозе оправданно и при 3-й (терминальной) стадии артроза, когда по каким-то причинам отказываются от оперативного вмешательства.

Таким образом, Цель Т в качестве монотерапии или в комплексе с другими препаратами оказывается эффективным при остеоартрозе любых этиологии и локализации. Преобладание публикаций о лечении артроза коленного и тазобедренного суставов объясняется в первую очередь частотой поражения именно этих суставов и особой тяжестью клинических проявлений. Именно коленный и тазобедренный суставы – самая инвалидизирующая локализация остеоартроза. 10% лиц старше 55 лет утрачивают трудоспособность из-за гонартроза [39]. Препарат эффективен как при первичном, так и при вторичном артрозе, независимо от количества пораженных суставов. Лучшие результаты получены при остеоартрозе 1–2-й степени. Наилучший эффект применения мазей достигается при лечении моноартроза.

Около 30% населения страдают от болей в спине. Причиной вертеброгенных болей чаще всего является остеохондроз позвоночника – дегенеративное поражение межпозвоночного двигательного сегмента, в первую очередь межпозвоночного диска с разрушением пульпозного ядра и фиброзного кольца. В комплексе лечения остеохондроза используют и антигемотоксические препараты [11, 19, 22, 25].

Группой авторов разработана система биологической терапии остеохондроза с грыжами межпозвоночных дисков [21]. Авторы считают, что основными принципами успешного лечения остеохондроза позвоночника являются комбинированное использование биологических компонентов с ФТЛ, гирудотерапией, их поэтапное назначение в зависимости от динамики состояния больного, длительное применение, электропунктурное тестирование дозы.

В зависимости от поставленных задач восстановительное лечение включает 4 этапа. Цель Т в комплексе лечения применяли на 3-м этапе – с целью восстановления метаболизма межпозвоночных дисков. Ставились следующие задачи: редукция дегенеративных изменений, восстановление кровоснабжения и лимфооттока в

позвоночном двигательном сегменте, улучшение клеточного дыхания, восстановление обменных процессов. При этом непосредственно применение препарата Цель Т обеспечивало прямое метаболическое действие на патологический субстрат заболевания, улучшая эластические свойства диска, повышало его гидрофильность. Цель Т обладает рассасывающим и регенерирующим действием, стимулирует иммунологические саногенетические реакции и влияет на вертебральную деформацию.

В результате годичного лечения установлены нормализация высоты дисков в 67,4% случаев в поясничном и в 73,2% – в шейном отделе, достоверное исчезновение циркулярных протрузий – в 78,6%, задних пролапсов дисков – в 18,8% случаев. Отмечено увеличение гидрофильности межпозвоночных дисков, что свидетельствует о повышении их устойчивости к нагрузкам. Это совпадает с данными других исследований [43].

Инъекции смеси препаратов Цель Т и Дискус композитум 2 р./нед. вдоль паравертебральных мышц в течение 1 мес. с успехом применялись для купирования болей и увеличения подвижности позвоночника при остеохондрозе, спондилоартрозе, уменьшения симптомов радикулита и невралгии [1].

Препарат Цель Т в комплексе с другими антигемотоксическими средствами использовали при гомеосиниатрии болевых синдромов при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника [11]. Выраженный анальгетический эффект был констатирован уже через 2 нед. и продолжал нарастать в течение 6 мес. Через 18 мес. у всех больных отмечалась стойкая ремиссия, тогда как в группе сравнения леченных традиционными технологиями за это время развивались обострения. Автор приходит к выводу, что **Цель Т в комплексе с другими антигемотоксическими препаратами воздействует на все механизмы патогенеза остеохондроза и способствует выраженному терапевтическому эффекту.**

Среди дегенеративных поражений значительное место занимает плечелопаточный периартроз или, точнее, периартропатический синдром плеча. Процесс чаще всего связан с остеохондрозом позвоночника. Цель Т обычно применяют при хроническом течении процесса [17, 27]. Препарат вводили 2 р./нед. по 1–2 ампулы перифокально и в триггерные зоны, для усиления эффекта дополнительно назначали Цель Т в виде таблеток и мази. Также применяли ФТЛ и ЛФК. Эффективность оценивали через 2–4–6 нед. после начала лечения. Переносимость Цель Т оценена как хорошая, доказана высокая терапевтическая эффективность препарата при лечении периартропатического синдрома плеча [9, 17].

Препарат Цель Т использовали и при миофасциальных синдромах в виде в/м инъекций одновременно с применением таблетированной формы. При назначении гомеопатической терапии учитывались висцеральная патология, использование акупунктурных сигнальных точек. В ряде случаев медикаментозная терапия дополнялась мануальной. Достоверно показано, что проводимая лекарственная терапия является эффективным методом за счет редукции мышечного гипертонуса и снижения уровня интенсивности болей. Мануальная терапия и

препарат Цель Т при их совместном использовании обладают эффектом взаимного усиления, обеспечивая положительный результат в 92,6% случаев [9].

Таким образом, антигомотоксический препарат Цель Т широко применяют для лечения дегенеративных заболеваний опорно-двигательной системы. Всеми авторами отмечена его высокая переносимость. Не описано ни одного случая побочного эффекта препарата. Он обладает хорошим противовоспалительным и обезболивающим действием, что позволяет рекомендовать его как полноценную альтернативу НПВП. Это особенно важно при длительном применении лекарства, когда прием НПВП вызывает выраженные нежелательные явления. При необходимости Цель Т может применяться совместно с ингибиторами ЦОГ-2, что уменьшает вероятность негативного воздействия последних на организм.

Основное значение препарата Цель Т в том, что он оказывает хондропротективное и хондростимулирующее действие, активизирует синтез хондроцитов, увеличивает гидрофильность хряща и пульпозного ядра, обеспечивая тем самым их устойчивость к нагрузкам.

Препарат способствует выработке нормальной синовальной жидкости, улучшая тем самым фрикционные свойства сустава и обменные процессы в хряще, оказывает иммуностимулирующее действие, влияет на патогенез заболевания и является базисным при лечении дегенеративных поражений.

Цель Т применяется в виде в/м, внутрисуставных, периартикулярных, паравертебральных инъекций, гомеосиниатрии (введение в биологически активные точки), мезоинfiltrации (субдермальные инъекции в болевые точки), в виде таблеток и мази.

Достоинством лечения препаратом Цель Т является и то, что оно может проводиться как в стационаре, так и амбулаторно. В зависимости от поставленных задач Цель Т может сочетаться с другими антигомотоксическими средствами и иными лекарственными препаратами. Цель Т может с успехом использоваться в практике не только ортопеда-травматолога, но и хирурга, невролога, терапевта, артролога, ревматолога и гематолога.

Литература

1. Асвелен Деннис Ван. Синдром пояснично-крестцовых болей // Биологическая терапия. 2008. № 2. С. 25.
2. Багирова Г.Г., Майко О.Ю. Остеоартроз: современный взгляд на проблему. Оренбург, 2003. 57 с.
3. Бонфилио Дж., Церера П. Исследование терапевтической эффективности переносимости антигомотоксического препарата Цель Т // Биологическая терапия. 2000. № 1. С. 13–18.
4. Вадик Р.Е., Штайнинггер К. и др. Терапия дегенеративных заболеваний препаратом Цель Т – результаты мультицентренного обследования 498 пациентов // Биологическая медицина. 1995. № 1. С. 27–34.
5. Волков А.И., Гусев Е.И. и др. Основные задачи Международной декады (The Bone and joint Decade 2000–2010) в современной борьбе с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России // Научно-практическая ревматология. 2001. № 2. С. 4–8.
6. Вольданска-Ононьска М., Рыкала-Ковальска А. Сравнительная оценка терапевтической эффективности препарата Цель Т при внутрисуставных инъекциях и в виде мази при моноартрозе у больных с дегенеративными изменениями коленных суставов // Биологическая терапия. 2000. № 1. С. 19–21.
7. Дворкина И.Б., Майко О.Ю. и др. Метод биорезистентной терапии в комплексном традиционном лечении гонартроза: Тезисы доклада на научно-практической конференции «Некоторые клинические аспекты работы врачей общей практики». Оренбург, 1998. С. 37–38.

8. Думин П.В., Фурман Н.В. и др. Сравнительная эффективность применения раствора для инъекций Цель Т методом остерефлексотерапии с внутрисуставным и периартикулярным введением при лечении диф. артроза коленного сустава.
9. Карцев А.А. Комплементарная терапия миофасциальных болевых синдромов при остеохондрозе пояснично-крестцового отдела позвоночника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2000. 26 с.
10. Кершот Я. Применение биопунктуры при лечении хронических воспалительных заболеваний // Биологическая терапия. 2008. № 2. С. 10–12.
11. Комлева Н.Е. Гомеосиниатрия болевых синдромов при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника. Антигомотоксическая терапия боли. М., 2008. С. 4–6.
12. Лиля А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 28. С. 1558–1562.
13. Лунин В.Л. Оценка эффективности гомеопатической терапии у больных гонартрозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 26 с.
14. Майко О.Ю. Эффективность применения методов гомеопатической и биорезонансной терапии гонартроза в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2000. 34 с.
15. Майко О.Ю. Метод «затраты/эффективность» в оценке клинко-экономической эффективности хондропротективной терапии остеоартроза с использованием препаратов Структурм, Хондронол и Цель Т // Биологическая медицина. 2008. № 2. С. 34–39.
16. Насонова В.А., Холтаева Н.Г. Международное десятилетие болезней костей и суставов // Терапевтический архив. 2001. № 5. С. 5–7.
17. Потрафки Б., Штайнбах А. Periarthropatia humeroscapularis и ее антигомотоксическая терапия // Биологическая терапия. 2001. № 1. С. 26–27.
18. Потрафки Б. Околосуставные инъекции препарата Цель Т при гонартрозе как альтернатива внутрисуставным инъекциям // Биологическая медицина. 1996. № 2. С. 15–16.
19. Райсс Г. Антигомотоксическая терапия заболеваний позвоночника // Биологическая медицина. 1996. № 2. С. 9–14.
20. Раскокова Е.А. Оптимизация восстановительной ортопедической терапии и функциональной реабилитации больных гемофилией при снижении трансфузионных нагрузок: Автореф. дис. ... канд. мед. М., 1991. 17 с.
21. Ролжик И.С., Галанов В.П. Грыжи межпозвоночных дисков поясничного отдела и их биологическая терапия // Биологическая медицина. 1999. № 1. С. 22–27.
22. Румянцев Г.М., Яковенко А.М. и др. Эффективность терапии вертебробазиллярной недостаточности при остеохондрозе шейного отдела позвоночника препаратами: Тезисы доклада на симпозиуме Heel «Биологические средства «Хеель» – комплексный подход к проблеме здоровья». 1997. С. 71.
23. Степанова Л.В. Практический опыт антигомотоксической терапии заболеваний суставов в условиях санатория // Биологическая медицина. 2000. № 1. С. 49–50.
24. Суховой М.В., Ющенко П.В. Восстановительное лечение постгеморрагического остеоартроза коленных суставов у больных гемофилией антигомотоксическим препаратом Цель Т // Биологическая терапия. 2000. № 1. С. 7–12.
25. Фразе В., Баурр Г. Современная гомеосиниатрия: практическое руководство. Т. 2. М.: Арнебия, 2005. 127 с.
26. Хайне Х. Иммунологическая воспалительная реакция, вызванная антигомотоксической терапией воспалительных заболеваний суставов // Биологическая медицина. 1999. № 1. С. 5–8.
27. Хесс Х. Показания к применению препаратов Траумель С и Цель Т в травматологии и ортопедии // Биологическая медицина. 1996. № 2. С. 17.
28. Чабанов Д.А. Опыт применения комплексных препаратов Траумель С и Цель Т в спортивной медицине: Тезисы доклада на симпозиуме Heel «Биологические средства «Хеель» – комплексный подход к проблеме здоровья». СПб., 1997. С. 13–14.
29. Энгельберт К. Безопасная альтернатива НПВС // Биологическая медицина. 2006. № 2. С. 62.
30. Basiniq, Bussolati S. et al. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix // Biofactors. 2007. Vol. 29 (1). P. 11–18.
31. Basiniq, Santini S.E. et al. Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation // Ann NY Acad Sci. 2007. Vol. 1095. P. 371–376.
32. Birnesser H., Klein H. et al. // A modern homeopathic medication works as well as COX-2 inhibitors // Der Allgemeinarzt 2003; Vol. 4: 261–264.
33. Corea P. et al. La definizione della curva struttura patologia // La Med Biol. 1997. Vol. 4. P. 29–34.
34. Lesiak A. et al. Wstupna ocean sruteczhoci iniergi dostanonych preparatu Zeel w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawow kolanowych // Medycyna Biologiczna. 1998. Vol. 2. P. 30–34.
35. Jacoby R.K. Medikamentose Arthrosetherapie: gesundheitsekononische Aspekte // Biol Med. 2003. Vol. 2. P. 85–87.
36. Kwiatkowski K. Etiopatogeneza, profilaktyka i leczenie zachowaweze choroby zwyrodnieniowej stawow kolonowego // Chir. Narz Ruchu Ortop Pal. 1998. Vol. 63 (1). P. 29–46.
37. Mersch-Sundermann V., Kassie F. et al. Extract of Toxicodendron quercifolium caused genotoxicity and antigenotoxicity in bone marrow cells of CD1 mice // Food Chem Toxicol. 2004. Vol. 42 (10). P. 1611–1617.
38. Orlandini A. et al. L'efficacia di indagine in vitro // La Med Biol. 1996. Vol. 3. P. 26–36.
39. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of healthcare // Ann Rheum Dis. 2001. Vol. 60. P. 91–97.
40. Plotkin M., Smith A. Biomodulation by osteoarthritis // J Biomed Ther. 2008. Vol. 2. P. 4–7.
41. Podbielkowski J., Nejman B. Roztwir do iniekcji Zeel P w leczeniu zmian zwyrodnieniowo-zniks. Stawow Donesienie // Medycyna Biologiczna. 1996. Vol. 2. P. 38–49.
42. Stancikova M., Bely M. et al. Effects of Zeel comp. on experimental osteoarthritis in rabbit knee // Rheumatologia. 1999. Vol. 13. P. 101–108.
43. Weh L., Froschle G. Beeinflussung der Knorpelmechanik durch Medikamenteninkubation – eine biomechanische Studie // Extracta orthopedica. 1982. Vol. 4. P. 303–308.

ТЕСТЫ

- Симптом Лукина–Либмана – это:
 - петехии с белым центром на глазном дне рядом с диском зрительного нерва;
 - петехии на конъюнктиве нижнего века;
 - эритематоидные безболезненные высыпания на ладонях и подошвах;
 - узелкообразные кожные высыпания;
 - подногтевые кровоизлияния.
- Железодефицитной анемии средней тяжести соответствует содержание гемоглобина в крови:
 - 120–80 г/л;
 - 80–60 г/л;
 - 60–40 г/л;
 - менее 40 г/л;
 - 140–120 г/л.
- Фуникулярный миелоз развивается при:
 - железодефицитной анемии;
 - талассемии;
 - серповидно-клеточной анемии;
 - B_{12} -дефицитной анемии;
 - болезни Минковского–Шоффара.
- Перечислите методы диагностики нарушений ритма и проводимости сердца:
 - электрокардиография;
 - суточное мониторирование по Холтеру;
 - электрофизиологическое исследование;
 - эхокардиография;
 - сцинтиграфия миокарда.
- Аускультативными признаками перикардита являются:
 - глухие тоны сердца;
 - систолический шум во всех точках аускультации;
 - шум трения перикарда;
 - парадоксальный пульс;
 - систолический шум на вершухе.
- Укажите клинические проявления хронического гастрита в период обострения:
 - цитолитический синдром;
 - холестатический синдром;
 - синдром портальной гипертензии;
 - синдром желудочной диспепсии;
 - синдром мальабсорбции.
- Клинические проявления, характерные для хронического атрофического гастрита:
 - выраженный болевой синдром в эпигастриальной области, возникающий в ночное время;
 - изжога, рвота кислым содержимым;
 - появление прожилок крови в кале;
 - наличие гиперхромной анемии в общем анализе крови;
 - положительный симптом раздражения брюшины.
- Для желудочно-кишечного кровотечения при язвенной болезни характерно:
 - рвота кофейной гущей;
 - боли в правом подреберье;
 - мелена;
 - изжога;
 - положительный симптом Щеткина–Блюмберга.
- Креаторея – это:
 - повышенное содержание в кале нейтрального жира;
 - повышенное содержание в кале мышечных волокон;
 - повышенное содержания в кале липазы;
 - обесцвеченный кал;
 - остатки непереваренной пищи в кале.
- Признаки внутрисекреторной (эндокринной) недостаточности поджелудочной железы:
 - сухость во рту, жажда;
 - повышение уровня амилазы в крови;
 - повышение уровня глюкозы в крови;
 - желтуха;
 - диарея.
- Основными этиологическими факторами хронического панкреатита являются:
 - Helicobacter pylori*;
 - злоупотребление алкоголем;
 - дуоденогастральный рефлюкс;
 - холелитиаз;
 - сахарный диабет.
- К характерным клиническим признакам алкогольной болезни относятся:
 - желтуха, петехии и геморрагии, периферические отеки;
 - гепатомегалия, спленомегалия, гинекомастия, желтуха;
 - контрактура Дюпюитрена, атрофия яичек, увеличение околоушных желез, атрофия мышц, полиневриты;
 - пальмарная эритема, «голова медузы», асцит;
 - темная пигментация кожи, дневная сонливость, носовые кровотечения.
- Для лечения портальной гипертензии целесообразно использование:
 - ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина;
 - антагонистов кальциевых каналов;
 - диуретиков;
 - β -адреномиметиков и холинолитиков;
 - β -адреноблокаторов и нитратов.
- Миеломная болезнь – это заболевание, характеризующееся:
 - образованием антител к париетальным клеткам желудка;
 - пролиферацией плазматических клеток и секрецией моноклонального Ig;
 - миелоидной гиперплазией с наличием филадельфийской хромосомы;
 - пролиферацией всех ростков кроветворения;
 - лимфоидной гиперплазией с наличием клеток Березовского–Штернберга.

Ответы

1 – в. 2 – б. 3 – г. 4 – а, б, в. 5 – а, в. 6 – г. 7 – г. 8 – а, в. 9 – б. 10 – а, в. 11 – б, г. 12 – в. 13 – д. 14 – б.

ЗАДАЧИ

Задача № 1

Женщина, 49 лет. Обратилась к врачу с жалобами на одышку при физической нагрузке, которая появилась 3 мес. назад, повышение температуры тела до 37,3–37,5°C по вечерам, боли в суставах кистей рук, побеление пальцев рук на холоде. Была диагностирована двухсторонняя нижнедолевая пневмония, по поводу которой больная получала антибиотики в течение 1 мес. Состояние не улучшалось, больная была госпитализирована.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы на руках плотные, имеются участки пигментации. Акроцианоз. В легких везикулярное дыхание, в нижних отделах – крепитирующие хрипы. ЧСС – 92 уд./мин, АД – 130 и 80 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Дизурий нет. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный.

Ваш предположительный диагноз?

Задача № 2

Молодой человек, 17 лет. Через 2 нед. после носоглоточной инфекции возникли сердцебиение, одышка при физической нагрузке, субфебрильная температура. Обратился к врачу. При обследовании: нормального телосложения, кожные покровы чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. В легких дыхание везикулярное. Хрипов нет. ЧД 18/мин. Сердце расширено влево на 1,5 см. Первый тон на верхушке ослаблен, систолический шум, не иррадирует. Выслушивается 3-й тон. ЧСС – 88 уд./мин. Ритм правильный. АД – 110/70 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги. Дизурий нет.

На ЭКГ: нормальное положение ЭОС. Синусовая тахикардия. Удлинение интервала PQ до 0,22 с.

Ваш предположительный диагноз?

Задача № 3

Вас вызвали на консультацию в хирургическое отделение.

Больная С., 53 года. Жалуется на желтушность кожи и слизистых, кожный зуд, усиливающийся при контакте с водой, неприятный привкус во рту, слабость, недомогание, периодически субфебрилитет.

Ранее практически здорова. В течение последнего полугодия беспокоил сильный кожный зуд, в течение последних 2-х мес. появилась и нарастает желтуха, выявлен субфебрилитет. Была госпитализирована в инфекционный стационар, где диагноз инфекционных гепатитов отвергнут, и больная с подозрением на механическую желтуху переведена в хирургическое отделение.

При обследовании в хирургическом отделении (ЭГДС, УЗИ, КТ) механическая природа желтухи исключена. В биохимическом анализе крови – повышение уровня билирубина, преимущественно за счет его прямой фракции, концентрация АЛТ и АСТ увеличена в 1,5–2 раза (в динамике). Протромбин, альбумины – в пределах нормы, отмечается резкое повышение уровня холестерина.

Ваш предположительный диагноз?

Задача № 4

Женщина, 22 года. Жалуется на учащение стула до 4–5 р./сут, периодические «крутящие» боли вокруг пупка, не связанные четко с приемом пищи и стулом, слабость, сердцебиение, головокружение при физической нагрузке, снижение настроения и работоспособности, судороги в кистях и стопах. Кал кашицеобразный. Каловые массы обильные, светло-желтого цвета, содержат кусочки непереваренных овощей, плохо отмываются от унитаза холодной водой.

Больна в течение 8–9 мес., когда после срочных неосложненных родов появилось послабление стула и постепенно сформировались указанные жалобы. Похудела на 8 кг. Температура тела на протяжении болезни нормальная. Пыталась лечиться самостоятельно: принимала фуразолидон, смектит диоктаэдрический, панкреатин без четкого положительного эффекта. Соблюдение в течение нескольких дней диеты в виде употребления в пищу небольшого количества сухарей, крепкого чая и черничного киселя приводит к урежению стула и уменьшению количества каловых масс.

В анамнезе частые «пищевые отравления», замедленное физическое развитие в детстве, умеренная железодефицитная анемия во время беременности.

При осмотре: кожа и слизистые бледные, чистые. Дефицит массы тела (рост 160 см, масса тела 52 кг). Сухость кожи, «заеды» в углах рта, ногти с выраженной поперечной исчерченностью. В легких хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 90/мин, АД – 90/70 мм рт. ст. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в мезогастррии, урчит, шум плеска над слепой кишкой. Размеры печени и селезенки не изменены.

В анализе крови: гемоглобин – 90 г/л, умеренная гипохромия эритроцитов, лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ – 12 мм/ч. В биохимическом анализе крови выявлено снижение уровня общего белка до нижней границы нормы, снижение уровня сывороточного железа, снижение уровня калия и кальция до нижней границы нормы. Анализ мочи – без патологии.

Бактериологическое исследование кала: патогенной флоры не обнаружено. Отмечено отсутствие бифидобактерий, увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки.

При УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. При рентгеноскопии желудка органической патологии не выявлено, отмечается снижение тонуса начальных отделов тонкой кишки.

Ваш предположительный диагноз?

Ответы

Задача № 1. Системная склеродермия.

Задача № 2. Острая ревматическая лихорадка.

Задача № 3. Первичный билиарный цирроз печени.

Задача № 4. Глютеновая энтеропатия.

КАЗАНЬ
23–25 октября
2014 года



**IV ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
КАЗАНСКИЕ ЧТЕНИЯ»**
Korston Hotel & Mall Kazan

- Ургентная гинекология: единый протокол оказания помощи как насущная потребность.
- Кровотечения во время беременности, в родах и в послеродовом периоде: лечебная тактика и профилактика осложнений.
- Тромбозы и эмболии: ошибки и контраверсии профилактики.
- Хронический эндометрит как наиболее распространённая причина спорадического самопроизвольного прерывания беременности.
- Прегравидарная подготовка — острая необходимость для подавляющего большинства женщин. Нереализованный потенциал метода.
- ВЗОНТ: разная этиология — разная тактика ведения пациенток.
- Бактериальный вагиноз вне и при беременности: обсуждаем терапевтические стандарты.
- Реконструктивно-пластическая хирургия промежности: рост популярности.

Status Praesens
Professional



Что?

IV Общероссийский научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал
России: казанские чтения»

Где?

Казань

Отель Korston Hotel & Mall
(ул. Ершова, д. 1а)

Когда?

**23–25 октября
2014 года**





Цель Т

Эффективная, натуральная и комплексная терапия артрозов

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

- Достоверно выраженное противовоспалительное, хондропротекторное и регенеративное действие на артрозы различной локализации
- Эффективность препарата и отличный профиль безопасности (в т.ч. в сравнении с НПВП) доказаны в многочисленных клинических исследованиях
- По эффективности не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2 при лучшем профиле безопасности
- Сочетается с другими НПВП и хондропротекторами в комплексных схемах терапии артрозов и других дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, также может использоваться для монотерапии в качестве альтернативы традиционным средствам
- Три разные лекарственные формы позволяют варьировать схему терапии, адаптируя ее к конкретным обстоятельствам и индивидуальным особенностям пациента



-Heel

www.heel.com