



# МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 3, 2013



**ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ  
ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ**

# Содержание:

## ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ

<b>Генерализованная лимфаденопатия инфекционной этиологии у детей: вопросы дифференциальной диагностики</b> С.Ю. Терещенко	<b>129</b>
<b>Новые подходы к лечению болевых состояний в клинической практике</b> Н.В. Чичасова, В.В. Звонарев, Т.Н. Цапина, Г.Р. Имаметдинова	<b>134</b>
<b>Новые возможности лечения остеоартроза: комбинированная форма мелоксикама и хондроитина сульфата</b> В.В. Бадокин	<b>139</b>
<b>Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит</b> Т.В. Сологуб, О.Ю. Осиновец	<b>144</b>
<b>Цефиксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности</b> Б.С. Белов	<b>147</b>
<b>Ингибиторы АПФ – лидеры в лечении АГ. Фокус на лизиноприл</b> Н.А. Джаиани	<b>154</b>
<b>Влияние повышенной температуры воздуха на электролитный баланс, гемодинамику и качество жизни больных артериальной гипертонией и возможность профилактического использования препарата Панангин</b> М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев, О.Н. Свирида, А.Е. Кузмина, П.В. Галанинский, Л.С. Шаталина	<b>159</b>
<b>Неврозы (клиника, динамика, терапия)</b> М.А. Лебедев, С.Ю. Палатов, Г.В. Ковров	<b>165</b>



## РМЖ

№ 3, 2013  
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

И.Г. Шляхин

### редакционная коллегия

главный редактор  
А.Н. Хитров  
редактор-корректор  
Т.В. Дека  
редактор  
Н.А. Чепкунова

### 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.С. Лопатин  
Проф. А.Д. Макацария  
Проф. Е.Л. Насонов  
Проф. Ю.М. Овчинников  
Проф. М.А. Пирадов  
Проф. В.Н. Прилепская  
Проф. В.С. Савельев  
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 ПО «Периодика»  
Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3 стр. 4  
Заказ № 14301

Распространяется по подписке  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ №ФС 77-41718 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

# Генерализованная лимфаденопатия инфекционной этиологии у детей: вопросы дифференциальной диагностики

Профессор С.Ю. Терещенко

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,  
Красноярский филиал гематологического научного центра Минздравсоцразвития РФ

Периферическая лимфаденопатия (ПЛА) – это увеличение размеров одного или нескольких периферических лимфатических узлов в одной (локальная ПЛА) или нескольких анатомически разобщенных (генерализованная ПЛА) лимфатических группах. В отличие от периферической лимфаденопатии отдельно выделяют увеличение внутригрудных, абдоминальных, ретроперитонеальных лимфоузлов, которое уверенно можно диагностировать только с помощью различных визуализирующих методов (рентгенография, ультрасонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография). Одновременное наличие ПЛА хотя бы в одной периферической группе и увеличенных интраторакальных/интраабдоминальных лимфоузлов (спленомегалия здесь не учитывается) считается генерализованной лимфаденопатией.

Разделение лимфаденопатии на локальную (региональную) и генерализованную формы имеет важнейшее диагностическое значение, в связи с чем клиницисту в процессе диагностического поиска всегда нужно стремиться к обследованию всех возможных лимфатических групп. При этом необходимо помнить, что отдельные группы периферических лимфоузлов (верхнешейные, подмышечные, паховые) обычно пальпируются у совершенно здоровых детей, в то время как увеличение до степени пальпируемости лимфоузлов особых локализаций (например, нижнешейных, надключичных, эпитрохлеарных) в большинстве случаев является признаком заболевания.

Симметрично-двустороннее умеренное (<2 см) увеличение лимфоузлов, характеризующееся мягкоэластичной консистенцией, хорошим отграничением отдельных лимфоузлов, отсутствием воспалительных изменений мягких тканей, обычно вызвано их гиперплазией и **характерно для вирусной инфекции.**

Несимметричное значительное (>2 см) увеличение лимфоузлов, характеризующееся значительной плотностью, напряженностью, плохим отграничением от окружающих тканей, признаками воспаления (гиперемия, локальная гипертермия, болезненность, флюктуация), часто **вызвано острой бактериальной инфекцией.**

Несимметричное, чаще умеренное, увеличение лимфоузлов, характеризующееся медленным ростом, четкими краями, минимальными признаками воспаления (кожа над ними эритематозная, но не теплая), возможной флюктуацией, характерно для **хронической бактериальной/грибковой инфекции.**

Увеличенные, плотные, но не напряженные («плотно-резиновой» консистенции), безболезненные, хорошо отграниченные от окружающих тканей лимфоузлы без признаков воспаления характерны для дебюта лимфо-

гранулематоза/лимфомы. В дальнейшем, по мере роста, такие лимфоузлы теряют подвижность и ограниченность от окружающих тканей и соседних лимфоузлов, формируются конгломераты лимфоузлов. Лимфоузлы каменной плотности часто являются следствием их метастатического поражения.

Наиболее частой причиной увеличения периферических лимфоузлов у детей является вирусная или бактериальная инфекция. Значительно реже могут быть диагностированы различные системные иммуновоспалительные и онкологические заболевания. Наконец, ряд относительно редких состояний, не входящих в перечисленные этиопатогенетические группы, также могут сопровождаться увеличением периферических лимфоузлов (саркоидоз, лекарственная ПЛА, иммунодефициты, болезни накопления, амилоидоз и др. [1]). Необходимо подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев наряду с генерализованной лимфаденопатией у пациентов имеется набор других анамнестических и клинических признаков, позволяющий уже при первичном осмотре с большей или меньшей степенью уверенности предположить диагноз или хотя бы отнести ПЛА в одну из вышеперечисленных групп заболеваний. Например, наличие сочетания лихорадки, катаральных явлений, фарингита и нередко экзантемы свидетельствует о высокой вероятности вирусной инфекции. Напротив, отсутствие катаральных явлений/фарингита при генерализованной ПЛА является поводом для тщательного исключения иммуновоспалительных и онкологических заболеваний, особенно при сочетании с такими признаками, как потеря веса, длительная необъяснимая лихорадка, персистирование острофазовых изменений (СОЭ, СРБ) более 4 нед., увеличение лимфоузлов в отдельных группах (нижнешейные и надключичные) и до размеров, превышающих 3 см.

## Основные клинко-патогенетические группы генерализованной лимфаденопатии инфекционной этиологии

**Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобный синдром инфекционной природы.** Инфекционный мононуклеоз (ИМ) характеризуется триадой основных клинических симптомов – выраженная и нередко длительная лихорадка, тонзиллярный фарингит (нередко – с затруднением носового дыхания) и лимфаденопатия [2].

В большинстве (90%) случаев этиологическим фактором ИМ является вирус Эпштейн–Барра (ВЭБ), в этом случае речь идет о ВЭБ-положительном варианте. ВЭБ-негатив-

ный ИМ (моноклеозоподобный синдром) встречается в 10% случаев и может быть вызван цитомегаловирусом (ЦМВ), возбудителем токсоплазмоза, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусами герпеса (внезапная экзантема, которая вызывается вирусом HHV-6, возможно, и HHV-7) и вирусами гепатита В и А. Возможны и неинфекционные причины моноклеозоподобного синдрома, например использование некоторых лекарственных препаратов, системная красная волчанка, лейкоз и т.д. [2].

Для ВЭБ-позитивного ИМ характерна цервикальная ПЛА (чаще всего увеличиваются заднешейные лимфоузлы), выявляется лимфаденопатия и в других группах, например затылочных, подмышечных, эпитрохлеарных и паховых, что позволяет отграничить ИМ от стрептококкового фарингита. Могут увеличиваться медиастинальные лимфоузлы. В течение 2–4 нед. у большинства больных увеличенные лимфоузлы значительно уменьшаются в размерах, хотя у некоторых пациентов ПЛА может персистировать (см. «хроническая активная ВЭБ-инфекция» ниже).

Характерна выраженная слабость, которая может сохраняться длительное время после острого эпизода. В 50% случаев обнаруживается спленомегалия, в 30–50% – гепатомегалия, в 5–10% – желтуха. Может быть макулопапулезная или уртикарная экзантема (наиболее характерно появление сыпи после использования антибиотиков), часто можно увидеть характерную энантему на небе. Характерны абсолютный лимфоцитоз, моноцитоз и наличие атипичных моноклеаров. Часто выявляется повышение уровня печеночных аминотрансфераз.

ВЭБ чрезвычайно широко распространен в популяции, и у детей младшего возраста первичное инфицирование часто проходит бессимптомно или под маской банального ОРВИ. Пик характерных клинических проявлений ВЭБ-позитивного ИМ приходится на подростковый возраст. Подтвердить диагноз необходимо выявлением специфических гетерофильных антител либо специфических IgM (персистируют около 3 мес. после инфицирования) и IgG (персистируют пожизненно) против вирусного капсидного антигена (VCA), можно выявить виремию методом ПЦР. Антитела к вирусному нуклеарному антигену (EBNA) появляются на 6–12 нед. и персистируют пожизненно.

**Хроническая активная ВЭБ-инфекция** – редкое состояние, критерии диагностики – персистирующие лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, повышение уровня печеночных трансаминаз, цитопения, детекция виремии (ПЦР) в высоких титрах. Ошибочно принимают за хроническую ВЭБ-инфекцию простое наличие длительных слабости/астении/субфебрилитета (очень характерных после острого эпизода ВЭБ-позитивного моноклеоза для большинства пациентов, которые нередко описывают свое состояние как многомесячную «хроническую простуду») с одновременной лимфаденопатией (или без таковой) и детекцией различных специфических антител, некоторые из которых, как указывалось выше, продуцируются пожизненно [3]. Такое расширенное понимание хронического инфекционного процесса может увести врача от правильного диагноза. Астения после перенесенной острой ВЭБ-инфекции проходит самостоятельно без лечения через 3–9 мес. [4]. Лечение истинной хронической активной ВЭБ-инфекции в настоящее время не разработано [3].

**ЦМВ-инфекция** чаще всего протекает асимптоматично либо под маской обычного ОРВИ, но иногда проявляется моноклеозоподобным синдромом с клиническими и гематологическими признаками, идентичными таковым при ВЭБ-позитивном ИМ (включая наличие сыпи и атипичных моноклеаров) [5]. Однако при ЦМВ-инфекции в этом случае на первый план выходит пролонгированная лихорадка (постоянного, тифоидного типа), генерализованная лимфаденопатия и фарингит выражены значительно слабее. Значительная цервикальная ПЛА выявляется несколько реже, чем при ВЭБ-инфекции. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM или 4-кратным ростом титра IgG в парных сыворотках, взятых с интервалом 2–4 нед. Специфическое лечение инфекции у иммунокомпетентных пациентов не требуется.

**Токсоплазмоз** – широко распространенное инфекционное заболевание, вызываемое внутриклеточным протозойным паразитом *Toxoplasma gondii*. Источник инвазии – различные виды домашних и диких млекопитающих (кошки, собаки, кролики и др.) и птиц. Наиболее частое клиническое проявление – локальная двусторонняя (реже – односторонняя) цервикальная лимфаденопатия, общие инфекционные симптомы выражены слабо. В 1/3 случаев одновременно выявляется генерализованная лимфаденопатия. Хотя чаще всего заболевание протекает малосимптомно, изредка возможно развитие моноклеозоподобного синдрома, чаще – без характерных для ВЭБ и ЦМВ гематологических сдвигов, лихорадка выражена значительно слабее и может отсутствовать, хотя цервикальные и другие лимфоузлы часто увеличены значительно. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM и IgG (с определением avidности), могут обнаруживаться атипичные моноклеары. Подавляющее большинство случаев острой инфекции у иммунокомпетентных пациентов лечения не требует [1].

В некоторых случаях моноклеозоподобный синдром может быть вызван системной герпес-вирусной инфекцией (HHV-6, HHV-7) и вирусами гепатита В (реже – гепатита А), что нужно всегда иметь в виду при обнаружении повышения уровня печеночных трансаминаз и гепатомегалии. Хронический вирусный гепатит С может проявляться широким кругом внепеченочных синдромов в различных сочетаниях: астенией, лимфаденопатией, криоглобулинемией (пурпура, артралгии, слабость), кожными проявлениями, включая кожный васкулит, сиалоаденитом, тиреоидитом, гломерулонефритом, увеитом, диабетом, лимфомой [6]. Так же как и при ВЭБ-инфекции, в случае вирусных гепатитов преимущественно увеличиваются заднешейные лимфоузлы. Подтверждается диагноз выявлением специфических антител и вирусных антигенов.

**ВИЧ-инфекция** в стадии первичных проявлений типично характеризуется наличием лихорадки, признаков фарингита и генерализованной лимфаденопатии, т.е. классической триады моноклеозоподобного синдрома. Характерно также наличие головной боли, миалгии/артралгии, полиморфной сыпи, язвенного поражения слизистых, возможны гепатоспленомегалия, диарея. Указанные симптомы обычно появляются в период от 3 нед. до 3 мес. с момента первичного инфицирования. Чаще всего поражаются затылочные, шейные, подмышечные и паховые группы лимфоузлов, после стихания

общих симптомов ПЛА может персистировать многие месяцы. Гематологические изменения аналогичны таковым при ВЭБ-инфекции, хотя атипичные мононуклеары обнаруживаются реже. Дифференциальный диагноз ВИЧ- и ВЭБ-инфекций по клиническим данным затруднителен, необходимо обращать внимание на следующее:

- для ВИЧ-инфекции характерно формирование мелких, четко отграниченных, болезненных язвочек слизистой рта и/или половых органов, что совершенно не свойственно для инфекций, вызванных ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмой, вирусами гепатита;

- при ВИЧ-инфекции макулопапулезная (реже – уртикарная, везикулярная, пустулезная) сыпь в области головы, шеи, верхней части туловища, конечностей появляется спонтанно через 48–72 ч после начала лихорадки, вне какой-либо связи с использованием антибактериальных препаратов, в то время как при ВЭБ-инфекции появление сыпи обычно провоцируется использованием антибиотиков (чаще всего аминопенициллинов);

- для ВЭБ-инфекции характерен более выраженный тонзиллярный фарингит, как правило, с экссудацией, нехарактерна диарея и менее характерны, хотя и возможны, типичные для ВИЧ-инфекции факторы риска заражения.

В некоторых случаях стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции может протекать бессимптомно или проявляться только изолированной генерализованной ПЛА в качестве моносиндрома. Поскольку антитела к ВИЧ в стадию первичных проявлений инфекции могут не обнаруживаться, в случае ВЭБ-негативного мононуклеоза или бессимптомной генерализованной ПЛА при первоначально отрицательном результате необходимы повторные тестирования через 3 и 6 мес. после возникновения первых проявлений.

## Генерализованная ПЛА и экзантемные инфекции

**Краснуха** может сопровождаться генерализованной лимфаденопатией, хотя чаще в клинической картине на первый план выходит увеличение затылочных и заднеушных лимфоузлов. Коревая инфекция иногда сопровождается генерализованной ПЛА с гепатоспленомегалией, могут увеличиваться медиастинальные лимфоузлы. Для ветряной оспы генерализованная ПЛА не характерна, хотя увеличение лимфоузлов в разных группах может наблюдаться как проявление бактериальных осложнений. Уже упоминавшаяся внезапная экзантема (шестая болезнь, трехдневная лихорадка, вызывается вирусами герпеса HHV6, возможно, и HHV7) – распространенное заболевание детей младшего возраста, характеризуется лихорадкой в течение 3–6 дней, после снижения температуры появляется макулезная сыпь с преимущественным поражением шеи и туловища, может быть ПЛА (чаще – цервикальная, может быть генерализованной).

**Папулезный акродерматит**, или синдром Джанотти–Крости (Gianotti–Crosti), чаще всего возникает у детей до 5 лет через 1–2 нед. после ОРВИ-подобного заболевания или гастроэнтерита и проявляется типичной сыпью (мономорфной, розово-коричневой, папулезной, иногда сливной, на лице, ягодицах, разгибательной поверхности конечностей), генерализованной ПЛА и гепатитом (не

всегда). В качестве возможного этиологического фактора упоминаются многие вирусы (включая ВЭБ и вирус гепатита В): стрептококк, *M. pneumoniae*. Сыпь и ПЛА обычно самостоятельно разрешаются за 1–12 мес.

Описаны более редкие случаи генерализованной ПЛА при инфицировании парвовирусом (В19) с типичной экзантемой (вначале яркая гиперемия лица, затем сетчатая сыпь на проксимальных отделах конечностей и туловища, возможен зуд), вирусом *Herpes simplex* (HHV-1, характерно сочетание с афтозным стоматитом), аденовирусом (эпидемический кератоконъюнктивит и фарингоконъюнктивальная лихорадка – повышение температуры, обильные катаральные явления, конъюнктивит, часто пленочный, переднеушная ПЛА), некоторыми энтеровирусами [7].

## Генерализованная ПЛА и инфекции нижних отделов респираторного тракта

Ряд респираторных инфекций с возможным поражением нижних отделов дыхательных путей может сопровождаться генерализованной ПЛА и медиастинальной лимфаденопатией. К ним относятся так называемые внутриклеточные респираторные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), возбудители легионеллеза (*Legionella pneumophila*), туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), гистоплазмоза (*Histoplasma capsulatum*), кокцидиомикоза (*Coccidioides immitis*) и паракокцидиомикоза (*Paracoccidioides brasiliensis*) [7].

*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* являются широко распространенными возбудителями острых респираторных инфекций, преимущественно у детей школьного возраста и молодых взрослых. Клинические проявления первичного инфицирования указанными возбудителями варьируют от мало- или бессимптомного инфекционного процесса до пневмонии и возможного формирования разнообразных внелегочных синдромов (например, лимфаденопатии (более характерно для *Mycoplasma pneumoniae*), кожных высыпаний, артрита, диареи, поражения печени, сердца, нервной системы). Патогенетически *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* часто объединяют как «внутриклеточные респираторные патогены», а вызываемые ими пневмонии и другие респираторные заболевания в большей степени традиционно называют «атипичными пневмониями/респираторными инфекциями» [8]. Сочетание поражения нижних дыхательных путей и различных внелегочных проявлений, включая генерализованную лимфаденопатию, возможно также при пневмонии, вызванной *Legionella pneumophila* и некоторых зоонозах [7].

**Туберкулез органов дыхания** может сопровождаться генерализованной ПЛА. В случае локализованных легочных форм настораживать должно сочетание увеличенных медиастинальных (чаще у корня легкого) и периферических (чаще всего шейных) лимфоузлов. Наиболее частым легочным проявлением туберкулеза у детей младшего возраста является первичный туберкулезный комплекс (лимфаденит корня легкого, лимфангит, очаг инфильтрации в паренхиме) и изолированный туберкулезный бронхоаденит (характерно односторон-

нее поражение). У подростков регистрируются те же формы, что и у взрослых: инфильтративная, фиброзная, фиброзно-кавернозная, казеозная пневмония, туберкулома (чаще поражаются верхние доли легких, вовлекаются и прикорневые лимфоузлы).

**Диссеминированный туберкулез** характеризуется пролонгированной лихорадкой, гепатоспленомегалией, генерализованной лимфаденопатией и рентгенологическим синдромом милиарной легочной диссеминации.

## Генерализованная ПЛА и инфекции желудочно-кишечного тракта

**Иерсиниоз** (вызывается *Yersinia enterocolitica*) и **псевдотуберкулез** (вызывается *Yersinia pseudotuberculosis*) поражают терминальный отдел тонкого кишечника (терминальный илеит) и мезентериальные лимфоузлы. Иногда также увеличиваются периферические лимфоузлы – паховые и цервикальные, может быть медиастинальная лимфаденопатия. Клиническая картина включает лихорадку, в 70% случаев – гастроинтестинальные симптомы (абдоминальные боли, тошнота, рвота, диарея), «малиновый язык», фарингит, скарлатиноподобную сыпь с последующим шелушением (часто – в виде «носков и чулок» и вокруг крупных суставов), могут наблюдаться узловатая эритема, артралгии/артрит, гепатоспленомегалия, желтуха.

**Брюшной тиф** (вызывается *Salmonella typhi*) также характеризуется поражением мезентериальных лимфоузлов и лимфоидных фолликулов кишечника с возможной их деструкцией и перитонитом. Для заболевания типичны длительная выраженная лихорадка, заторможенность, характерная бледность, обложенный коричневым налетом язык, гепатоспленомегалия, запоры, относительная брадикардия, возможна кратковременная розеолезная сыпь. Иногда можно выявить генерализованную (чаще – цервикальную) лимфаденопатию.

## Инфекции, вызываемые бактериями класса *Spirochaetes*

Вторичный период сифилиса (вызывается *Treponema pallidum*) характеризуется наличием общих симптомов (лихорадка, слабость, миалгии), генерализованной безболезненной лимфаденопатией и розеолезно-папулезной сыпью. Очень характерно увеличение эпитрохлеарных (локтевых) лимфоузлов. В анамнезе можно выявить соответствующие факторы риска и наличие плотных безболезненных язвочек слизистых или кожи с регионарным лимфаденитом (твердый шанкр).

В первую (септическую) фазу лептоспироза можно выявить генерализованную лимфаденопатию, лихорадку, гепатоспленомегалию с повышением печеночных трансаминаз, сыпь, болезненное напряжение мышц, выраженную инъекцию склер. Далее возможно развитие желтухи, острой почечной недостаточности, геморрагического синдрома, возможен менингит. Чаще болезнь передается через инфицированные водные источники от диких и домашних животных.

Вторая стадия клещевого боррелиоза (болезни Лайма), которая через 1–3 мес. следует за стадией мигрирующей эритемы у 25% нелеченных пациентов, характеризу-

ется общими симптомами (лихорадка, слабость, головная боль, миалгии, артралгии), неврологическими проявлениями, атриовентрикулярной блокадой, реже – иридоциклитом, кардитом, гепатитом, нефритом, при этом может быть генерализованная ПЛА. Диагноз может быть подтвержден выявлением специфического IgG.

## Некоторые зоонозы, характеризующиеся генерализованной ПЛА

**Бруцеллез** (вызывается *Brucella melitensis*) – зооноз, заражение происходит путем контакта человека с домашним скотом или во время употребления непастеризованного молока и сыра. Заболевание необходимо заподозрить у пациента с лихорадкой и наличием вышеописанных факторов риска заражения. Нередко болезнь клинически манифестирует как «лихорадка неясного генеза». Другие проявления включают в себя неспецифические общие симптомы (общая слабость, анорексия, ночные поты, артралгии), генерализованную ПЛА, могут быть гепатоспленомегалия, артриты крупных суставов, сакроилеит, увеит, пневмония, орхит, эндокардит, неврологические проявления, включая менингит. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических антител, высевом культуры и ПЦР.

**Туляремия** – природно-очаговый зооноз, заражение происходит через контакт с животными (мыши, зайцы, кролики), употребление термически необработанных продуктов, аспирационным путем (при обработке зерновых культур) и через укусы насекомых. Заболевание обычно проявляется регионарным лимфаденитом в зоне инокуляции, однако возможна и генерализованная ПЛА. Другие проявления включают в себя возможное при контактно-инсектном путях заражения формирование язв и бубонов, лихорадку, мышечные боли, покраснение лица, инъекцию склер, фарингит, пневмонию, гепатоспленомегалию.

**«Болезнь кошачьей царапины»** (доброкачественный лимфоретикулез, фелиноз) – острое инфекционное заболевание, в большинстве случаев проявляющееся самоограничивающимся локальным лимфаденитом. Основной путь инфицирования – контакт с кошками (особенно котятами), собаками, основной возбудитель – *Bartonella henselae* [9]. Первичное поражение кожи появляется через 3–10 дней после инокуляции в виде эритемы и папулы (реже – пустулы и узла) и длится 1–3 нед. Через 2–3 нед. после заражения увеличиваются региональные к месту внедрения лимфоузлы (чаще – подмышечные, эпитрохлеарные, шейные), в среднем лимфаденопатия длится 4 мес. Общие симптомы, включая повышение температуры тела, выражены умеренно и могут длиться 4–6 нед. В редких случаях (10–15%) болезнь может сопровождаться диссеминацией возбудителя, что может проявляться лихорадкой (нередко расцениваемой как лихорадка неясного генеза), генерализованной лимфаденопатией, поражением печени, селезенки, глаз (ретинит, синдром Парино), неврологической симптоматикой (энцефалопатия, поперечный миелит). Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM и IgA, ПЦР. Гистологические изменения пораженного узла на ранних стадиях неспецифичны, а на

поздних включают выявление гранулем, бактерию можно выявить окраской по Warthin–Starry.

У детей, выезжавших в последнее время за рубеж, необходимо иметь в виду широкий спектр так называемых «тропических инфекций», многие из которых сопровождаются генерализованной ПЛА, например трипаносомоз, лейшманиоз, гистоплазмоз, малярия и др.

### Общий диагностический подход при генерализованной ПЛА

Дифференциальная диагностика генерализованной лимфаденопатии осложняется тем, что имеется достаточно широкий спектр заболеваний, сопровождающихся этим синдромом [1,10]. Общий алгоритм дифференциальной диагностики генерализованной ПЛА представлен на рисунке 1.

В заключение хотелось бы отметить, что, безусловно, каждый клинический случай является индивидуальным и попытка полностью уложить клиническую картину в строгое «классическое описание болезни» часто бывает безуспешной. Все описанные выше признаки отдельных нозологий не являются абсолютно диагностически значимыми, каждый симптом/синдром может иметь различную степень выраженности или вообще отсутствовать у конкретного пациента. Ситуация осложняется тем, что

одни и те же симптомы и синдромы могут встречаться при совершенно разных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Тем более важной представляется необходимость всегда помнить о многообразии причин лимфаденопатии, строго придерживаться рекомендуемых алгоритмов, в частности кардинального деления ПЛА на локализованную и генерализованную формы. Обязательно нужно учитывать показания к ранней биопсии лимфоузла, т.к. своевременная гистологическая верификация опытным морфологом может быть решающей в диагностическом поиске.

#### Литература

1. McClain K.L., Fletcher R.H. Approach to the child with peripheral lymphadenopathy. Доступно по URL: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-peripheral-lymphadenopathy>.
2. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis // *New Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 21. P. 1993–2000.
3. Sullivan J.L. Clinical manifestations and treatment of Epstein–Barr virus infection. Доступно по URL: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection>.
4. Katz B.Z., Boas S., Shiraishi Y. et al. Exercise tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis // *J. Pediatr.* 2010. Vol. 157. № 3. P. 468–472.
5. Bravender T. Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis // *Adolescent medicine: state of the art reviews.* 2010. Vol. 21. № 2. P. 251–264.
6. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях // *Справочник поликлинического врача.* Т. 3. № 2. С. 3–9.

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

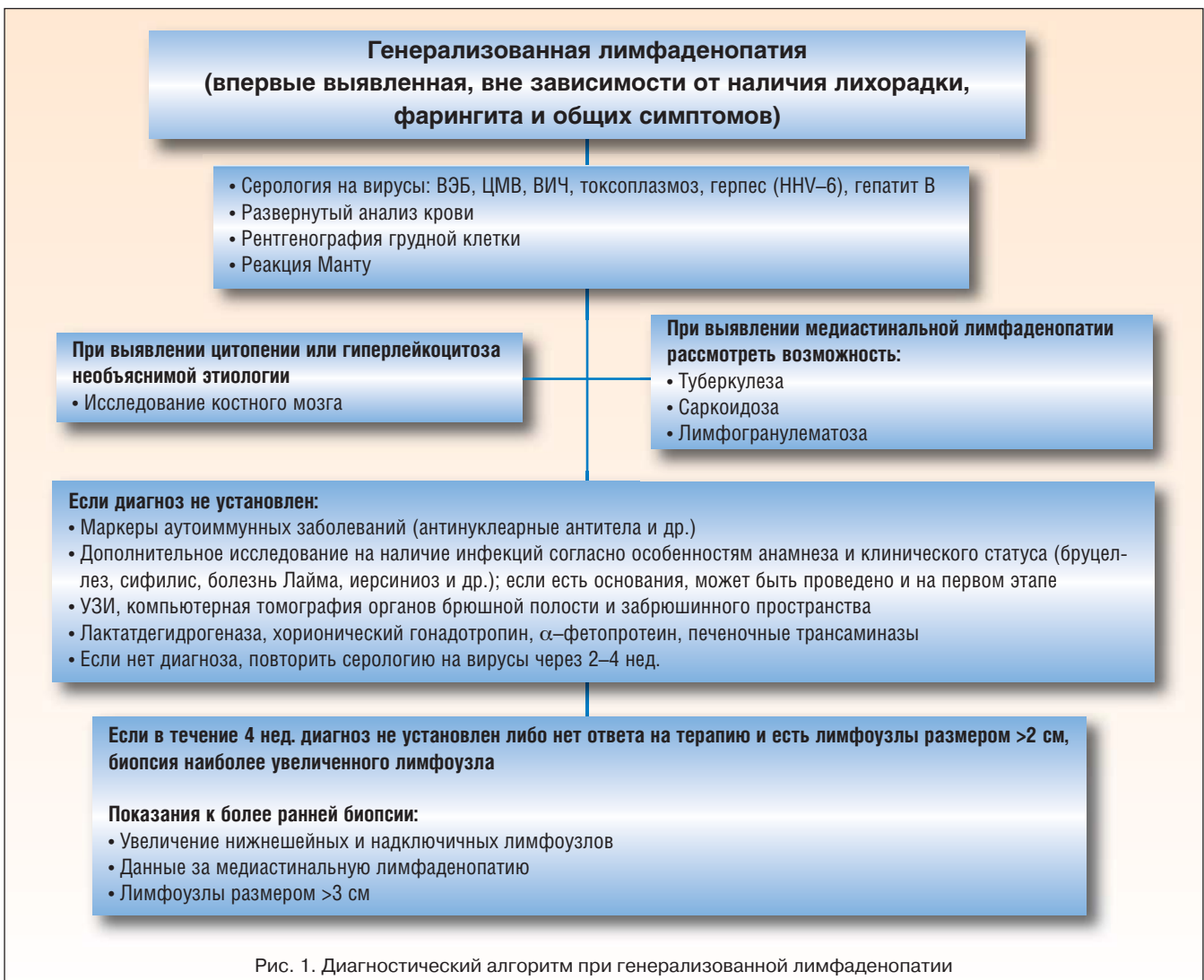


Рис. 1. Диагностический алгоритм при генерализованной лимфаденопатии

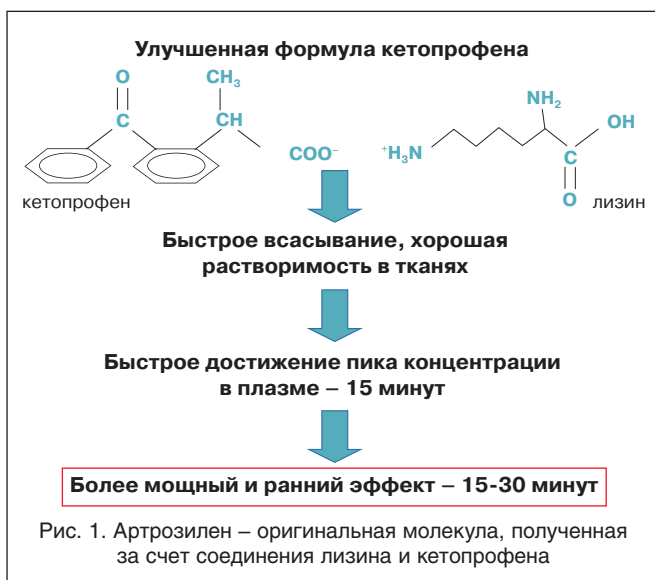
# Новые подходы к лечению болевых состояний в клинической практике

Профессор Н.В. Чичасова, В.В. Звонарев, Т.Н. Цапина, к.м.н. Г.Р. Имамединова

1 МГМУ имени И.М. Сеченова

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) прочно вошли в лечебную практику. Практикующим врачам различных специальностей хорошо известны основные эффекты этих лекарственных средств: жаропонижающий, анальгетический и противовоспалительный. Наиболее часто НПВП используют для облегчения боли, уменьшения явлений воспаления, лечения простудных и лихорадочных состояний. НПВП широко применяются во многих областях медицины (травматология, гинекология, хирургия, ЛОР-болезни и др.), обычно на короткий срок – дни, недели. Больные с хроническими болевыми и воспалительными симптомами нередко вынуждены принимать НПВП в течение длительного времени – месяцы и даже годы. Естественно, что вопросы безопасности такой терапии не могут не волновать врача. Тем более что поражение суставов и боль в спине являются наиболее частыми состояниями, с которыми больные обращаются к врачу и которые приводят к инвалидизации пациентов [1,2].

Понимание механизма действия НПВП и открытие двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) следует отнести к важнейшим открытиям медицины конца XX в. [3]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 продемонстрировали большую безопасность в отношении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и используются у больных с факторами риска подобных осложнений [4,5]. Пожилым больным чаще назначают именно селективные НПВП. Кроме того, известно, что большинство неселективных НПВП, появившихся в 1970–1980-е гг. (диклофенак, ибупрофен, индометацин), отрицательно влияют на течение остеоартроза (ОА), подавляя выработку протеогликанов хряща [3,6].



Не менее важным аспектом лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата является наличие у препарата выраженной противовоспалительной и анальгетической активности, а также большого количества «ответчиков». Давно известно, что различия между НПВП в целом для популяции пролеченных больных минимальны, и большее значение имеет индивидуальная ответная реакция пациента на конкретный препарат. При развитии острой боли в суставе или позвоночнике необходим препарат с сильным анальгетическим действием, для лечения хронической боли желательнее также и хорошо переносить НПВП.

В последние годы врачи активно используют в лечении болевых синдромов производные кетопрофена. Первым препаратом этого ряда, появившимся в нашей стране, был кетонал, выпускаемый в различных лекарственных формах. Кетонал стали использовать для купирования острого болевого синдрома в хирургии [7], онкологии [8], гинекологии [9]. Многими исследователями отмечен высокий процент больных, положительно отвечающих на применение кетонала (уменьшение болевого и воспалительного синдромов). По нашим данным, частота развития положительного эффекта даже у больных ревматоидным артритом (РА) составляет 93% при назначении кетонала в пероральной форме [10].

Наше внимание к производным кетопрофена было обусловлено наличием двойного механизма действия (центральный и периферический) [11], что обеспечивало высокую анальгетическую активность, выраженное противовоспалительное действие, подтвержденное морфологически, не только с подавлением воспалительных признаков синовита при РА, но и со снижением выражен-





ности пролиферативных и ряда иммуноморфологических признаков [10].

В настоящий момент зарегистрировано новое производное кетопрофена – препарат **Артрозилен**, фармакологическая структура которого отличается от структуры кетонала. Артрозилен является лизиновой солью кетопрофена, что в значительной мере изменяет его фармакокинетические, фармакодинамические и химические свойства. Соединение с аминокислотой лизин приводит к значительному улучшению фармакокинетических свойств молекулы и действующего вещества (рис. 1, 2). Артрозилен имеет несколько форм выпуска: капсулы по 320 мг (прием 1 р./сут.), свечи по 160 мг (1–2 р./сут.), ампулы с раствором для внутримышечного или внутривенного введения по 160 мг (1–2 р./сут.), 5% гель (с запахом лаванды) и 15% спрей.

Артрозилен имеет центральный и периферический механизмы действия. Центральный механизм заключается в следующем:

**А. Снижение афферентного сигнала от болевых рецепторов**

1. Угнетение АМРА–рецепторов (каналы ионов Na<sup>+</sup>, медиаторы глутамата).
2. Угнетение нейрокининовых (НК) рецепторов при изменении уровня G–протеина постсинаптической мембраны (медиаторы субстанции P и НКА).

**В. Снижение центральной активации возбуждения**

3. Угнетение рецепторов NMDA (каналы ионов Ca<sup>2+</sup>, медиаторы глутамата).

Лизиновая соль кетопрофена благодаря своей химической структуре быстро проходит гематоэнцефалический барьер, чем достигается быстрое центральное действие Артрозилена (рис. 3) [12].

Центральный механизм действия Артрозилена приводит к блокаде ионных каналов болевых рецепторов через воздействие на NMDA–рецепторы глутамата, альтерацию связи G–протеинов с НК–рецепторами [12]. Показано, что после приема Артрозилена в крови повышается уровень β–эндорфинов и достоверно снижается уровень субстанции P, чего не происходит при приеме другого НПВП (ацетилсалициловой кислоты) (рис. 4) [13].

Периферический механизм действия большинства НПВП, как известно, реализуется через подавление про-

воспалительных простагландинов (ПГЕ<sub>2</sub>), в этом отношении действие Артрозилена также высокоэффективно, он превосходит влияние на ПГЕ<sub>2</sub> другого неселективного препарата – напроксена: прием 1 капсулы Артрозилена снижал уровень ПГЕ<sub>2</sub> на 72,6%, а прием 1 таблетки напроксена – на 59,3%.

Кроме того, Артрозилен подавляет и липооксигеназный путь распада арахидоновой кислоты (АК). Как показано на рисунке 5, его подавляющее действие на продукты липооксигеназного пути распада АК в 6 раз больше, чем у другого производного пропионовой кислоты – флорбипрофена, а выраженность ингибирования брадикинина – в 2 раза выше, чем у нимесулида. Степень подавления ЦОГ–2 у кетопрофена в 10 раз больше, чем у индометацина и в 20 раз больше, чем у напроксена [14].

Кетопрофена лизиновая соль, в отличие от кетопрофена, является быстрорастворимой молекулой с нейтральной рН и почти не раздражает ЖКТ [12]. Кроме того, в капсулы, содержащие 320 мг Артрозилена, помещены микрогранулы замедленного высвобождения. Это обеспечивает равномерное распределение препарата в желудке и минимальный контакт со слизистой, что минимизиру-

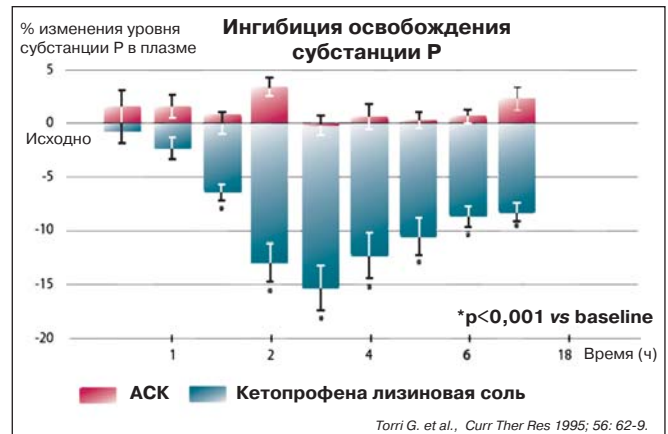
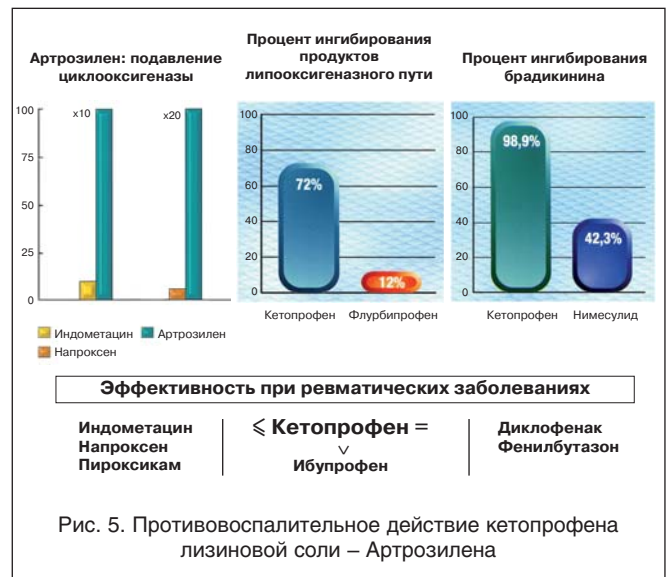
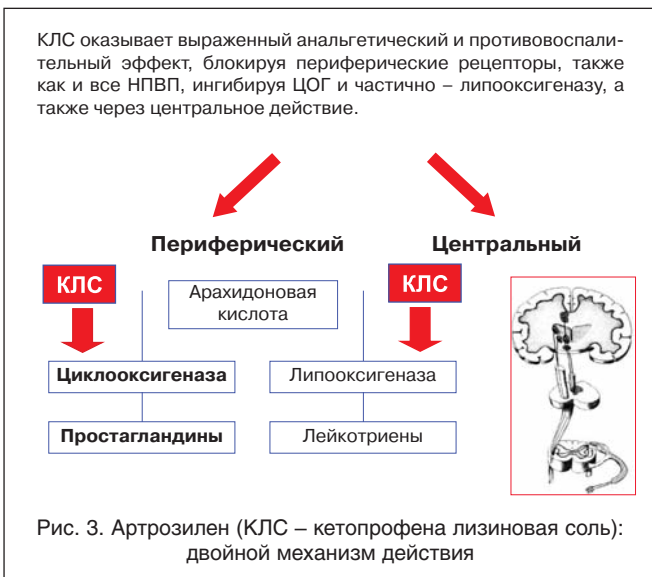


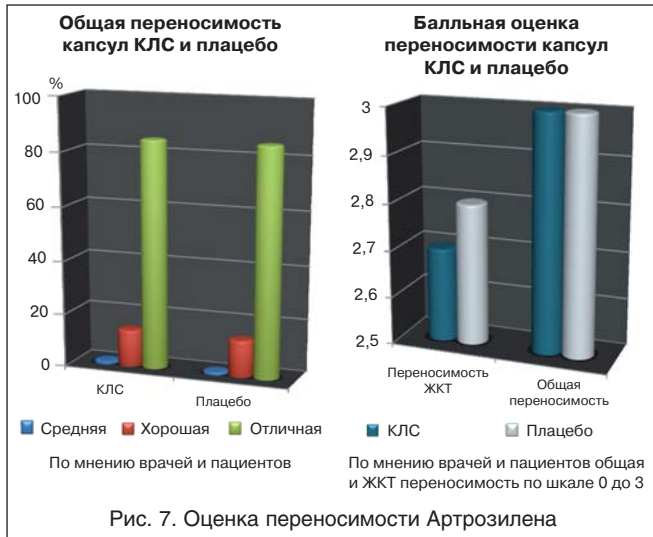
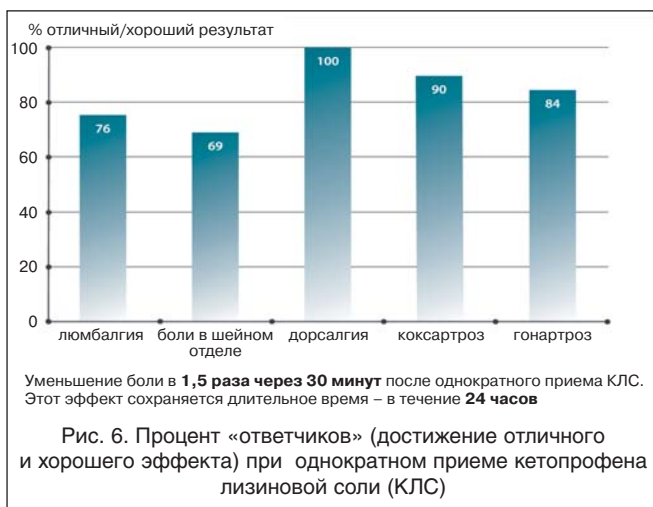
Рис. 4. Артрозилен имеет больший уровень анальгетической активности при хронических РЗ. Повышает уровень циркулирующих β–эндорфинов в плазме крови и снижает уровень субстанции P. Значимое уменьшение боли отмечается у большего числа пациентов 67,6% (p < 0,01)



ет количество побочных эффектов, а также обеспечивает равномерную длительную концентрацию Артрозилен в крови в течение суток. Все эти отличия особой химической структуры Артрозилен приводят к высокой эффективности препарата в клинической практике.

Анальгетическая активность Артрозилен сопоставима с активностью морфина (225 мг Артрозилен *per os* vs 10 мг морфина парентерально) [15]: при назначении парентерально можно зарегистрировать анальгетический эффект через 5–10 мин. [16]. Артрозилен снижает потребность в опиатных производных при лечении постоперационной боли [17], предупреждает развитие острой и хронической боли через блокирование сенситизации и влияние на центральные механизмы боли [16].

Применение лизиновой соли кетопрофена (Артрозилен) показало, что в клинической практике на препарат отвечают подавляющее количество больных, независимо от



характера болевого синдрома (воспаление, посттравматическая, механическая боль) (рис. 6). Эффективность лизиновой соли кетопрофена при ревматических заболеваниях показана в исследовании, включавшем 20 больных с РА и 14 – с ОА [18]. Явное улучшение отметили 67,6% больных. Зарегистрирован высокодостоверный анальгетический эффект ( $p < 0,001$ ) в отношении как боли в суставах, так и болезненности при пальпации суставов. Также высокодостоверно ( $p < 0,001$ ) уменьшались функциональные ограничения и продолжительность утренней скованности за 10 сут. приема.

Кроме того, у 10 пациентов со стойким синовитом коленного сустава выявлено выраженное снижение уровня ПГЕ2 в синовиальной жидкости (ингибция ПГЕ2 составила 73%). Этот факт в сочетании с выраженным уменьшением продолжительности утренней скованности (клиническим эквивалентом синовита) подтверждает хорошее быстрое проникновение лизиновой соли кетопрофена в полость сустава и соответствует нашим ранее полученным данным о подавляющем влиянии кетопрофена на выраженность морфологических признаков ревматоидного синовита.

**Отмечается хорошая переносимость пероральной формы Артрозилен.** Международные исследования продемонстрировали, что Артрозилен также хорошо переносится как плацебо, по мнению врача и пациента (включая оценку гастротоксичности), и при длительном приеме у пожилых больных (рис. 7) [19,20]. Быстрое развитие эффекта (через 30 мин.) и длительность действия (24 ч) отличают капсулы Артрозилен от других НПВП. Кроме того, для кетопрофена не показано отрицательное влияние на метаболизм хряща, что позволяет использовать его при ОА в относительно пролонгированные сроки. По нашему опыту у больных ОА капсулы и свечи Артрозилен (т.е. 320 мг в капсуле или 160 мг 1–2 раза в свече) дают выраженный эффект при хорошей клинико–лабораторной переносимости. Напомним, что кетопрофен обладает урикозурическим действием, что определяет его эффективность при подагре (учитывая и быстрое анальгетическое действие препарата, желательное при остром приступе подагры). Следует отметить и удобство применения пероральной формы Артрозилен – 1 р./сут.

Препарат	pH
Кетопрофена лизиновая соль (Артрозилен) при в/м и в/в введении	7,4 (физиологический pH)
Кетопрофен в/м	7,3
Кетопрофен в/в	6,9
Диклофенак	8,2
Пироксикам	8,0

Боль в покое (в баллах)	Артрозилен (в/м 160 мг x 2 раза – 2 ампулы)					Кетонал (в/м 100 мг x 2 раза – 2 ампулы)				
	Исходно	Через 30 мин.	Через 60 мин.	Через 24 ч	Через 3 сут.	Исходно	Через 30 мин.	Через 60 мин.	Через 24 ч	Через 3 сут.
5	7	4	1			10	8			
4	12	11	8	1		13	8	14	3	
3	11	7	12	14	7	7	12	10	15	8
2	–	7	5	7	11	–	2	6	10	16
1	–	1	4	8	12	–	–	–	2	6

В БОРЬБЕ С БОЛЬЮ и ВОСПАЛЕНИЕМ

# Артрозилен<sup>®</sup>

Лизиновая соль кетопрофена

Ампулированная форма Артрозилен также демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость. Препарат можно вводить внутримышечно и внутривенно, доказана совместимость Артрозилен в ампулах при внутривенном и внутримышечном введении с другими лекарствами (включая морфин, трамадол, кеторолак, глюкокортикоиды, лидокаин) в одном шприце. При острой боли быстрое развитие эффекта имеет особое значение. Для ампулированной формы Артрозилен зарегистрировано появление анальгезирующего эффекта через 15 мин. с дальнейшим нарастанием его выраженности. У 30 больных с травмой плеча [12] через 7 сут. боль в покое, при движении и давлении уменьшилась в 2–3 раза.

Отечественные авторы [21] сравнили эффективность внутримышечного введения Артрозилен (2 ампл./сут.) и кетонала (2 ампл./сут.) у 60 больных с различной патологией суставов (по 30 больных в каждой группе). Боль оценивалась по 5-балльной системе: 1 балл – боли нет, 2 – слабая боль, 3 – умеренная боль, 4 – выраженная боль, 5 – резко выраженная боль. Было показано, что применение инъекций Артрозилен вызывало более быстрое развитие эффекта (табл. 1): уже через 30 мин. после инъекции препарата у 1 больного боль была купирована, через 60 мин. боль отсутствовала еще у 4 пациентов, а после внутримышечного введения кетонала купирование боли отмечено через 24 ч у 2 больных. Через 3 сут. отсутствие боли зарегистрировано у 12 больных, получавших Артрозилен, и у 6 – кетонал. Выраженность анальгетического эффекта инъекций Артрозилен при люмбо-седалищной невралгии сопоставима с эффектом внутримышечного введения диклофенака [12]. При этом оптимальный pH раствора Артрозилен (табл. 2) определяет безболезненность и хорошую местную переносимость уколов у 92,7% больных. При хронической боли внутримышечное введение Артрозилен позволяет достигнуть быстрого выраженного эффекта с последующим применением пероральных или локальных форм препарата. Так, у 80 больных с гонартрозом, коксартрозом, болями в нижней части спины (рис. 8) через 1 нед. отмечено резкое уменьшение боли и затруднений движения, а через 2 нед. – полное купирование патологических симптомов.

Ампулы Артрозилен с успехом можно использовать в физиотерапии, при этом выраженность уменьшения интенсивности боли при ионофорезе достоверно нарастает ( $p < 0,01$ ) через 5–10 сеансов. При вертебральных синдромах мезотерапия лидокаином дает достоверно меньший эффект, чем при использовании Артрозилен [25].

Существуют 2 формы Артрозилен для местного лечения: гель с 5% содержанием действующего вещества и спрей с 15% содержанием действующего вещества [22]. Лизиновая соль кетопрофена быстро проходит через кожный барьер, что особенно актуально для лиц пожилого возраста, когда проницаемость кожи для лекарственных средств снижается, и долго задерживается в подлежащих тканях с минимальным попаданием в кровоток. Несолевая часть препарата (кетопрофен) является липофильной и быстро проникает внутрь клеток всех слоев кожи. А связь с лизиновой солью делает смесь водорастворимой, облегчая диффузию в межклеточное пространство [23]. Таким образом, локальная форма кетопрофена лизиновой соли обладает лучшей абсорбцией и биодоступностью. По

## Улучшенная лизином молекула кетопрофена обеспечивает\*:

- ✓ более быстрое всасывание и начало действия
- ✓ мощное анальгетическое и противовоспалительное действие
- ✓ лучшую переносимость



Капсулы 320 мг  
Ампулы 2 мл 160 мг  
Свечи 160 мг

## ПОЛНЫЙ СПЕКТР ФОРМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ ВИДОВ БОЛИ

Гель 5%  
Крем-спрей 15% -  
самая высокая  
концентрация кетопрофена  
для наружной формы применения.



\*1. Panerai A.E. Ketopropene sale di lisina in Sintomo Dolore. Minerva Medica Ed 1999  
2. Panerai A.E., Pignataro O. Flogosi delle vie aeree: nuove prospettive terapeutiche Otorinolaringologia, 44 (5 Suppl 1), 1-11, 1994

Перед применением следует ознакомиться с инструкцией



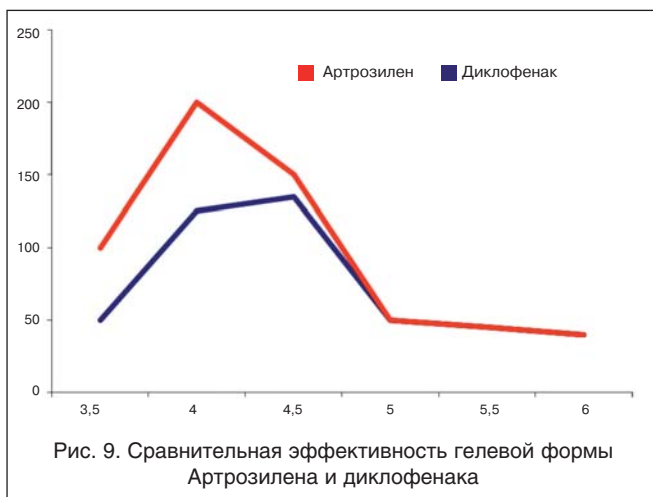
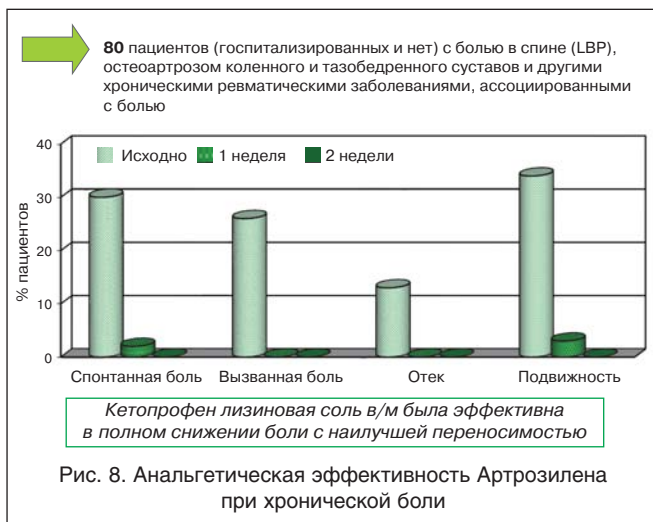
115478, г.Москва, Каширское шоссе, д.23,  
гостиница «Дом Ученых» ОНЦ РАМН, 2 этаж, к.А.  
Тел.: 8-499-324-9640, 8-499-324-9230.  
Факс: 8-499-324-5508



сравнению с гелем диклофенака гель Артрозилен дает более выраженный эффект (рис. 9) [20]. Противовоспалительный и анальгетический эффект геля Артрозилен сильнее эффекта большинства местных форм по данным обзора 26 рандомизированных контролируемых исследований среди 2586 больных с острыми повреждениями (растяжения, ушибы) [24].

Гель Артрозилен с успехом используется в физиотерапии: боль в покое уменьшается после 15 сеансов фонофореза в 9–10 раз, отсутствие боли при движении отмечается у 30% больных, а уменьшение боли более чем на 50% – еще у 46% [25]. Низкое содержание спирта (<5%) в геле Артрозилен приводит к отсутствию местного раздражения и высыхания кожи.

Спрей Артрозилен имеет самую высокую концентрацию действующего вещества среди зарегистрированных форм НПВП местного применения – 15%. Быстрота развития эффекта этой формы Артрозилен показана на рисунке 10: видно, что уже через 20 мин. после нанесения спрея в очаге воспаления отсутствует высокая активность



процесса. В спрее еще более низкое содержание спирта (0,3%), что обеспечивает отсутствие местного раздражения и высыхания кожи.

Таким образом, клиницисты получают новый НПВП, отличающийся по своей структуре и механизму действия от многих других неселективных противовоспалительных средств. Данный препарат демонстрирует хорошую переносимость, не отличающуюся от плацебо, что ранее было отмечено только для селективных ингибиторов ЦОГ–2 у больных, не имеющих язвенного анамнеза. Как показано в таблице 3, у Артрозилен имеется лучшее соотношение переносимость/эффективность по сравнению с другими неселективными НПВП. Последующие клинко–эндоскопические исследования позволят окончательно определить место этого препарата среди других НПВП. Наличие разнообразных форм Артрозилен позволяет использовать его в различных областях медицины:

- в ревматологии (РА, ОА, анкилозирующий спондилоартрит, подагра);
- в неврологии (люмбалгии, ишиалгия, брахиалгия, остеохондроз);
- в онкологии (болевы синдромы);
- в хирургии (послеоперационные боли);
- в травматологии (ушибы, растяжения и разрывы мышц, связок, вывихи, подвывихи, тендиниты, лигаментиты);
- в гинекологии (воспалительные процессы половых органов, менструальные боли);

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

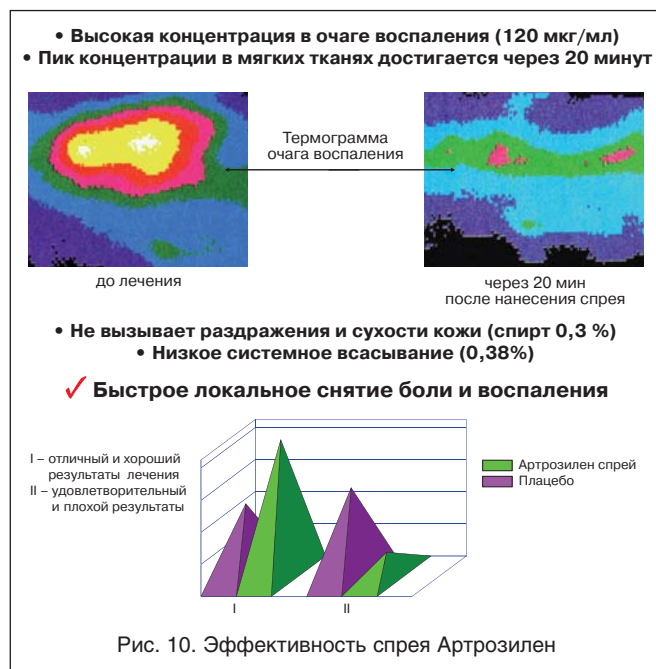


Таблица 3. Соотношение токсичность/эффективность ряда НПВП

Препарат	Токсичность/болеутоляющее действие DL50/DE50	Токсичность/противовоспалительное действие DL50/DE50	Ульцерогенная доза/средне-эффективная доза DH50/DE50
Кетопрофена лизиновая соль	51,20	54,70	5,30
Кетопрофен	32,0	34,80	3,10
Индометацин	17,30	2,70	1,0
Ацетилсалициловая кислота	15,10	2,60	0,28

# Новые возможности лечения остеоартроза: комбинированная форма мелоксикама и хондроитина сульфата

Профессор В.В. Бадокин

РМАПО

Остеоартроз (ОА) является основной и наиболее часто встречающейся нозологической формой медленно прогрессирующих дегенеративных заболеваний суставов. Он представляет собой мультифакториальное хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, что приводит к деструкции хряща, структурной перестройке субхондральной кости, суставной капсулы, внутрисуставных связок и околоуставных мышц.

Течение этого заболевания характеризуется чрезвычайной вариабельностью, что выражается в его локализации, выраженности субъективной и объективной симптоматики, тяжести поражения, наличии обострений и их продолжительности. Нередко наблюдается асимптоматическое течение ОА, при котором удается его выявить только с помощью инструментальных методов обследования (рентгенологического, ультразвукового или магнитно-резонансного) [1].

Типичные признаки этого заболевания – боль в пораженных суставах различной степени выраженности, ограничение их подвижности, небольшая утренняя скованность, формирование узелков в области дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей, периартикулярный хруст, развитие характерных подвывихов, например, варусная или вальгусная деформация коленных суставов. Все это наряду со структурными изменениями тканей сустава и, в первую очередь, гиалинового хряща и субхондральной кости приводит к ухудшению качества жизни и стойкой инвалидизации больных.

Актуальность изучения ОА обусловлена прежде всего его широкой распространенностью, по этому показателю он лидирует среди других ревматических болезней. Отмечается тенденция к увеличению распространенности ОА [2] – это заболевание встречается у 10% населения и четко ассоциируется с возрастом. Так, клинические или рентгенологические симптомы ОА наблюдаются у 50% женщин старше 50 лет, а в возрасте старше 70 лет – у 90%. Можно ожидать, что с увеличением продолжительности жизни распространенность ОА будет неуклонно нарастать.

В развитии и прогрессировании этого заболевания принимают участие многие факторы, включая иммунологические, биохимические и генетические. Обязательным признаком ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща с уменьшением его объема, в основе которой лежит недостаточный синтез хондроцитами полноценных протеогликанов – основных составляющих патологических нарушений. В реализации этих изменений участвуют как клеточные факторы, так и растворимые медиаторы [4,5]. К клеточным факторам относятся хондроциты гиалинового хряща, остеокциты и остеобласты субхондральной кости, синовиоциты и мононуклеарные клетки синовиальной оболочки. Растворимые медиаторы вырабатываются хондроцитами, а также синовиоцитами и инфильтрирующими мононуклеар-

ными клетками. Они включают провоспалительные цитокины, протеиназы, оксид азота и липидные медиаторы (лептин, адипонектин, вистатин, резистин). Адипокины являются новым классом растворимых медиаторов, участвующих в дегенерации хряща. Субхондральные остеобласты также способны продуцировать растворимые медиаторы, такие как инсулиновый фактор роста 1-го типа (IGF-1), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), интерлейкин (ИЛ)-6, липидные медиаторы, протеиназы, фибронектин и нейропептиды. Большое значение в развитии патологических изменений при ОА принадлежит биомеханическим нарушениям. Механический стресс приводит к активации интегриновых рецепторов (механорецепторов), экспрессии митоген-активированного белка – киназы (МАРК) и ядерного фактора карра В (NF- $\kappa$ B) [5].

**В настоящее время расширены молекулярные основы развития ОА.** При этом заболевании наблюдается повышение экспрессии металлопротеиназ, включая коллагеназу и стромелизин, других протеаз, ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и оксида азота. Указанные изменения приводят к развитию воспаления в тканях сустава и, прежде всего, к синовиту. Это дало основание рассматривать ОА как мультифакториальное заболевание, при котором имеет место различная выраженность воспаления, в некоторых случаях сопоставимая с ревматоидным артритом. Персистенция синовита, а также пролиферация синовиальной оболочки рассматриваются как предикторы неблагоприятного течения ОА.

С другой стороны, при этом заболевании происходит уменьшение экспрессии TGF- $\beta$ , рецепторов к этому фактору, отмечается дефицит протеогликанов в гиалиновом хряще, коллагена (особенно 2-го типа), ингибитора плазминогена-1, а также снижение концентрации тканевых ингибиторов металлопротеиназ, что ведет к дегенерации хряща. Течение ОА в основном и определяется сочетанием этих двух процессов [6]. Однако основное значение, по-видимому, имеет воспаление.

В последнее время большое значение при изучении патогенеза этого заболевания придается апоптозу хондроцитов, ангиогенезу и фактору роста нервов, что выявляет новые мишени для терапии ОА. Изучается влияние различных молекул на субхондральную кость (кальцитонин, стронция ранелат) или антицитокинов к ИЛ-1, -6, ФНО- $\alpha$ . Предварительные данные о применении антител к фактору роста нервов (танезумаб) показали отчетливый симптоматический эффект этого препарата [7]. Дальнейшие исследования выявят его место в комплексной терапии ОА, как и других фармакологических агентов, активно воздействующих на апоптоз хондроцитов и другие составляющие патогенеза этого заболевания.

И все же, хотя имеются значительные достижения в расшировке патогенеза ОА, в частности, определении роли воспаления и механического стресса, а также кон-

кретных путей их реализации в развитии заболевания, его лечение оставляет желать лучшего. Далеко не всегда предложенные фармакологические препараты достоверно снижают выраженность клинических симптомов и тем более воздействуют на темпы структурных изменений, о чем судят прежде всего по величине сужения суставной щели.

Из симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия первостепенное значение принадлежит естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества – глюкозамина сульфату и хондроитина сульфату, которые являются наиболее изученными среди препаратов этой группы и имеют наибольшую доказательную базу [8,9]. Глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат относят к специфическим противоартрозным средствам, они характеризуются более медленным развитием симптом-модифицирующего действия, выраженным последствием, сохраняющимся на протяжении 6–8 нед. и более после их отмены. Эти препараты также обладают потенциальными структурно-модифицирующими (хондропротективными) свойствами. Следовательно, глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат не только активно воздействуют на основные клинические проявления этого заболевания: подавляют боль и нормализуют функцию пораженных суставов, но и замедляют темпы прогрессирования ОА, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в непораженном суставе.

В клинической практике широко применяются различные препараты, в которых основным действующим веществом является **хондроитина сульфат**. Этот сульфатированный мукополисахарид входит в состав протеогликановых комплексов матрикса гиалинового хряща, отличается выраженной гидрофильностью и обеспечивает нормальное функционирование хряща. Он обладает тропностью к гиалиновому хрящу и при приеме внутрь в достоверных концентрациях определяется в синовиальной жидкости.

Механизм действия хондроитина сульфата представляется многоплановым. Препарат отличается противовоспалительной и антиоксидантной активностью, повышает синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, снижает апоптоз хондроцитов, моделирует протеолитическую активность и является структурным модификатором субхондральной кости [10]. Структурно-модифицирующее действие препарата связывают с увеличением вязкости синовиальной жидкости, усилением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибции энзимов деструкции хряща MMP–3, 9, 13, 14, эластазы и катепсина-β, торможении синтеза медиаторов воспаления: ИЛ–1, ЦОГ–2, ПГЕ2, NF–κB, снижении апоптоза, концентрации оксида азота и свободных радикалов [10,11]. Уровень доказательности лечебного действия хондроитина сульфата является самым высоким (1А) среди симптоматических препаратов медленного действия, что и предусмотрено рекомендациями OARSI, принятыми в 2008 г. [12].

**Биологические эффекты хондроитина сульфата:**

- отличается гидрофильностью, связываясь с молекулами воды;
- обладает тропностью к суставному хрящу;
- определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща;

- повышает синтез протеогликанов;
- угнетает апоптоз хондроцитов;
- повышает синтез эндогенной гиалуроновой кислоты;
- улучшает трофику и уменьшает резорбцию субхондральной кости;
- ингибирует энзимы деструкции хряща MMP– 3, 9, 13, 14, эластазу, катепсин–β;
- угнетает синтез оксида азота и свободных радикалов;
- снижает экспрессию ИЛ–1β хондроцитами и синовиоцитами;
- ингибирует медиаторы воспаления (ЦОГ–2, ПГЕ2, СРБ, ИЛ–6);
- воздействует на NF–κB (один из главных регуляторов воспалительного ответа);
- способствует разрешению симптомов ОА.

Многочисленными исследованиями показано, что хондроитина сульфат существенно влияет на основные клинические параметры заболевания, в частности уменьшает боль как в покое, так и при движении, влияет на скорость прохождения определенной дистанции, уменьшает интенсивность и продолжительность утренней скованности и улучшает функцию коленного и тазобедренного суставов при ОА, влияет на общую оценку эффективности терапии по мнению пациента и врача [10,13–15]. При лечении этим препаратом позитивная динамика основных проявлений данного заболевания отмечается спустя 1–3 мес. от начала терапии. Такой отсроченный симптоматический эффект является основанием для того, чтобы рассматривать хондроитина сульфат как симптоматический препарат медленного действия в терапии ОА (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)).

Симptom-модифицирующий эффект хондроитина сульфата выявлен в исследовании, основанном на мета-анализе 7 рандомизированных контролируемых исследований, в котором приняли участие 703 больных с поражением крупных суставов (коленных и тазобедренных), при этом 372 больных лечились хондроитином сульфатом и 331 – принимали плацебо [13]. Длительность терапии варьировала от 3 до 12 мес., доза препарата составляла 800–2000 мг/сут. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно выше по сравнению с плацебо по таким показателям, как боль по ВАШ, индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больным. В этой работе анализировалась и переносимость препарата, которая оказалась хорошей и была такой же, как и у плацебо. Нежелательные явления включали боли в животе (у 18 из 349 больных), диарею (у 7), запоры (у 2), кожные симптомы (у 4), отеки век (у 1), отеки нижних конечностей (у 1), алопецию (у 1) и экстрасистолию (у 1).

Наиболее интересным представляется действие хондроитина сульфата на структуру межклеточного вещества гиалинового хряща. Структурно-модифицирующий эффект этого препарата доказан как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Uebelhart D. и соавт. в контролируемом двойном слепом мультицентровом исследовании у больных гонартрозом оценивали эффективность и переносимость 2 курсов терапии оральным хондроитином по 3 мес. на протяжении 1 года [15]. К концу наблюдения альго-функциональный индекс Лекена уменьшился в основной группе на 36% и в контрольной – на 23%. К концу года отмечалось сужение суставной щели

у больных, которые принимали плацебо, чего не наблюдалось на фоне терапии хондроитином.

Аналогичный эффект хондроитина сульфата продемонстрирован и в исследовании Wildi с соавт. [16]. В этом исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяли объем гиалинового хряща, повреждение костного мозга и толщину синовиальной мембраны в течение 1 года лечения хондроитина сульфатом. МРТ проводили спустя 6 и 12 мес. от начала терапии. Уже через 6 мес. наблюдались достоверное увеличение объема гиалинового хряща в латеральном отделе коленного сустава, а также нормализация изменений в костном мозге. Однако выявленные изменения не ассоциировались с клиническими данными и, прежде всего, с интенсивностью болей в суставах.

В рандомизированном исследовании STOPP Kahan A. и соавт. оценивали прогрессирование заболевания у 622 пациентов с гонартрозом, которые принимали хондроитина сульфат (основная группа) или плацебо (контрольная группа) в течение 2 лет [17]. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (-0,07 и 0,31 мм соответственно,  $p < 0,0005$ ), меньше было больных с рентгенологическим прогрессированием  $\geq 0,25$  мм по сравнению с плацебо (28 и 41% соответственно,  $p < 0,0005$ ). Это исследование также показало высокую анальгетическую активность препарата по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). В то же время не было выявлено различий в частоте и выраженности нежелательных явлений в основной и контрольной группах. Представленные данные свидетельствуют о том, что **хондроитина сульфат тормозит темпы прогрессирования ОА** и является одним из препаратов, который не только обладает симптом-модифицирующим действием, но и активно влияет на структуру пораженного хряща, что было зафиксировано в новых рекомендациях по лечению ОА [12].

Существует большое количество препаратов как для системной, так и для локальной терапии ОА, в которых действующим началом выступает хондроитина сульфат. Интерес вызывают **комбинированные препараты** для локальной терапии ОА, в состав которых входят симптом-модифицирующие лекарства и быстрого действия (НПВП), и медленного действия. Одним из таких препаратов является **Хондроксид® Форте**, включающий в себя хондроитина сульфат (5%) и мелоксикам (1%). Такие комбинированные препараты суммируют достоинства монопрепаратов указанных групп, упрощая использование лекарственных средств пациентом и сводя к минимуму развитие побочных реакций.

Хондроитина сульфат может проникнуть непосредственно в ткани сустава, а именно в субхондральную кость, синовиальную оболочку или суставную жидкость, минуя физиологические барьеры, например кожу и подкожную клетчатку, несмотря на то, что он представляет собой крупномолекулярное соединение. Такая возможность препарата была продемонстрирована в ряде работ и теперь считается доказанной [20]. Пенетрации хондроитина сульфата в ткани сустава способствует и диметилсульфоксид, входящий в состав всех топических форм Хондроксид®. Он не только выступает в роли проводника хондроитина

сульфата через клеточные мембраны, но и сам по себе оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и фибринолитическое действие [19].

В проведенном нами открытом многоцентровом рандомизированном исследовании в сравнительном аспекте оценивались эффективность и безопасность препарата Хондроксид® Форте и оригинального диклофенака в форме эмульгеля у больных гонартрозом. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы по 45 больных. Группы были сопоставимы по основным показателям и сопутствующей терапии лекарственными препаратами. У всех больных наблюдалась боль в коленных суставах (не менее 40 мм по ВАШ), а также II и III рентгенологические стадии гонартроза. Пациенты основной группы получали крем для наружного применения Хондроксид® Форте, а пациенты контрольной группы – оригинальный диклофенак в форме эмульгеля. Длительность терапии составила 28 сут. Критерием эффективности служило изменение состояния пациента, оцениваемое по опроснику WOMAC (субшкала боли). Оценка боли проводилась по «целевому» коленному суставу – максимально болезненному на момент начала исследования. Ответом на терапию считалось уменьшение значения WOMAC не менее чем на 20%.

В результате проведенного исследования отмечено достоверное снижение всех контролируемых показателей (табл. 1) за исключением окружности сустава. Этот показатель не достиг статистически достоверного уровня – возможно, из-за малой выборки больных.

## ХОНДРОКСИД®

### Комплексный подход к лечению суставов

- Уменьшает боль при остеоартрозе и остеохондрозе
- Взаимное усиление анальгетического и противовоспалительного эффектов
- Способствует восстановлению суставного хряща



**Хондроитина сульфат 5%  
Мелоксикам 1%**

Снижение интенсивности боли при ходьбе в процессе лечения на 50% и более отмечено у 33 больных (73,3%) в контрольной группе (оригинальный диклофенак) и у 39 больных (86,7%) в основной группе (Хондроксид® Форте) (рис. 1). Аналогичные результаты получены при оценке интенсивности боли в коленных суставах при ходьбе (рис. 2). Что касается снижения интенсивности боли при пальпации, то она оказалась достоверно ниже при лечении Хондроксидом® Форте (86,7%) по сравнению с оригинальным диклофенаком в форме эмульгеля (64,4%) –  $p=0,027$  для двустороннего теста  $\chi^2$ .

В группе, получавшей Хондроксид® Форте, хороший эффект терапии регистрировался достоверно чаще как по оценке пациента, так и по оценке врача ( $p$  для  $\chi^2 < 0,01$ ). Хороший эффект (по мнению пациента) локальной терапии препаратом Хондроксид® отмечен у 91,1% больных, оригинальным диклофенаком в форме эмульгеля – у 33,3%. Что касается суммарного показателя WOMAC, т.е. показателя ответа на проводимую терапию, то его снижение на 50% наблюдалось у 21 (46,7%) больного в конт-

рольной группе и у 25 (55,6%) – в группе принимавших Хондроксид® Форте (рис. 3).

Результаты проведенного исследования показали, что терапия препаратом Хондроксид® Форте у больных гонартрозом оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие, сопоставимое с действием оригинального диклофенака в форме эмульгеля. Снижение интенсивности боли при пальпации на 50% и субъективная оценка эффективности лечения врачом оказались достоверно выше ( $p > 0,05$ ) у больных, принимавших Хондроксид® Форте. Оба препарата способствовали снижению суточной потребности в НПВП *per os* – примерно в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых препаратов, как в начале, так и в конце исследования не наблюдалось.

Таким образом, крем для наружного применения **Хондроксид® Форте обладает отчетливой противовоспалительной и анальгетической активностью**. Благодаря наличию в его составе хондроитина сульфата, который проникает в ткани сустава и обладает тропностью к гиалиновому хрящу, возникает характерный терапевтический эффект, а комбинация с мелоксикамом усиливает противовоспалительное действие препарата. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать крем для наружного применения Хондроксид® Форте к использованию в терапии ОА.

**Литература**

1. Arden N., Nevitt M.C. Osteoarthritis: epidemiology // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006. Vol. 20. P. 3–25.
2. Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis // *Professional communications*. 2000. 304 p.
3. WHO. Population Ageing and Development 2009, United Nations.
4. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory Factors Involved in Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press, 2007. P. 3–13.

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

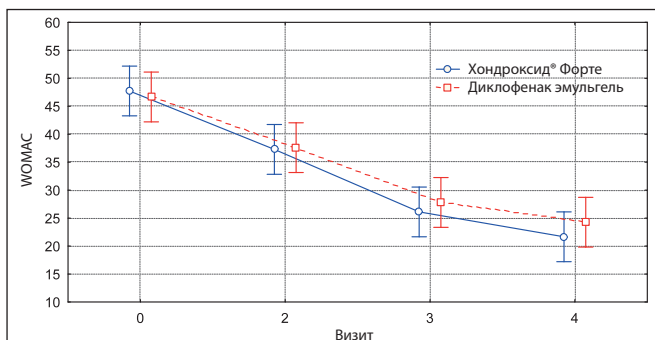


Рис. 1. Динамика суммарного балла WOMAC в зависимости от визита и препарата.

Вероятность отсутствия отличий в зависимости от используемой терапии. Двухфакторный ANOVA  $F=0,251$ ,  $p=0,86$  95% доверительные интервалы

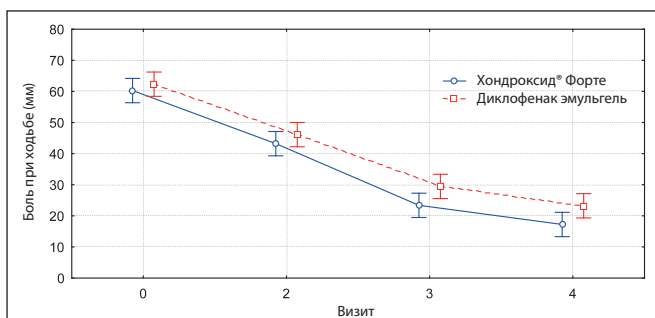


Рис. 2. Динамика интенсивности боли при ходьбе в зависимости от визита и препарата.

Вероятность отсутствия отличий в зависимости от используемой терапии. Двухфакторный ANOVA  $F=0,549$ ,  $p=0,65$  95% доверительные интервалы

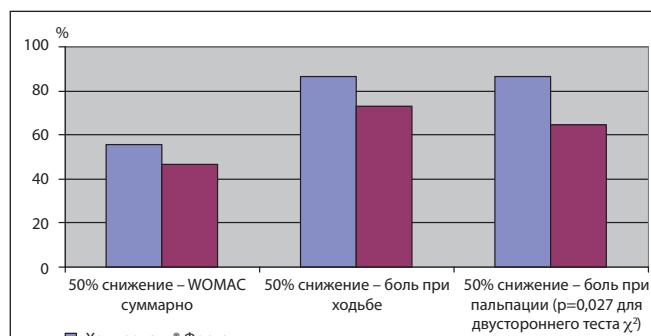


Рис. 3. Частота ответа на терапию в группах, получавших Хондроксид® Форте и оригинальный диклофенак

**Таблица 1. Сравнение средних значений клинических показателей до начала терапии и после ее окончания**

Параметры	Группа, получавшая Хондроксид® Форте				Группа, получавшая диклофенак эмульгель			
	До лечения (визит 0)	После лечения (визит 4)	t-value	p	До лечения (визит 0)	После лечения (визит 4)	t-value	p
WOMAC	47,733	21,667	8,522	0,000	46,667	24,267	6,578	0,000
Боль при ходьбе (ВАШ)	60,289	17,244	16,251	0,000	63,333	23,244	14,665	0,000
Боль при пальпации (ВАШ)	64,600	18,733	16,306	0,000	64,333	32,467	3,631	0,000
Окружность сустава, мм	385,356	374,289	1,248	0,215	390,444	381,295	0,836	0,406
Доза диклофенака в неделю, мг	452,222	132,222	9,077	0,000	427,778	161,111	7,778	0,000





Поиск:   
Расширенный поиск

- Текущий номер
- Номера 2009 года
- Архив журналов по годам
- Анонс новых номеров
- Каталог статей
- Подписка
- Условия публикации
- Контакты
- Выставки
- Полезная информация
- Опросы
- Форум
- Банерная система

22 декабря 2009 г, том 17, № 25



## Хирургия. Урология

В номере РМЖ № 25 "Хирургия и урология" рассматриваются диагностические и терапевтические возможности гиоцина бутилбромида при желчнокаменной болезни и бескаменном холестерозе желчного пузыря, лечение трофических язв нижних конечностей, а также тромбозов и тромбофлебитов вен нижних конечностей, обсуждаются особенности антибактериальной терапии у больных с абдоминальным сепсисом, раннее энтеральное питание детей с хирургической патологией, современные НПВП в практике анестезиолога-реаниматолога. Среди урологических проблем акцент сделан на эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом, лечении синдрома нижних мочевых путей, выявлении связи между метаболическим синдромом и раком простаты, клинико-фармакологическом обосновании применения антибиотиков при инфекциях мочевых путей и др.

[подробнее](#)

### Номера 2009 года



03 декабря 2009 г, том 17, № 24  
**Эндокринология**

В номере "Эндокринология" под редакцией профессора А.С. Аметова РМЖ № 24 приведены практические рекомендации о наблюдении больных диабетической ретинопатией, обсуждается роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в развитии ожирения, профилактика падений, рассматривается стратегия назначения пероральных гипогликемических препаратов и другие актуальные темы и вопросы. [Открыть номер](#)



11 ноября 2009 г, том 17, № 23  
**Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Избранные лекции для семейных врачей**

В номере «Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей» РМЖ № 23 приведен случай синдрома Черга-Струасса и клинические рекомендации по ведению пациентов с пароксизмальной аритмией, также рассматриваются направления фармакотерапии и профилактики ОРВИ, терапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, лечение острого цистита и внебольничных пневмоний, изучение эффективности препарата Церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга. В разделе «Избранные лекции для семейных врачей» обсуждаются особенности питания беременных и кормящих женщин, терапия бронхиальной астмы, возрастные особенности иммунитета у детей, пролонгированная гормональная терапия и др. [Открыть номер](#)



07 октября 2009 г, том 17, № 22  
**Онкология**

В номере Онкология под редакцией профессора В.Ю. Сельчука РМЖ № 22 обсуждается вопрос применения нестероидных антиандрогенов в лечении рака предстательной железы, клинического питания в онкологии, рассматриваются нутритивные аспекты лечения злокачественных новообразований у детей, диагностика и лечение метастазов колоректального рака в печени и другие важные темы. [Открыть номер](#)

### Последние темы форума:

**Re: Донорство**  
Донорство хорошая задумка. И для организма полезно и жизнь спасете другим. Был донором сам 2 года на...

### Новости

01.02.2010  
**«ПРО ЗРЕНИЕ» ОТ КОМПАНИИ PFIZER**  
Компания Pfizer подвела итоги проекта «Про Зрение», стартовавшего в апреле 2009 года и направленного на раннее выявление, профилактику и лечение заболеваний глаз.  
[подробнее](#)

### Опрос

Оцените качество статей по диагностике заболеваний

- Отлично
- Хорошо
- Удовлетворительно
- Неудовлетворительно

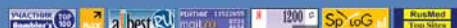
[Проголосовать](#)

Copyright "Русский медицинский журнал" 2006-2010. Разработка сайта, фирменный стиль сайта - InterLabs.

Телефон редакции: (495) 545-09-80  
Факс: (499) 287-31-55  
E-mail: [postmaster@wolga.msk.ru](mailto:postmaster@wolga.msk.ru)

Зарегистрировано в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ ПИ №77-1561.  
Мнение редакции журнала и администрации сайта не всегда совпадает с мнениями авторов.  
Использование материалов сайта возможно только с письменного разрешения администрации РМЖ.ру

Другие ресурсы издательского дома "Волга Медиа": ["Российский правовой журнал "Коллегия"](#) | [Журнал "Де Сигна"](#) | [Портал \[www.allnicsa.info\]\(http://www.allnicsa.info\)](#)



- ❖ 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



# Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит

Т.В. Сологуб, О.Ю. Осинцев

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее массовыми заболеваниями, поражающими ежегодно до 25% населения стран мира. По данным ВОЗ, ежегодно каждый взрослый 2–4 раза болеет острыми респираторными заболеваниями, школьник – 4–5 раз, дети первого года жизни – от 2 до 12 раз [1]. В России отмечается подъем заболеваемости ОРВИ, доля которых в структуре всей регистрируемой инфекционной патологии достигает 85–90% (до 30 млн человек, 10–15% трудоспособного населения, 45–60% – дети). С ОРВИ связано 30–50% потерь рабочего времени у взрослых и 60–80% пропусков школьных занятий у детей, а ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в 40 млрд руб.

К возбудителям ОРВИ относят более 200 видов респираторных вирусов, среди них вирусы гриппа (типы А, В, С), парагриппа (4 типа), аденовирусы (около 60 серотипов), риновирусы (более 100 серотипов), коронавирусы (4 серотипа), респираторно-синцитиальные вирусы (2 серотипа) и др. В настоящее время отмечается тенденция к снижению частоты инфицирования вирусом гриппа (тип А – 12%, тип В – 3%) и росту активности других респираторных вирусов, в том числе парагриппа – до 50%, аденовирусов – до 5%, респираторно-синцитиальных вирусов – 4%, а также энтеровирусов – 1,2%, смешанных инфекций – около 23% случаев [5,6]. Кроме того, отмечается снижение общего иммунитета среди населения, что способствует росту заболеваемости ОРВИ, а иммунодепрессивное действие респираторных вирусов является причиной повторных ОРВИ и бактериальных осложнений [6].

Очевидной становится необходимость качественно новых подходов к профилактике и лечению ОРВИ и гриппа, т.к., несмотря на высокую эффективность современных вакцин против гриппа (80–90%), вакцинация не может защитить от других возбудителей ОРВИ. Поэтому заболеваемость ОРВИ среди вакцинированных лиц в осенне-зимний период остается высокой [6].

Если для профилактики и лечения гриппа в настоящее время используются специфические вакцины и противогриппозные химиопрепараты, то для борьбы с другими многочисленными видами респираторных вирусов средств специфической защиты и этиотропной терапии не существует. Поэтому современный подход к профилактике и лечению ОРВИ заключается в применении препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса. К таким препаратам относятся интерфероны, индукторы интерферонов и **иммуномодуляторы** – средства патогенетического действия [2,3,6].

Важно отметить, что противовирусные химиопрепараты для лечения гриппа обладают строгой этиотропной направленностью действия: блокаторы М2-белка (ремантадин) эффективны только против вируса гриппа типа А, ингибиторы нейраминидазы (занамибир, оселтамивир) – против разных штаммов вирусов гриппа А и нескольких штаммов вируса гриппа В, что ограничивает их широкое применение при ОРВИ, вызванных другими этиологическими возбудителями. В отличие от специфических химиопрепаратов интерфероны, индукторы интерферонов и иммуномодуляторы проявляют неспецифическое действие при ОРВИ, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности.

Обоснованием к их применению при ОРВИ и гриппе служат полученные данные о патогенетической роли цитокиновых реакций, которые запускают каскад иммунологических реакций клеточного и гуморального типа. Исследования иммунопатогенеза гриппа и ОРВИ последних лет убедительно показали, что респираторные вирусы грубо вмешиваются в сбалансированную систему цитокинов. От адекватности иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В организме первый эшелон антиинфекционной защиты обеспечивается клетками врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры), которые организуют реакции адаптивного иммунитета в ответ на внедрение патогена. При этом запускаются пролиферация и дифференцировка лимфоцитов, активируются макрофаги, в дальнейшем подключаются вспомогательные или антигенпрезентирующие клетки. В результате наблюдается выброс цитокинов, запускающих как местные, так и системные воспалительные реакции [4]. Таким образом, в ответ на внедрение возбудителя включаются факторы адаптивного и специфического к данному вирусу иммунитета, представленного цитотоксическими Т-лимфоцитами и антителами изотипов IgM, A, G, E, обладающих специфичностью к различным патогенам.

Иммуномодуляторы применяются не только в комплексной терапии ОРВИ, но и в составе комплексной профилактики наряду со специфической иммунизацией (вакцинацией). Действие иммуномодуляторов направлено на активацию естественного и коррекцию адаптивного иммунитета и относится к методам неспецифической защиты населения.

Иммуномодуляторы представляют собой наиболее многочисленную группу лекарственных препаратов различного происхождения и химической природы [7]. К таким лекарственным средствам относится препарат

**Галавит** (ЗАО «Медикор») – синтетический иммуномодулятор с дополнительным противовоспалительным действием, который применяется в клинической практике с 1997 г. Механизм действия препарата связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров). Кроме этого, Галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ). При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации и уровень оксидантного стресса. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функций макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Препарат доказал свою эффективность в лечении и профилактике различных инфекций бактериальной и вирусной этиологии. При применении Галавита побочные эффекты практически отсутствуют – за исключением редких случаев индивидуальной непереносимости.

**Изучение лечебного эффекта препарата Галавит при гриппе.** Эффективность препарата Галавит изучалась у больных гриппом на кафедре инфекционных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова в эпидсезон 2009 г. Под наблюдением находились 45 больных в возрасте от 21 до 28 лет (средний возраст – 25,1 $\pm$ 1,3 года); диагноз гриппа подтверждался с помощью ПЦР. Все пациенты имели легкую и среднетяжелую форму заболевания и получали дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. 20 больных получали дополнительно иммуномодулятор Галавит в дозировке 4 табл./сут. курсом 10 дней. Оценка эффективности проводимой терапии проводилась по результатам данных клинических и лабораторных исследований после курса лечения. Основными критериями эффективности служили положительная динамика клинических симптомов и результаты клинического исследования крови.

Препарат Галавит положительно влиял на клинические показатели, уменьшая продолжительность лихорадки, интоксикационного и катарального синдромов, и ускорял наступление выздоровления. Купирование температурной реакции отмечалось быстрее у больных, получавших Галавит: уже на 2-й день заболевания температура нормализовалась у 15% больных, принимавших Галавит, и ни у одного из пациентов контрольной группы. К 5-му дню лечения лихорадка купировалась у 95% пациентов из группы принимавших Галавит и только у 84% больных контрольной группы. Первые три дня заболевания интоксикация сохранялась у половины больных, но к 4-му дню явления интоксикации приобрели умеренный характер и сохранялись у 25% больных, получавших Галавит, и почти у половины пациентов из контрольной группы; быстрее исчезал катаральный синдром, проявлявшийся заложенностью носа, першением в горле и кашлем (рис. 1).

# ГАЛАВИТ®

## Профилактика:

По 1 таблетке подязычно 2 раза в день, принимать в течение 10 дней.

## Лечение:

### Таблетки подязычные

По 1 таблетке подязычно 4 раза в день, принимать в течение 5 дней. Затем по 1 таблетке 4 раза в день через день, принимать в течение 10 дней.

### Суппозитории ректальные Порошок для приготовления инъекций

### Оптимальная схема «три пятерки»

- Первые пять доз ежедневно – 100 мг/сут. в/м или ректально
- Последующие пять доз – 100 мг/сут. через 48 часов ректально или в/м
- Последние пять доз – 100 мг/сут. через 72 часа ректально или в/м



Реклама

Регистрационное удостоверение P N000088/02; P N000088/03; ЛСР-008746/09.

За более подробной информацией обращайтесь в ЗАО «ЦСМ «Медикор» тел.: +7(499)951-30-11

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Изучение периферической крови пациентов позволило также отметить положительное влияние препарата на нормализацию некоторых показателей. Так, у пациентов, получавших Галавит, к моменту выписки наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов, СОЭ, не было палочкоядерного сдвига. У пациентов контрольной группы сохранялся лейкоцитоз и была повышена СОЭ. Кроме того, дополнительно изучались показатели тиол-дисульфидного равновесия (SH/SS). Было выявлено, что у пациентов, принимавших Галавит, коэффициент SH/SS увеличился на 15% (против 3% в группе контроля), что свидетельствовало об антиоксидантном действии препарата. Это действие объясняет быструю положительную динамику интоксикационного синдрома. Важными аспектами, касавшимися повышения качества жизни больных, являлись субъективное улучшение самочувствия, повышение настроения в течение всего периода лечения у пациентов, принимавших Галавит.

Таким образом, можно заключить, что применение удобного в практике препарата Галавит оказалось весьма эффективным при лечении больных гриппом.

**Изучение профилактического эффекта препарата Галавит при ОРВИ и гриппе.** В эпидсезон с октября по декабрь 2011 г. было проведено эпидемиологическое наблюдение, касавшееся эффективности применения препарата Галавит с целью профилактики ОРВИ, в организованных коллективах детей в 4 школах-интернатах Москвы. Наблюдались 279 детей в возрасте от 12 до 18 лет; большая часть из них относилась к группе часто болеющих детей или имела хронические заболевания в анамнезе. Случайным образом были выделены две группы. В контрольной группе (81 человек) применялась только вакцинация против гриппа; в основной (197 человек) вакцинация дополнялась применением Галавита в дозе 50 мг/сут.: у 99 человек ежедневно в течение 5 дней через 2 нед. после

вакцинации и у 98 человек – через день курсом 10 дней до вакцинации. Наблюдаемые группы детей не различались по половозрастным характеристикам. Период наблюдения для лиц всех групп составил 30 дней. Оценка эффективности проводилась на основании выявления случаев заболевания ОРВИ и гриппом с расчетом показателей эпидемиологической эффективности: индекса эффективности и показателя защищенности.

Показатели заболеваемости детей в группах эпидемиологического исследования представлены в таблице 1. В основной группе, получавшей курс Галавита в дополнение к вакцинации, заболело 9 детей, причем в подгруппе применения Галавита до вакцинации. Были поставлены диагнозы ОРВИ, острый ринофарингит (7 человек) и ОРВИ, острый ринофаринготрахеит (2 человека). Случаи заболевания ОРВИ регистрировались спустя 16–18 дней после окончания приема Галавита. В контрольной группе было 4 заболевших; заболевания регистрировались с 8-го по 29-й день наблюдения. Важно отметить, что продолжительность заболеваний в основной группе была на 2 дня меньше, чем в контрольной.

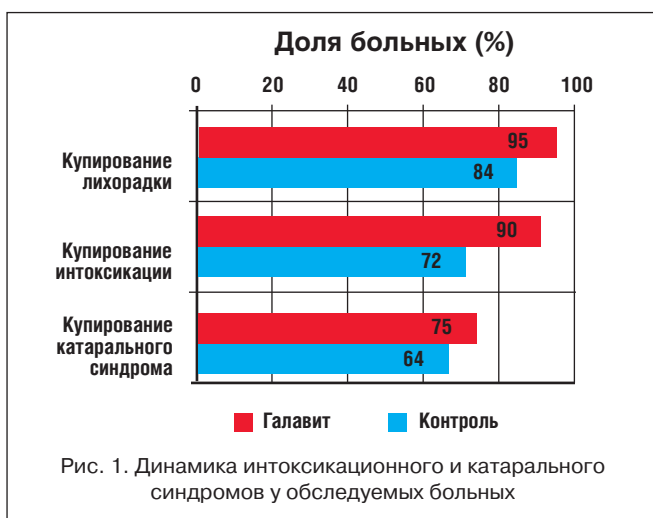
Для оценки профилактической эффективности применения препарата Галавит рассчитывались эпидемиологические показатели. В основной подгруппе с выявленными случаями заболевания ОРВИ индекс эффективности составил 2,0 при показателе защищенности 50% (уровень достоверности  $p \leq 0,05$ ). Полученные данные показали хорошую эффективность комплексной профилактики гриппа и ОРВИ при сочетании вакцинации с приемом короткого курса иммуномодулятора Галавит.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об **эффективности комплексного лечения и профилактики ОРВИ и гриппа с помощью иммуномодулятора Галавит**. Препарат способствует сокращению сроков заболевания и ускорению выздоровления больных благодаря наличию дополнительного противовоспалительного действия.

Галавит может дополнять специфическую противогриппозную вакцинацию для повышения профилактического эффекта против широкого спектра возбудителей ОРВИ, а также использоваться с лечебной целью в комплексе с другими симптоматическими средствами лечения ОРВИ врачами амбулаторно-поликлинического звена, особенно в эпидемический период. Препарат Галавит имеет удобную для амбулаторного применения лекарственную форму в виде таблеток для сублингвального рассасывания по 25 мг. Обычно применяется схема ежедневного приема 100 мг (50 мг для детей) 5 дней, затем по 100 мг (50 мг для детей) через день в течение 10 дней.

**Таблица 1. Показатели заболеваемости**

Группы	Особенности вакцинации	Число заболевших ОРВИ
Основная	До начала курса Галавита (n=99)	9 (9,2%)
	После курса Галавита (n=98)	0
Контрольная	В начале наблюдения (n=81)	4 (4,9%)



**Литература**

1. Материалы ВОЗ 2006–2009 гг.
2. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. М., 2005. 243 с.
3. Романцов М.Г., Киселев О.И., Сологуб Т.В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа // Лечащий врач. 2011. № 2. С. 92–96.
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. 2004. № 1. С. 3–6.
5. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. М., 2008. 208 с.
6. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. 2010. № 10. С. 66–69.
7. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: учебное пособие / Под ред. М.Г. Романцова. М., 2005. 74 с.

# Цефиксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности

д.м.н. Б.С. Белов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

В современной клинической практике антибиотики–цефалоспорины (ЦС) по–прежнему являются одной из наиболее востребованных групп препаратов благодаря своей высокой эффективности и низкой токсичности. Большинство ЦС – это препараты для парентерального применения с целью лечения различных инфекций в стационаре. На сегодняшний день в зависимости от спектра антимикробной активности выделяют 5 поколений парентеральных ЦС. Несколько препаратов этой группы назначаются *per os* с целью лечения инфекций легкой и средней степени тяжести в амбулаторной практике. В отличие от европейских стран в РФ пероральные ЦС используются крайне мало, в то время как в определенных клинических ситуациях они обладают значительным потенциалом [1].

В настоящей статье изложена характеристика одного из представителей пероральных ЦС – цефиксима и освещена его роль в терапии различных инфекций.

Цефиксим представляет собой полусинтетический ЦС III поколения. Наличие амино–тиазолиловой группы в структуре препарата (рис. 1) определяет его высокое сродство к пенициллин–связывающим белкам и соответственно высокую антибактериальную активность, а также стабильность к гидролитическому действию β–лактамаз. Ви-

нильная группа в 3 положении молекулы обуславливает хорошее всасывание препарата при пероральном приеме.

Спектр антибактериальной активности цефиксима и других пероральных ЦС представлен в таблице 1. Из грамположительных микроорганизмов наиболее чувствительны к цефиксиму стрептококки (МПК для более чем 90% штаммов *S. pyogenes* и *S. agalactiae* составляет < 0,5 мг/л). Цефиксим по уровню антипневмококковой активности превосходит цефтибутен. Высокая антигемофильная активность цефиксима сопоставима с таковой у респираторных фторхиноло-

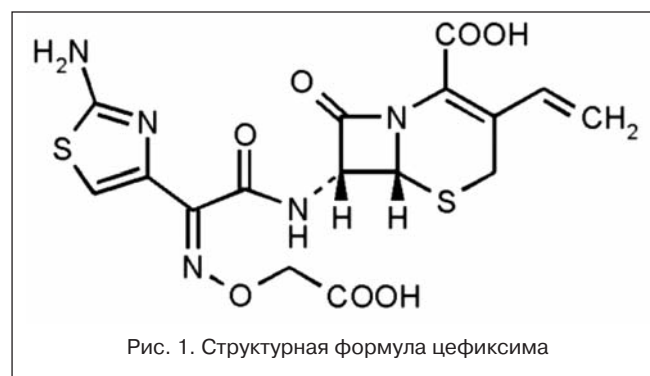


Рис. 1. Структурная формула цефиксима

Таблица 1. Антимикробная активность пероральных цефалоспоринов (МПК90, мкг/мл) [2]

Микроорганизм	Цефалексин	Цефадроксил	Цефаклор	Цефуросим аксетил	Цефиксим	Цефтибутен	Цефподоксим проксетил
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PS	2	4	0,1	0,25	1	R	≤0,06
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	2	2	<0,12	0,25	16	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0,25	0,5	0,12	0,25	2	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> BL+, OS	4	4	8	2	R	R	4
<i>Haemophilus influenzae</i> BL+	16	R	32	2	0,12	0,12	0,12
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> BL+	16	6	16	0,25	0,06	0,5	0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	8	4	2	1	0,5	4	2
<i>Escherichia coli</i>	>16	>16	>16	8	0,25	0,25	1
<i>Proteus mirabilis</i>	16	16	4	4	0,03	0,03	0,12
<i>Klebsiella</i> spp.	R	>16	R	16	0,12	0,25	2
<i>Salmonella</i> spp.	>16	>16	R	8	0,25	0,25	1
<i>Shigella</i> spp.	>16	>16	16	4	0,5	0,25	0,25
<i>Proteus vulgaris</i>	R	R	R	R	0,25	0,03	0,12
<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R	R	R	R	R	R
<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R	R	R	R	R
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R	R	R	R	R
<i>Serratia</i> spp.	R	R	R	R	R	R	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	R	R	R	R	R	R	R
<i>Acinetobacter</i> spp.	R	R	R	R	R	R	R
<i>Bacteroides</i> spp.	R	R	R	R	R	R	R

Примечание. PS – пенициллинчувствительные штаммы; OS – оксациллинчувствительные штаммы; BL+ – штаммы, продуцирующие β–лактамазы; R – устойчивость

нов. Наибольшей чувствительностью к цеффиксиму среди энтеробактерий обладают *E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы. Препарат практически не активен в отношении *S. aureus*, энтерококков, *Ps. aeruginosa* и анаэробов.

**Фармакокинетика.** При приеме 400 мг цеффиксима натощак биодоступность составляет 40–50%. Зависимость между полнотой абсорбции цеффиксима и приемом пищи не установлена. Совместное применение цеффиксима и антацидов, содержащих магний или алюминий, значимо не влияет на величину пиковой концентрации препарата в крови или площади под фармакокинетической кривой. Максимальные концентрации в сыворотке крови определяются через 3–5 ч. Стационарный объем распределения цеффиксима составляет 16,8 л. Препарат определяется в тканях и жидкостях человеческого организма – небных миндалинах, слизистой верхнечелюстного синуса, выделениях из среднего уха, слизистой бронхов, бронхогенном секрете, мокроте. Связывание препарата белками плазмы составляет 70%. По сравнению с другими пероральными ЦС для цеффиксима характерен наиболее длительный период полувыведения (3,7 ч), что позволяет назначать его 1 р./сут. Выведение препарата из организма осуществляется преимущественно в неизменном виде через гепатобилиарную систему (60%) и почки (40%). Содержание препарата в моче во много раз превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей. При почечной недостаточности период полувыведения возрастает в 2–4 раза, что требует коррекции дозы [3].

### Клинические исследования

Высокая эффективность цеффиксима преимущественно при лечении инфекций ЛОР-органов, дыхательных и мочевыводящих путей продемонстрирована в ходе клинических исследований как у взрослых, так и у детей.

Хорошие результаты получены при лечении цеффиксимом больных с различными формами синуситов. В рамках открытого исследования, включавшего 73 взрослых пациента с острым синуситом, которые получали цеффиксим 400 мг 1 р./сут. в течение 10 сут., клиническая и бактериологическая эффективность составила 84% [4]. В работе американских авторов эти показатели достигли 90 и 86% соответственно [5].

Отечественные авторы продемонстрировали высокую эффективность цеффиксима в лечении больных с различными формами синуситов, в том числе на фоне бронхиальной астмы [6,7]. Частота положительных результатов терапии цеффиксимом превышала таковую при лечении амоксициллином и цефазолином [6,8] и была сопоставима с таковой для амоксициллин-клавуланата [9].

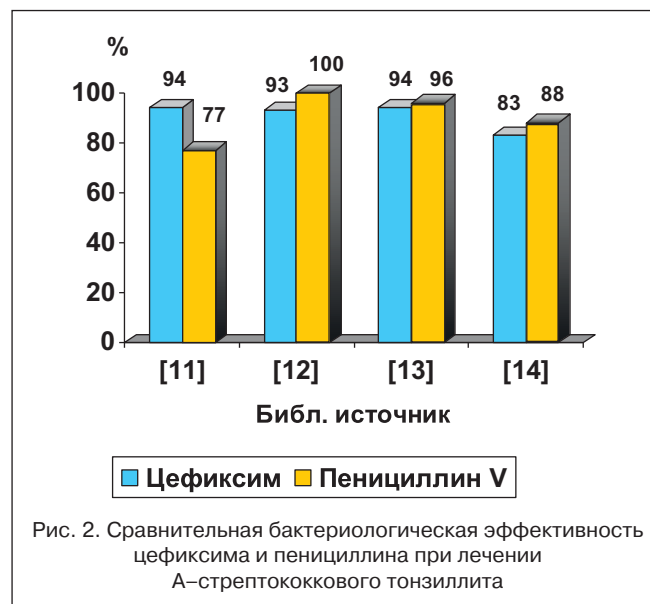
Как свидетельствуют данные крупного многоцентрового исследования, выполненного в Германии, при лечении цеффиксимом острых и хронических форм А-стрептококкового тонзиллита отмечены высокие показатели клинической эффективности как у детей (98,8 и 96,2%), так и у взрослых (98 и 98,4% соответственно) [10]. В 4 сравнительных исследованиях бактериологическая эффективность цеффиксима была аналогична таковой для пенициллина и даже превосходила ее (рис. 2). В настоящее время цеффиксим может рассматриваться как альтернатива амоксициллин-кла-

вуланату при лечении хронических рецидивирующих форм А-стрептококкового тонзиллита, когда вероятность продукции β-лактамаз микробами – ко-патогенами, локализующимися в глубоких слоях миндалин, очень высока.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из основных причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения во всем мире. В течение ближайших десятилетий прогнозируется рост заболеваемости ХОБЛ в результате сохраняющегося влияния факторов риска и старения популяции. Среди бактериальных возбудителей обострений ХОБЛ наиболее часто выделяют *H. influenzae* (30–70%), *S. pneumoniae* (10–15%) и *M. catarrhalis* (8–13%). У лиц старше 65 лет, при наличии хронических сопутствующих заболеваний и выраженных нарушениях бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1-ю сек. – ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должного) возрастает роль энтеробактерий (до 30%) и, при наличии бронхоэктазов, – *P. aeruginosa*.

В новом варианте доклада рабочей группы GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) от 2011 г. подчеркивается, что применение антибиотиков при обострении ХОБЛ снижает смертность в краткосрочной перспективе на 77%, неуспех лечения – на 53%, выделение гнойной мокроты – на 44%. Антибиотики следует назначать пациентам с обострением ХОБЛ, у которых имеются три главных симптома: усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление ее гнойного характера; либо имеются два главных симптома болезни, один из которых – усиление гнойного характера мокроты; либо есть необходимость во вспомогательной вентиляции (инвазивной или неинвазивной). Предпочтителен пероральный прием препаратов. Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии обычно составляет 5–10 сут. [15].

Исходя из вышеизложенного при обострении неосложненной ХОБЛ показано назначение препаратов, обладающих, в первую очередь, высокой активностью против большинства потенциальных возбудителей, т.е. ингибитор-защищенных пенициллинов и пероральных цефалоспоринов III поколения, в том числе цеффиксима. Сводные данные выполненных по единому дизайну 8 сравнительных исследований клинической и бактериологической эффективности цеффиксима и других антибиотиков у больных с ХОБЛ пред-



ставлены в таблицах 2 и 3. В большинстве других работ, включавших пациентов с ХОБЛ, клиническая эффективность цефиксима колебалась от 80 до 93% [17–20]. Как отмечают отечественные авторы, высокая активность цефиксима в отношении возбудителей обострения неосложненной, а при определенной этиологии – и осложненной ХОБЛ позиционирует его в ряду средств, обеспечивающих не только выраженный клинический эффект, но и длительный безинфекционный интервал [21].

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) по частоте обращения пациентов в медучреждения занимают второе место в амбулаторной практике после инфекций респираторного тракта. По данным исследования СОНАР, к 18–20 годам у 50,6% женщин развивается как минимум один эпизод ИМП в год, а с возрастом распространенность этой нозологической формы нарастает [22].

В последние годы наблюдается явная тенденция к росту устойчивости основного уропатогена – *E. coli* к антибиотикам. Так, в исследовании, выполненном в московской популяции больных с острыми внебольничными ИМП, показаны высокие уровни устойчивости *E. coli* к ампициллину (43,5%), ампициллин–сульбактаму (28,5%), ко–тримоксазолу (31%), налидиксовой кислоте (21%) и фторхинолонам – ципрофлоксацину (15,5%) и левофлоксацину (15%) [23]. В другом многоцентровом исследовании (Москва, Санкт–Петербург, Ростов–на–Дону), включавшем 105 больных с острым циститом, показатели антибиотикорезистентности внебольничных штаммов *E. coli* были следующими: ципрофлоксацин – 14,9%, амоксициллин–клавуланат – 19,1%, ко–тримоксазол – 23,4%, цефазолин – 34,6%, ампициллин – 46,7% [24]. Следовательно, перечень пероральных антибиотиков, сохраняющих активность в отношении основных уропатогенов и обладающих приемлемой фармакокинетикой, в достаточной степени ограничен. К этой группе следует в первую очередь отнести пероральные ЦС III поколения, в том числе цефиксим.

В работе В.В. Рафальского и соавт. [25] продемонстрирована высокая активность цефиксима в отношении штаммов уропатогенной *E. coli* по сравнению с ципрофлоксацином. Частота чувствительных штаммов составила 98,9 и 88,9% соответственно. При этом МПК90 в отноше-

нии *E. coli* для цефиксима оказалась существенно ниже, чем для ципрофлоксацина – 0,5 мг/мл и 6,4 мг/мл соответственно. Авторы делают вывод, что цефиксим может рассматриваться как один из препаратов выбора для терапии внебольничных ИМП.

В.В. Галкиным и соавт. выполнено проспективное рандомизированное клинико–экономическое исследование эффективности 5–дневных курсов терапии цефиксимом и ципрофлоксацином у 104 пациенток с острым неосложненным циститом (ОНЦ). Эрадикация уропатогенов на 2–м визите (8–й день) отмечалась в 95,9, 55,6 и 71,4% случаев у пациенток из 1–й группы (цефиксим), 2а группы (ципрофлоксацин 250 мг 2 р./сут.) и 2б группы (ципрофлоксацин 500 мг 2 р./сут.) соответственно. Величина коэффициента «эффективность–стоимость» для указанных групп составила 3229,2, 7280,6 и 4111,5 руб. соответственно. Таким образом, короткий курс применения цефиксима является более предпочтительным с точки зрения затратной эффективности по сравнению с другими указанными схемами [26].

В несравнительном пилотном исследовании, включавшем 154 женщины с острым неосложненным циститом, клиническая эффективность цефиксима (200 мг 2 р./сут.) составила 98,9%, бактериологическая – 97,9% [27]. В другой аналогичной работе (92 пациентки) указанные параметры были схожими – 98 и 93% соответственно [28].

В ходе сравнительных исследований (табл. 4) эффективность цефиксима была сопоставимой с эффективностью других антибактериальных препаратов при лечении осложненных ИМП. Так, в двойном слепом исследовании 528 больных были распределены на 3 группы в зависимости от схемы лечения (цефиксим 400 мг 1 р./сут., цефиксим 200 мг 2 р./сут., ко–тримоксазол 480 мг 2 р./сут.). Курс лечения составлял 5–9 сут. В результате терапии эрадикация уропатогенов достигнута в 100, 97 и 98% случаев соответственно [29].

В работе немецких авторов, включавшей 80 женщин (возраст 18–35 лет) с неосложненными ИМП, в результате однократного приема цефиксима (400 мг), офлоксацина (200 мг), ко–тримоксазола (960 мг) или плацебо бактериологическое излечение достигнуто в 89,4; 89,4; 84,2 и 26,3%

**Таблица 2. Сравнительная клиническая эффективность цефиксима и других антибиотиков при лечении ХОБЛ [16]**

Препарат	Число больных	Результат, абс. (%)			
		Излечение	Улучшение	Рецидив	Неуспех
Цефиксим	81	41 (51)	33 (41)	4 (5)	3 (4)
Амоксициллин	16	5 (31)	11 (69)	0	0
Цефаклор	11	4 (36)	7 (64)	0	0
Цефалексин	35	14 (40)	12 (34)	6 (17)	3 (9)
Цефуросим–аксетил	5	4 (80)	1 (20)	0	0

**Таблица 3. Сравнительная бактериологическая эффективность цефиксима и других антибиотиков при лечении ХОБЛ [16]**

Препарат	Число изолятов	Результат, абс. (%)		
		Эрадикация	Персистенция	Нет данных
Цефиксим	109	98 (90)	9 (8)	2 (2)
Амоксициллин	22	19 (86)	3 (14)	–
Амоксициллин–клавуланат	14	13 (93)	1 (7)	–
Цефаклор	12	8 (67)	4 (33)	–
Цефалексин	40	32 (80)	8 (20)	–
Цефуросим–аксетил	5	4 (80)	1 (20)	–

случаев соответственно [30]. В двойном слепом многоцентровом исследовании сопоставляли эффективность цефиксима и амоксициллина у 565 больных с неосложненными ИМП. Клиническая эффективность цефиксима отмечена в 90% случаев, амоксициллина – в 83%, бактериологическая эрадикация – в 92 и 84% соответственно [31].

В исследовании, выполненном на Тайване, участвовали 45 больных с осложненными ИМП. 1-я группа (23 человека, средний возраст – 71,3 года) получала цефтибутен в дозе 400 мг/сут., 2-я (22 человека, средний возраст – 62,8 года) – цефиксим 400 мг/сут. Сроки терапии составляли от 10 до 14 сут. Показатели клинической (78,3 и 77,3%) и бактериологической (52,2 и 63,3%) эффективности значимо не различались [32].

Возможность применения цефиксима в качестве второй (пероральной) составляющей при проведении ступенчатой антибиотикотерапии, главным образом при лечении ИМП, следует отнести к несомненным достоинствам препарата. В исследовании французских авторов [33], включавшем 95 больных с тяжелыми инфекциями верхних мочевыводящих путей, сопоставляли эффективность двух терапевтических схем: а) цефтриаксон 2 г/сут. внутривенно в течение 4 сут., затем 1 г/сут. внутримышечно или внутривенно в течение 11 сут.; б) цефтриаксон 2 г/сут. внутривенно в течение 4 сут. с последующим переходом на цефиксим 400 мг/сут. однократно в течение 11 сут. Клиническое выздоровление по завершении лечения наблюдали у 47 из 48 больных, лечившихся цефтриаксоном, и у 44 из 47 пациентов, получавших ступенчатую терапию, включающую цефиксим. При обследовании через 10–84 сут. после окончания лечения клиническое и бактериологическое выздоровление констатировано у 81 и 74,3% больных соответственно.

В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном в Испании, участвовали 144 женщины в возрасте 18–75 лет, страдавшие острым неосложненным пиелонефритом. 1-я группа (72 больных) получала лечение цефтриаксоном в дозе 1 г/сут. 72 больным 2-й группы после стартового введения цефтриаксона 1 г внутривенно продолжали лечение цефиксимом в дозе 400 мг/сут. По окончании терапии клиническое излечение отмечено у 91 и 92% больных соответственно, бактериологическое – у всех пациентов [34].

По данным многоцентрового исследования **БЕСТ**, ИМП являются одной из самых частых инфекций у беременных, составляя 39,9% в общей структуре инфекционных заболеваний у этих лиц [37]. Наиболее приемлемая группа антибиотиков для лечения ИМП у беременных – это β-лактамы, из числа которых наибольшую активность в отношении основных уропатогенов проявляют ЦС III поколения (цефиксим, цефотаксим, цефтриаксон). При лечении ИМП у беременных в амбулаторных условиях предпочтение отдается пероральным формам. В условиях стационара рационально использовать ступенчатую терапию (вначале цефтриаксон/цефотаксим внутривенно, затем цефиксим/ингибитор-защищенные аминопенициллины перорально) [38].

Исследование эффективности и переносимости цефиксима при пиелонефрите беременных предусматривало раздельное изучение этого препарата у госпитализированных пациенток (в сравнении с цефотаксимом) и находящихся на амбулаторном лечении. Госпитализированные беременные с пиелонефритом средней степени тяжести были рандомизированы на 2 группы по 15 человек в каждой: 1-я группа получала цефиксим 400 мг внутрь 1 р./сут., 2-я – цефотаксим внутримышечно по 1 г 2 р./сут. Курс лечения составил 12 сут. Эффективность проводимой терапии была равной в обеих группах – 93,3%. Анализ минимизации стоимости показал, что цефиксим при равной и высокой клинической эффективности и безопасности имеет отчетливые экономические преимущества по сравнению с цефотаксимом в лечении пиелонефрита у госпитализированных беременных.

Показана высокая клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима при назначении в дозе 400 мг/сут. в течение 6 сут. в амбулаторных условиях у беременных с неосложненным пиелонефритом и слабовыраженными проявлениями интоксикации. Следовательно, применение цефиксима для лечения ИМП у беременных оправдано, но в этом случае необходим более тщательный контроль врача за состоянием пациентки [40].

В соответствии с рекомендациями Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, цефиксим рассматривается как альтернативное средство в лечении острой неосложненной урогенитальной или ректальной гонореи, а также как средство 2-го этапа ступенчатой терапии при диссеминированной гонорее [41,42]. При назначении однократной дозы цефиксима (400 мг внутрь) или цефтриаксона (125 мг

**Таблица 4. Сравнительная эффективность цефиксима и других антибиотиков при лечении неосложненных ИМП**

Схема приема	Эффективность, %		Библ. источник
	клиническая	бактериологическая	
Цефиксим 400 мг 1 р./сут. 10 дней	–	100	[29]
Цефиксим 200 мг 2 р./сут. 10 дней	–	97	
Ко-тримоксазол 960 мг 2 р./сут. 10 дней	–	98	
Цефиксим 400 мг однократно	–	89,4	[30]
Офлоксацин 200 мг однократно	–	89,4	
Ко-тримоксазол 960 мг однократно	–	84,2	
Плацебо однократно	–	26,3	[31]
Цефиксим 400 мг 1 р./сут. 10 дней	90	92	
Амоксициллин 250 мг 3 р./сут. 10 дней	83	84	
Цефиксим 200 мг 2 р./сут. 5–7 дней	80	75	[35]
Ко-тримоксазол 960 мг 2 р./сут. 5–7 дней	86	78	
Цефиксим 400 мг 1 р./сут. 3 дня	89	83	[36]
Офлоксацин 200 мг 1 р./сут. 3 дня	92	86	



внутримышечно) 161 беременной с гонококковым эндоцервицитом излечение было достигнуто в 96 и 95% случаев соответственно [43].

Пероральные ЦС и, в частности, цефиксим, в последние годы привлекают все большее внимание педиатров. Широкий спектр антимикробной активности, хорошая фармакокинетика и пролонгированное действие обуславливают целесообразность применения этих препаратов в различных схемах при наиболее частых заболеваниях, встречающихся в педиатрической практике, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях [44].

В ходе открытого несравнительного исследования, выполненного отечественными авторами [45], оценивали эффективность цефиксима у 30 детей (возраст 1 год 5 мес. – 11 лет), страдавших острым средним отитом (ОСО), в том числе у 28 – с гнойными выделениями из уха. Препарат применяли внутрь в виде суспензии в возрастной дозировке в течение 6–7 сут. в сочетании с местным лечением. В 83,3% случаев наблюдали значительное улучшение. Побочное действие (аллергическая реакция) зафиксировано только у 1 ребенка. В другой работе российских авторов при лечении ОСО у 40 детей цефиксим оказался эффективнее цефазолина [46]. Терапия цефиксимом и цефаклором у 63 больных детей с ОСО привела к выздоровлению в 97 и 78% случаев соответственно и эрадикации возбудителя – в 94 и 68% [47]. При сопоставлении цефиксима и амоксициллина показатели эффективности лечения ОСО практически не отличались (рис. 3). В то же время амоксициллин проявлял большую активность при пневмококковой этиологии, а цефиксим – при заболевании, вызванном *H. influenzae*.

Отечественные исследователи изучали эффективность и безопасность цефиксима у 61 ребенка в возрасте 3–15 лет при обострении хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей, в том числе на фоне врожденных пороков развития бронхов и легких. Клиническая эффективность констатирована в 88,8% случаев. Показатели бактериологической эрадикации в зависимости от выделенного возбудителя были следующими: *H. influenzae* – 94%, *B. catarrhalis* – 100%, *S. pneumoniae* – 74,4% [52]. В контролируемое рандомизированное исследование, выполненное в Израиле, было включено 62 ребенка с внебольничной сегментарной/долевой пневмонией. После стартового 2–дневного парентерального введения цефтриаксона пациентов переводили на пероральный прием цефиксима (29 больных) или амоксициллин-клавуланата (33 больных) в течение 8 сут. Клиническая эффективность отмечена у 100 и 94% детей соответственно [53].

Локальный микробиологический мониторинг возбудителей пиелонефрита у детей показал, что в большинстве случаев выделенные уропатогены проявляли высокую чувствительность к ЦС III поколения, включая цефиксим. С учетом полученных результатов этот препарат был включен в рекомендации по эмпириче-

ской антибактериальной терапии пиелонефрита у детей [54]. Продемонстрирована высокая эффективность цефиксима как в монотерапии, так и в качестве перорального компонента ступенчатой антибактериальной терапии после стартового 3–дневного лечения цефтриаксоном в многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем 306 детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет с ИМП, протекавшими с лихорадочным синдромом. Стерильность мочи была достигнута через 25 и 24 ч от начала лечения соответственно. Через 6 мес. после окончания лечения клинические и микробиологические симптомы рецидива инфекции наблюдались в 5,3 и 8,5% случаев соответственно [55]. В Кохрановском обзоре представлен анализ 23 исследований, включавших 3407 больных детей с острым пиелонефритом. Показана эффективность как пероральной антибиотикотерапии, так и ступенчатой схемы лечения этих пациентов [56].

Отмечается эффективность цефиксима при кишечных инфекциях. При лечении 77 детей с острым микробиологически верифицированным шигеллезом 38 больных получали цефиксим в дозе 8 мг/кг/сут., 39 – ко-тримоксазол 10–50 мг/кг/сут. На 5–е сут. терапии цефиксимом клини-

**СУПРАКС®**  
цефиксим

6 капсул  
**СУПРАКС® 400**  
цефиксим  
капсулы  
Действующее вещество: цефиксима тригидрат эквивалентно цефиксиму 400 мг в каждой капсуле

100 мг в каждой 5-миллиграммовой грануле  
**СУПРАКС®**  
цефиксим  
Действующее вещество: Цефиксим (в форме сульфата тригидрата) 100 мг в каждой 5-миллиграммовой грануле

astellas  
Свет, ведущий к жизни

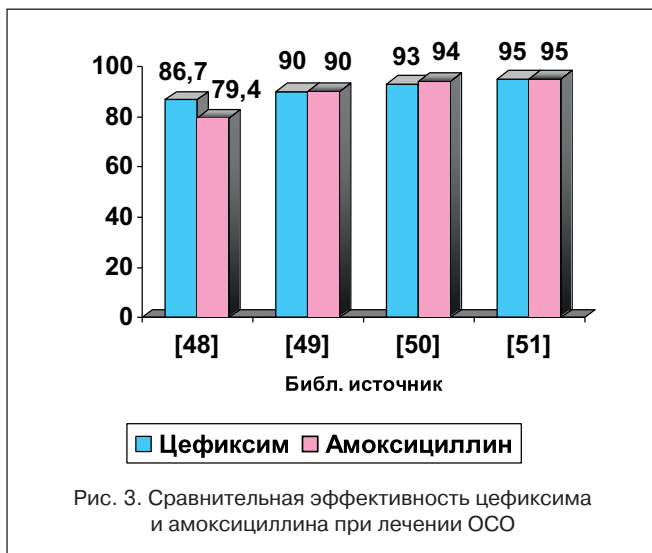
Инструкция по медицинскому применению капсул Супракс® (П N013023/01 от 19.08.10). Изм. №1 П N013023/01-230312.  
Инструкция по медицинскому применению гранул для приготовления суспензии (П N013023/02 от 01.06.10). Изм. №1 П N013023/02-230312.

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды), г. Москва: 109147, Россия, Москва, ул.Марксистская, д.16.  
Тел.: +7 (495) 737-07-55, факс: +7 (495) 737-07-53, 54, 57, 58.

Реклама

ческое выздоровление, улучшение или отсутствие эффекта отмечено соответственно у 89, 8 и 3% больных, при лечении препаратом сравнения – у 25, 44 и 31% больных; элиминация возбудителя на 3–е сут. наблюдалась соответственно у 78 и 38% больных [57].

Несомненно, важным свойством цефиксима, обеспечивающим высокую комплаентность пациентов и, следовательно, эффективность терапии, является возможность его приема 1 р./сут. Этот факт имеет принципиальное значение, поскольку, согласно результатам исследования, выполненного компанией РОМИР, каждый второй пациент в России не соблюдает график приема антибиотиков. В результате опроса 1575 лиц в возрасте старше 18 лет оказалось, что только 45% из них соблюдают рекомендации по приему препаратов на протяжении всего курса, 51% – до определенного момента, 3% не соблюдают режим приема вовсе. При этом 19% опрошенных ссылаются на неудобный график приема, 16% пациентов предпочли бы антибиотик с одним приемом на весь курс лечения. В целом 62% пациентов сделали свой выбор в пользу антибиотиков с однократной схемой приема [58]. О снижении комплаентности при нарастании кратности суточного приема антибиотика свидетельствуют и другие авторы [59,60].



**Нежелательные реакции.** В целом переносимость цефиксима хорошая. Частота нежелательных реакций (НР) представлена в таблице 5. Как правило, НР были незначительными, не требовали прекращения лечения или госпитализации. Наиболее часто развитие НР было связано с пищеварительной системой (диарея, изменение консистенции стула и т.д.). Среди прочих НР выделяют кожную сыпь, головную боль, головокружение и др. (табл. 6). Частота НР, требовавших прекращения лечения, оценивалась в пределах от <1% (Европа) до 7,7% (США, Канада) [67].

Таким образом, цефиксим – ЦС III поколения для приема внутрь обладает широким спектром антимикробной активности (включая возбудителей, продуцирующих β-лактамазы) и благоприятными фармакокинетическими характеристиками. Препарат рассматривается как средство выбора для лечения неосложненных ИМП (включая беременных женщин и детей) в амбулаторной практике, а также как альтернативное средство в терапии инфекций ЛОР-органов, дыхательных путей (в частности ХОБЛ) и неосложненной гонореи. Препарат отличается хорошей переносимостью и удобством применения, особенно в поликлинических условиях.

**Литература**

1. Суворова М.П., Яковлев С.В. Современное значение пероральных цефалоспоринов // Инфекции и антимикробная терапия. 2002. № 4 (4). С. 121–124.
2. Andes D.R., Craig W.A. Cephalosporins. In: Mandel, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases // Elsevier, 2010. 323-340.
3. Яковлев В.П. Цефиксим – новый цефалоспориновый антибиотик для приема внутрь // Антибиотики и химиотерапия. 1994. 39 (1): 51-62.
4. Gehanno P., Boucot L., Berche P., Ulrich J. Clinical efficacy and tolerability of cefixime in the treatment of acute sinusitis // Drugs. 1991. Vol. 42. Suppl. 4. P. 19–24.
5. Matthews B.L., Kohut R.I., Edelstein D.R., Rybak L.P., Rapp M., McCaffrey T.V., Kimmelman C.P., Parnes S.M., Marinaccio A.T., Kohlbrenner V.M. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis // South Med J. 1993. Vol. 86 (3). P. 329–333.
6. Панякина М.А., Овчинников А.Ю. Эффективность препарата Супракс в лечении больных различными формами синуситов // Фарматека. 2003. № 13. С. 71–73.
7. Овчинников А.Ю., Овчаренко С.И., Колбанова И.Г. Влияние эффективного лечения бактериального риносинусита на течение сопутствующей бронхиальной астмы // Лечащий врач. 2007. № 8. С. 9–13.
8. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Кудрявцева Ю.С., Кафарская Л.И., Изотова Г.Н. Эффективность цефиксима (супракса) у больных с острым гнойным синуситом и обострением хронического гнойного синусита // Вестн. оториноларингол. 2008. № 6. С. 55–58.
9. Карпов О.И., Зайцев А.А. Оценка эффективности и переносимости цефиксима (супракса) при остром синусите у взрослых // Consilium medicum. Экстрваыпуск. 2002. С. 11–15.

**Таблица 5. Частота НР при лечении цефиксимом и препаратами сравнения**

Препарат сравнения	Частота НР, %		Библ. источник
	Цефиксим	Препараты сравнения	
Цефаклор	37	28	[61]
Амоксициллин	1	14	[62]
Амоксициллин	49	45	[63]
Амоксициллин	49	44	[31]
Амоксициллин–клавуланат	23	39	[64]
Цефалексин	18	6	[65]
Кларитромицин	23	29	[66]

**Таблица 6. Структура НР при лечении цефиксимом и препаратами сравнения [16]**

Локализация НР	Частота, абс. (%)				
	Цефиксим 1 р./сут. (n=393)	Цефиксим 2 р./сут. (n=245)	Амоксициллин (n=220)	Амоксициллин–клавуланат (n=20)	Цефаклор (n=98)
Желудочно–кишечный тракт	122 (31)	100 (41)	63 (29)	8 (40)	37 (38)
Центральная нервная система	38 (10)	31 (13)	29 (13)	0	16 (16)
Кожа	12 (3)	12 (5)	13 (6)	0	6 (6)
Сердечно–сосудистая система	5 (1)	1(<1)	3 (1)	0	1 (1)
Дыхательная система	7 (2)	0	5 (2)	0	4 (4)



# Ингибиторы АПФ – лидеры в лечении АГ. Фокус на лизиноприл

д.м.н. Н.А. Джаиани

МГМСУ

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается одной из важнейших проблем современного здравоохранения, что, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению данного заболевания, обусловлено, с одной стороны, широкой распространенностью этой болезни (около 40% взрослого населения Российской Федерации имеют повышенный уровень артериального давления (АД)). С другой – тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране [1]. Распространенность АГ среди населения, по данным 2009 г., составила 40,8% (у мужчин – 36,6%, у женщин – 42,9%), осведомленность больных АГ о наличии заболевания – 83,9–87,1% [1]. Принимают антигипертензивные препараты 69,5% больных АГ, из них эффективно лечатся, к сожалению, всего 27,3%, а контролируют АД на целевом уровне 23,2% пациентов [1]. Таким образом, актуальной остается в настоящее время необходимость оптимизации фармакотерапии АГ.

Все классы антигипертензивных препаратов эксперты делят на основные и дополнительные. К основным классам относят диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [1]. В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина. В рекомендациях отмечается, что все основные классы антигипертензивных препаратов одинаково снижают АД.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются:

- наличие у больного факторов риска;
- поражение органов-мишеней;
- ассоциированные клинические состояния, поражения почек, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД);
- сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения антигипертензивных средств различных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Для каждого препарата определены его показания (табл. 1), доказаны эффекты и есть свои противопоказания в определенных клинических ситуациях.

Лидирующие позиции по числу показаний к назначению препаратов при АГ занимают **ингибиторы АПФ** (табл. 1), которые являются мощными блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация РААС играет важную роль в возникновении и прогрессировании АГ, формировании атерогенеза, развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ИМ, ремоделировании сердца и сосудов, нарушении ритма, вплоть до развития терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН), мозгового инсульта и терминальной почечной недостаточности.

Лидерство ингибиторов АПФ обусловлено тем, что наряду с выраженным гипотензивным эффектом препараты хорошо зарекомендовали себя в плане торможения поражения органов-мишеней и возможности регресса их патологических изменений. Они доказали свою эффективность в уменьшении степени ГЛЖ, вклю-

**Таблица 1. Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов**

Ингибиторы АПФ	БРА	БАБ	АК (дигидропиридиновые)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХСН</li> <li>• Дисфункция ЛЖ</li> <li>• Перенесенный ИМ</li> <li>• Диабетическая нефропатия</li> <li>• Недиабетическая нефропатия</li> <li>• ГЛЖ</li> <li>• Каротидный атеросклероз</li> <li>• Протеинурия/МАУ</li> <li>• Мерцательная аритмия</li> <li>• МС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХСН</li> <li>• Перенесенный ИМ</li> <li>• Диабетическая нефропатия</li> <li>• Протеинурия/МАУ</li> <li>• ГЛЖ</li> <li>• Мерцательная аритмия</li> <li>• МС</li> <li>• Кашель при приеме ингибиторов АПФ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИБС</li> <li>• Перенесенный ИМ</li> <li>• ХСН</li> <li>• Тахикардия</li> <li>• Глаукома</li> <li>• Беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИСАГ (пожилые)</li> <li>• ИБС</li> <li>• ГЛЖ</li> <li>• Каротидный/коронарный атеросклероз</li> <li>• Беременность</li> </ul>
<p><b>АК (верапамил/дилтиазем)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИБС</li> <li>• Каротидный атеросклероз</li> <li>• Суправентрикулярные тахикардии</li> </ul>	<p><b>Диуретики тиазидные</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИСАГ (пожилые)</li> <li>• ХСН</li> </ul>	<p><b>Диуретики (антагонисты альдостерона)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ХСН</li> <li>• Перенесенный ИМ</li> </ul>	<p><b>Диуретики петлевые</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Конечная стадия ХПН</li> <li>• ХСН</li> </ul>

чая ее фиброзный компонент. Ингибиторы АПФ способны снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но и при нормальном уровне АД [2]. У пациентов с ИМ и АГ раннее назначение ингибиторов АПФ наряду с БАБ уменьшает риск смерти. Обладая метаболической нейтральностью и органопротективными свойствами, ингибиторы АПФ применяются в качестве средств первого ряда в лечении больных АГ с МС и СД. Важно, что эти препараты значительно уменьшают выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии и предотвращают ухудшение функции почек. Ингибиторы АПФ также позитивно влияют на состояние стенки сонных артерий при бессимптомном атеросклерозе.

Положительные класс-эффекты ингибиторов АПФ дают им полное право занимать первое место в лечении АГ и других ССЗ (табл. 2).

Одним из наиболее часто применяемых ингибиторов АПФ является **лизиноприл (Диротон®)**. В отличие от большинства других препаратов этой группы он обладает рядом несомненных преимуществ. Прежде всего лизиноприл является гидрофильным препаратом, который не подвергается метаболизму в организме больного. Он циркулирует в крови в несвязанной с белками плазмы форме и подвергается элиминации через почки в неизмененном виде. Концентрацию лизиноприла в плазме крови определяют величина дозы, принятой

внутри, а также скорость абсорбции и экскреции через почки [4,5]. Кроме того, он является исходно активной лекарственной формой, а не пролекарством, в связи с чем может применяться у пациентов с нарушениями функции печени.

**Лизиноприл (Диротон®)** оказывает пролонгированный антигипертензивный эффект. Начало антигипертензивного эффекта – через 1–3 ч после приема внутрь, пик действия – через 6 ч, продолжительность действия – 24 ч со стабильным действием через 2–4 нед. лечения [6,7]. Антигипертензивный эффект длится более 1 сут. В случае резкого прекращения терапии лизиноприлом не происходит внезапного повышения АД, а также значительного превышения значений АД до начала лечения. Лизиноприл вызывает дилатацию артериол и вен, что приводит к снижению АД приблизительно на 15% вследствие снижения общего периферического сопротивления сосудов. Лизиноприл не вызывает рефлекторной тахикардии из-за стимуляции блуждающего нерва и снижения чувствительности барорецепторов каротидного синуса вследствие улучшения податливости и дилатации сонной артерии. Касательно фармакокинетических характеристик лизиноприла следует также отметить то, что после приема внутрь биодоступность препарата составляет 25–29%. Функциональное состояние печени не влияет на его биодоступность. Прием пищи не изменяет абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта. Период полувыведения равен 12,6 ч. Препарат подвергается клубочковой фильтрации, секретуруется и реабсорбируется в канальцах. Стационарный уровень концентрации при регулярном приеме достигается через 2–3 сут.

Лизиноприл можно сочетать с другими сердечно-сосудистыми средствами, в частности сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками, так как он, не связываясь с белками плазмы крови, не меняет фармакокинетику других препаратов.

Антигипертензивная активность лизиноприла хорошо изучена как в плацебо-контролируемых, так и в сравнительных международных исследованиях, в том числе в России.

Препарат доказал высокую клиническую эффективность, что обосновало возможности его применения не только при АГ, но и при ХСН, ИМ, диабетической нефропатии. В исследовании STOP-Hypertension [8] показано отсутствие различий в эффективности традиционных (БАБ – атенолол, метопролол CR, пиндолол и диуретики – гидрохлоротиазид и амилорид) и новых (ингибиторы АПФ – эналаприл и лизиноприл, АК – фелодипин, исрадипин) антигипертензивных средств. В исследовании ATLAS [9] показаны преимущества высоких доз ингибиторов АПФ при ХСН; в GISSI-3 [10] определена целесообразность применения ингибитора АПФ в первые 24 ч ИМ. Помимо этого, в исследовании **EUCLID** [11] были доказаны нефро- и ретинопротективные свойства лизиноприла независимо от влияния на АД (включались пациенты с СД 1-го типа без АГ).

Лизиноприл нашел широкое применение у больных АГ благодаря продолжительному гипотензивному эффекту, составляющему более 24 ч, что отвечает современным требованиям к антигипертензивным препара-

**Таблица 2. Класс-эффекты ингибиторов АПФ [3]**

<p><b>Кардиопротективные эффекты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• восстановление баланса между потребностью и обеспечением O<sub>2</sub>;</li> <li>• снижение пред- и постнагрузки левого желудочка;</li> <li>• замедление процессов ремоделирования левого желудочка;</li> <li>• уменьшение объемов и массы левого желудочка;</li> <li>• уменьшение симпатической стимуляции;</li> <li>• антиаритмический эффект</li> </ul>
<p><b>Вазопротективные эффекты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• антиатерогенное действие;</li> <li>• улучшение функции эндотелия;</li> <li>• антипролиферативный, антимиграционный эффект в отношении гладкомышечных клеток, моноцитов, нейтрофилов;</li> <li>• антитромботический эффект;</li> <li>• усиление фибринолиза;</li> <li>• улучшение податливости артерий и их тонуса</li> </ul>
<p><b>Нефропротективные эффекты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение внутриклубочковой гипертензии;</li> <li>• увеличение скорости клубочковой фильтрации;</li> <li>• повышение натрийуреза и снижение калийуреза, рост общего диуреза;</li> <li>• уменьшение протеинурии;</li> <li>• уменьшение внутриклубочкового матрикса;</li> <li>• торможение пролиферации мезангиальных клеток и развитие склероза клубочков</li> </ul>
<p><b>Метаболические эффекты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение чувствительности рецепторов к инсулину;</li> <li>• увеличение синтеза липопротеинов высокой плотности;</li> <li>• уменьшение синтеза триглицеридов;</li> <li>• повышение ускорения процессов распада липопротеинов низкой плотности</li> </ul>

там. В рандомизированных исследованиях показано, что применение лизиноприла (10–40 мг/сут.) снижает АД в среднем на 15–20/10–15 мм рт. ст. [12].

При монотерапии лизиноприлом хороший клинический эффект наблюдается у 50–80% больных с АГ I–II степени тяжести. В многочисленных исследованиях было показано, что лизиноприл не уступает по эффективности другим ингибиторам АПФ (в том числе и эналаприлу) [13–15], тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид) [16], БАБ (небиволол) [17], антагонистам кальция (нифедипин ретард, фелодипин и др.) [18,19], БРА (вальсартан, телмисартан) [20–24]. Показано также, что диуретики усиливают антигипертензивное действие лизиноприла, равно как других ингибиторов АПФ.

Терапия АГ, несомненно, предполагает не только снижение цифр АД, но и защиту органов-мишеней и коррекцию метаболических расстройств, обусловленных сопутствующими АГ состояниями. Как указывалось ранее, такими свойствами обладают ингибиторы АПФ. Наиболее крупным исследованием, одним из результатов которого явилось органопротективное действие лизиноприла у больных с АГ, было исследование **ALLHAT** [25]. К наиболее интересным результатам исследования относят данные о снижении риска развития новых случаев СД у пациентов, получавших лизиноприл, по сравнению с пациентами, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через 2 года лечения, была почти в 2 раза выше у пациентов, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения. У пациентов, принимавших лизиноприл, оказался ниже уровень глюкозы крови. Эти различия стали достоверными уже через 2 года исследования и оставались статистически значимыми до его окончания.

В ходе исследований с лизиноприлом получены весомые доказательства органопротекции у больных МС и СД. В работе **EUCLID** [26] изучалось влияние лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у больных СД 1–го типа. Терапия продолжалась в течение 2 лет. По окончании лечения у больных, получавших лизиноприл, уровень МАУ был на 18% ниже; при исходной же МАУ снижение его отмечалось на 49,7%. Лизиноприл достоверно снижал прогрессирование ретинопатии ( $p=0,05$ ).

Целью исследования **CALM** [27] было сравнение эффективности монотерапии кандесартаном, лизиноприлом и комбинированной терапии этими двумя препаратами у пациентов с АГ, МАУ и СД 2–го типа. Пациенты получали лизиноприл в дозе 20 мг/сут. или кандесартан 16 мг/сут. в течение 12 нед. По окончании этого периода снижение АД было одинаковым в обеих группах. При назначении лизиноприла отмечалась тенденция к большей степени снижения экскреции альбуминов с мочой. По влиянию на уровень АД комбинированная терапия (в течение 12 нед.) оказалась более эффективной, чем монотерапия любым из препаратов. Регресс МАУ в группе комбинированной терапии также был наиболее значительным – на 50%. Однако в этом случае комбинированная терапия оказалась более эффективной только по сравнению с кандесартаном ( $p=0,04$ ). При сравнении

с монотерапией лизиноприлом достоверных различий по влиянию на МАУ не выявлено.

Результаты ряда других исследований также свидетельствуют о безопасности и эффективности монотерапии лизиноприлом у больных мягкой и умеренной АГ с метаболическими факторами риска [28–30].

Доказана также способность лизиноприла, как и некоторых других ингибиторов АПФ, уменьшать ГЛЖ у больных АГ при длительном приеме. В исследовании **ELVERA** [31] изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у пожилых больных АГ, не получавших антигипертензивной терапии. В результате 2–летней терапии индекс массы миокарда уменьшился на 25,7 г/м<sup>2</sup> в группе амлодипина и на 27 г/м<sup>2</sup> – в группе лизиноприла. Не было выявлено и различий по влиянию на диастолическую функцию ЛЖ. Таким образом, оба препарата одинаково влияют на выраженность ГЛЖ. В исследовании **SAMPLE** [32] уменьшался индекс массы миокарда ЛЖ на 15,8% при лечении лизиноприлом в дозе 20 мг/сут. в сочетании с гидрохлоротиазидом (12,5–25 мг/сут.) и без него.

Наряду с регрессией ГЛЖ лизиноприл вызывает обратное развитие микронодулярного фиброза, что способствует улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании в течение 6 мес. сравнивалось действие лизиноприла и гидрохлоротиазида у пациентов с АГ, ГЛЖ и дисфункцией левого желудочка [33]. На фоне лечения выявлено уменьшение объемной фракции коллагена на 8,7% ( $p<0,05$  по сравнению с гидрохлоротиазидом), а также объемной фракции маркера фиброза (гидроксипролина) в миокарде на 16,2% ( $p<0,0001$  по сравнению с гидрохлоротиазидом). Одновременно происходило улучшение диастолической функции сердца, что выражалось в увеличении соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А) с 0,72 до 0,91 ( $p<0,05$  по сравнению с гидрохлоротиазидом) и снижение времени изоволюмического расслабления с 123 до 81 мсек ( $p<0,0002$ ). Также было выявлено и статистически достоверное уменьшение диаметра кардиомиоцитов. В другом исследовании 6–месячное лечение лизиноприлом больных АГ выявило нормализацию сывороточной концентрации аминотерминального пептида проколлагена III типа, что коррелировало со скоростью раннего трансмитрального потока [34].

Как известно, ингибиторы АПФ являются одними из средств первого выбора при терапии АГ у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Исследования с лизиноприлом показали, что у данного контингента пациентов препарат не только эффективен, но и безопасен в отношении влияния на легочную перфузию и вентиляцию [35,36]. С точки зрения фармакотерапевтических свойств лизиноприл является одним из оптимальных ингибиторов АПФ, который можно использовать у пациентов пожилого возраста для лечения АГ [37]. Лизиноприл можно назначать при умеренной печеночной недостаточности, поскольку он не метаболизируется в печени, а экскретируется почками в неизменном виде. У пожилых пациентов его абсорбция

не меняется. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому с возрастными изменениями выделительной функции почек изменяется и скорость выведения препарата из организма, а значит, при хронической почечной недостаточности требуется коррекция дозы лизиноприла.

Таким образом, лизиноприл обладает хорошим антигипертензивным эффектом, доказанным благоприятным влиянием на органы-мишени и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при различных сопутствующих заболеваниях. Необходимо также отметить удобство дозирования, отсутствие серьезных побочных эффектов в ходе длительного приема препарата. Поэтому он является предпочтительным как ингибитор АПФ для монотерапии и комбинированного лечения АГ. Первым представителем лизиноприла, применяемым в Российской Федерации, является препарат **Диротон®** компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

В плане оптимизации лечения АГ ведущими экспертами рекомендуется комбинированная антигипертензивная терапия [38]. При АГ 2–3-й степени и наличии факторов высокого риска в большинстве случаев требуется комбинация из 2 или 3 препаратов. Считается, что комбинации препаратов всегда имеют преимущество в сравнении с монотерапией в снижении АД [1].

Бесспорно, одной из оптимальных комбинаций, более эффективно контролирующей АД, является сочетание ингибитора АПФ и тиазидового диуретика. Оно в первую очередь связано с ингибирующим действием ингибиторов АПФ на РААС, активность которой повышается на фоне действия диуретика. Кроме того, нельзя не отметить и потенцирование ренопротективного действия ингибиторов АПФ и снижение риска развития побочных действий, обусловленных нарушениями электролитного состава крови и углеводного обмена. В случае с лизиноприлом особое внимание привлекает комбинация данного препарата с гидрохлортиазидом. Результаты многочисленных клинических исследований доказали высокую эффективность указанной комбинации у больных АГ с сопутствующими патологическими состояниями, такими как хроническая почечная недостаточность, СД и ожирение, дисциркуляторная энцефалопатия, ГЛЖ [39–42]. Одним из представителей данной комбинации является препарат **Ко-Диротон®** («Гедеон Рихтер», Венгрия) – фиксированная низкодозовая комбинация диуретика гидрохлортиазид (12,5 мг) и ингибитора АПФ лизиноприла (10 и 20 мг). Механизм действия и особенности фармакокинетики и фармакодинамики такой комбинации делают его эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения пациентов с АГ. Это позволяет эффективно использовать Ко-Диротон® у широкого круга больных, включая лиц с впервые выявленной мягкой, умеренной и тяжелой АГ, а также у лиц старшего возраста. Итак, в случае необходимости комбинированной терапии с лизиноприлом в качестве препарата первой линии следует рассматривать гидрохлортиазид.

Таким образом, подводя итог, следует отметить, что лизиноприл (Диротон®) занимает первые позиции среди ингибиторов АПФ при терапии АГ. Это активный гидрофильный лекарственный препарат длительного

**NB! Не метаболизируется в печени**

**NB! Доказанная органопротекция**

**NB! Продолжительность действия 24-30 часов**



**ЛЕЧЕНИЕ И ЗАЩИТА —  
ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ**



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва  
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,  
Тел.: (495) 987-1555, Факс: (495) 987-1556  
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

(более 24 ч) действия, не требующий первичной метаболической активации в печени и не накапливающийся в жировой ткани. Многочисленные позитивные эффекты лизиноприла обеспечили преимущество препарата при лечении АГ в качестве монотерапии, при комбинированном приеме с другими лекарственными средствами, а также при различных сопутствующих состояниях и ожирении. Наиболее удачной комбинацией данного препарата является комбинация с гидрохлоротиазидом (Кодиротон®).

### Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр), 2010.
2. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 342 (3). P. 145–153.
3. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. 3rd edition. New York, 1999.
4. Choodoff L. Lisinopril: a new ACE inhibitor for the treatment of hypertension and congestive heart failure // *Mt. Sinai. J. Med*. 1990. Vol. 57. P. 169–171.
5. Тхостова Э.Б. Клиническая эффективность лизиноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // «Гедон Рихтер» в СНГ. 2001. № 4 (8). С. 23–25.
6. Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. 2009. № 8 (6). С. 239.
7. Комиссаренко И.А., Михеева О.М., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Сильвестрова С. Ю. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени // *Consilium medicum*. 2007. Т. 9. № 11. С. 72–75.
8. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L., Schersten B., Ekblom T., Wester P. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // *Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 1281–1285.
9. Packer M., Pool-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 2312–2318.
10. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet*. 1994. Vol. 343. P. 1115–1122.
11. The EUCLID study group. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normal albuminuria or microalbuminuria // *Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1787–1792.
12. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В., Юнко С.А. Артериальная гипертензия и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: фокус на лизиноприл // *Трудный пациент*. 2010. № 11. С. 4–9.
13. Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring // *J Hum Hypertens*. 1999. Vol. 13 (6). P. 405–412.
14. Landmark K., Tellnes G., Fagerthun H.E., Larsen S. Treatment of hypertension with the ACE inhibitor lisinopril. A multicenter study of patients with mild to moderate hypertension in general practice (in Norwegian) // *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991. Vol. 111 (26). P. 3176–3179.
15. Motero Carrasco J. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM (in Spanish) // *Rev Esp Cardiol*. 1995. Vol. 48 (11). P. 746–753.
16. Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group // *Hypertension*. 1997. Vol. 30 (1 Pt. 1). P. 140–145.
17. Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study // *Blood Press Suppl*. 2003. Vol. 1. P. 30–35.
18. Jensen H.A. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group // *Clin Exp Hypertens A*. 1992. Vol. 14 (6). P. 1095–1110.
19. Os I., Bratland B., Dahluf B. et al. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients // *J Hypertens Suppl*. 1991. Vol. 9 (6). P. 382–383.
20. Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G., Mountokalakis T.D. Blood pressure and pulse pressure-lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003. Vol. 42 (4). P. 491–496.
21. Wu S.C., Liu C.P., Chiang H.T., Lin S.L. Prospective and randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents, losartan, amlodipine, and lisinopril, in hypertensive patients // *Heart Vessels*. 2004. Vol. 19 (1). P. 13–18.
22. McInnes G.T., O'Kane K.P., Istad H. et al. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients // *J Hum Hypertens*. 2000. Vol. 14 (4). P. 263–269.
23. Malacco E., Santonastaso M., Varr N.A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study // *Clin Ther*. 2004. Vol. 26 (6). P. 855–865.
24. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension // *Clin Ther*. 2007. Vol. 29 (2). P. 279–289.
25. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2002. Vol. 288. P. 2981–2997.
26. Chaturvedi N., Stevenson J., Fuller J.H. et al. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normal albuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group // *Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1787–1792.
27. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *BMJ*. 2000. Vol. 321 (7274). P. 1440–1444.
28. Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Ромашкин А.В., Заседателева Л.В. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // *Consilium medicum*. 2004. Т. 6. № 9. С. 663–668.
29. Поздняков Ю.М., Волков В.С., Милягин В.А., Якушин С.С. Монотерапия артериальной гипертензии I–II степеней. Опыт применения лизиноприла (результаты многоцентрового исследования) // *Болезни сердца и сосудов*. 2006. Т. 01. № 4. С. 47–50.
30. Чазова И.Е., Рагова Л.Г. Ирузид и ирумед. Нейропротекция в лечении больных артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*, 2005. Т. 7. № 1. С. 3–7.
31. Tepstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long term effect of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial // *J. Hypertens*. 2001. Vol. 19. P. 303–309.
32. Mancina G., Zanchetti A. et al. Study on ambulatory monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation // *Circulation*. 1997. Vol. 95 (6). P. 1464–1470.
33. Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease // *Circulation*. 2000. Vol. 102 (12). P. 1388–1393.
34. Laviades C., Mayor G., D ez J. Treatment with lisinopril normalizes serum concentrations of procollagen type III amino-terminal peptide in patients with essential hypertension // *Am J Hypertens*. 1994. Vol. 7. P. 52–58.
35. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Белов А.А., Юсупова А.О. Фармакотерапия больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: возможности ингибитора АПФ лизиноприла // *Лечащий врач*. 2008. № 1. С. 62–66.
36. Савенков М.П., Иванов С.Н., Окунева И.Н. и др. Применение лизиноприла у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // *PMЖ*. 2009. № 17 (2). С. 102–105.
37. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией // *Лечебное дело*. 2007. № 2. С. 2–7.
38. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии // *PMЖ*. 2010. С. 1290–1298.
39. Chrysant S.G. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group // *Arch Intern Med*. 1994. Vol. 154 (7). P. 737–743.
40. Gerc V., Begovic B., Vehabovic M. et al. Effects of fixed combination of lisinopril plus hydrochlorothiazide on regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial // *Bosn J Basic Med Sci*. 2008. Vol. 8 (3). P. 214–219.
41. Leduc J.J., Madonna O., Grosse V. Evaluation of lisinopril – hydrochlorothiazide combination in mild to moderate hypertension // *Therapie*. 1994. Vol. 49 (1). P. 17–22.
42. Pool J.L., Gennari J., Goldstein R. et al. Controlled multicenter study of the antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of 349 patients with mild to moderate essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1987. Vol. 9 (suppl. 3). P. 36–54.



# Влияние повышенной температуры воздуха на электролитный баланс, гемодинамику и качество жизни больных артериальной гипертонией и возможность профилактического использования препарата Панангин

М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев, О.Н. Свирида, А.Е. Кузмина,  
П.В. Галанинский, Л.С. Шаталина

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Согласно оценкам экспертов IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change – Межправительственная группа экспертов по изменению климата), потепление климата в ближайшие годы будет продолжаться. Существуют различные прогнозные модели изменения климата. Вероятные диапазоны глобального среднего потепления находятся в пределах от 1,8 до 4,0°C. При этом прогнозируются возрастание числа дней с экстремально высокой температурой, учащение волн тепла (3 дня и более) и сильных осадков [1]. В связи с этим растет актуальность изучения влияния аномальной жары на организм человека и разработки методов защиты населения от ее последствий.

В рекомендациях ВОЗ говорится, что «практически при всех хронических болезнях период аномальной жары сопряжен с дополнительным риском смерти или обострения. Это в наибольшей степени доказано для больных с психическими нарушениями, в том числе с депрессией, лиц, страдающих диабетом, а также рас-

стройствами функций легких, сердечно-сосудистой системы и мозгового кровообращения» (ВОЗ, 2010) [2].

К сожалению, подавляющее число исследований, посвященных влиянию жары на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), носит сугубо эпидемиологический характер. Доказанным можно считать рост смертности – как общей, так и сердечно-сосудистой [3], литературные данные подтверждают увеличение частоты госпитализаций с острым инфарктом миокарда и застойной сердечной недостаточностью [4,5] во время волн жары. Однако нам не удалось найти в литературе данные об изменениях гемодинамики, биохимических параметров крови, жесткости сосудистой стенки у больных ССЗ под влиянием длительного повышения температуры воздуха выше пороговой.

Учитывая, что длительное воздействие экстремальных климатических ситуаций может играть роль самостоятельного стрессового фактора, оказывающего

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметры	Группа А (Панангин) N=30	Группа Б (контроль) N=31	Достоверность
Возраст, лет	64,8±7,5	61,3±11,3	н/д
Пол (мужчины/женщины)	10/20	14/17	н/д
Проживание (город/сельская местность)	28 (93,3%)/2 (6,7%)	25 (80,6%)/6 (19,4%)	н/д
Курение	1 (3,3%)	3 (9,7%)	н/д
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5±5,8	29,5±5,6	н/д
САД, мм рт.ст.	126,5±12,3	130,5±17,6	н/д
ДАД, мм рт.ст.	79,3±7,8	81,3±7,2	н/д
ЧСС, уд./мин.	69,2±5,5	66,2±5,5	н/д
Калий, ммоль/л	4,4±0,5	4,3±0,4	н/д
Магний, ммоль/л	0,9±0,08	0,93±0,07	н/д
Креатинин, мкмоль/л	74,2±15,2	76,1±13,5	н/д
Больные ИБС, %	16,7% (5 чел.)	6,5% (2 чел.)	н/д
ВАШ, баллы	68,3±11,7	67,7±10,2	н/д
Уровень тревоги, баллы	7,5±3,2	7,1±2,5	н/д
Уровень депрессии, баллы	6,6±2,2	7,5±2,8	н/д
Принимаемые препараты:			
БАБ	17 (56,7%)	20 (64,5%)	н/д
иАПФ/БРА	19 (63,3%)	22 (71%)	н/д
Диуретики	296,7%	1 (3,2%)	н/д
АКК	6 (20%)	4 (12,9%)	н/д
Ацетилсалициловая кислота	9 (30%)	12 (38,8%)	н/д
Статины	13 (43,3%)	8 (25,8%)	н/д

Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, БАБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов первого типа к ангиотензину II, АКК – антагонисты кальциевых каналов

влияние на течение основного заболевания, целесообразным представляется изучение эффективности дополнительного профилактического назначения препаратов, повышающих устойчивость организма к стрессу (адаптогенов). Препарат **Панангин** (производитель – компания «Гедеон Рихтер», Венгрия), содержащий 140 мг магния аспарагината и 158 мг калия аспарагината, обладает не только свойством модулятора электролитного обмена, но и, благодаря наличию ионов магния, способностью оказывать антистрессовое и адаптогенное влияние на организм человека [6]. Однако эффективность его профилактического использования для предупреждения возможных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшения психологического статуса (уровня тревожности, депрессии, субъективной оценки качества жизни) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в условиях летней жары не изучена.

**Цель настоящей работы** – изучение влияния летней жары на электролитный баланс, состояние сердечно-сосудистой системы, психологический статус и качество жизни больных АГ и оценка адаптогенных возможностей Панангина в этих условиях.

## Материал и методы исследования

В исследование был включен 61 больной с контролируемой АГ. Больные были рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1). Пациенты группы А, помимо подобранной ранее гипотензивной терапии, получали Панангин в профилактической дозе 1 таблетка 3 р./сут. в течение 3 мес. Пациенты группы Б (контрольная группа) получали только гипотензивную терапию.

В исследование не включались больные с клинически значимыми нарушениями ритма сердца, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA, острой и хронической почечной недостаточностью, гиперкалиемией ( $K^+ > 5,3$  ммоль/л), гипермагниемией ( $Mg^{2+} > 1,2$  ммоль/л).

Всем больным проводилось комплексное обследование, включавшее осмотр, сбор анамнеза, ЭКГ, измерение офисного АД, биохимический анализ крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычислялась по формуле:

$СКФ = 1,23 * [140 - \text{возраст}] * \text{вес тела (кг)} * 0,85$  (для женщин) / креатинин плазмы (мкмоль/л)

Больным также предлагался для заполнения ряд опросников: госпитальная шкала депрессии и тревоги (HADS) и визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценки качества жизни.

**Статистический анализ** проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе достоверности различий средних величин рассчитывали значения t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% ( $p < 0,05$ ). Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

### Дизайн исследования:

**1-й этап (исходно).** Отбор пациентов в конце июня – начале июля 2011 г. – до начала летней жары. Первичное обследование пациентов и рандомизация в группу терапии Панангином и группу контроля.

**2-й этап (1-й визит).** В июле 2011 г. дневная температура воздуха достигала 29°C и более. Такая климатическая ситуация рассматривается как пороговая по жаре для жителей северных территорий [3]. В этот период (период жары) проводились активный вызов участников исследования и их повторное обследование.

**3-й этап (2-й визит).** Заключительное обследование в сентябре–октябре 2011 г.

## Результаты

Ни во время жары, ни после ее окончания у больных, участвовавших в нашем исследовании, не было зарегистрировано ни одного серьезного ССО. Динамика показателей гемодинамики, СКФ и качества жизни больных за период наблюдения представлена в таблице 2.

На пике жары (1-й визит) у пациентов, включенных в наше исследование, отмечалась тенденция к повышению САД (с 128 до 135 мм рт. ст.,  $p=0,08$ ) и уменьшению СКФ (с 89,2 до 85,7,  $p=0,08$ ). Также прослеживалась тенденция к уменьшению СПВпр (с 14,8 до 14,3 м/с,  $p=0,09$ ).

Во время 2-го визита в сентябре СКФ, напротив, была достоверно выше исходной (98,2 мл/с,  $p=0,05$ ). Показатели САД и СПВ вернулись к исходному уровню. Отмечались также снижение уровня тревоги (с 7,2 до 6,4 балла,  $p=0,03$ ) и повышение качества жизни (с 68,5 до 71,6 балла по ВАШ) по сравнению с исходным уровнем.

**Таблица 2. Динамика гемодинамических показателей, СКФ и качества жизни больных АГ до, во время жары и после ее окончания**

Параметры	Исходно	1-й визит (жара)	$\Delta 1$ Исх-1-й виз.	$p_1$	2-й визит, баллы	$\Delta 2$ Исх-2-й виз.	$p_2$
СКФ, мл/с	89,2±33,1	85,7±32,9	-3,5±9,7	0,08	98,2±38,2	8,9±14,0	<b>0,005</b>
ВАШ, баллы	68,5±10,3	67,7±12,9	-0,8±12,9	0,7	71,6±9,4	2,8±12,2	0,08
HADS-A, баллы	7,2±2,7	6,8±2,6	-0,4±2,7	0,2	6,4±2,3	-0,9±3,1	<b>0,03</b>
HADS-D, баллы	7,1±2,6	7,1±2,3	0,0±2,3	0,9	6,9±2,5	-0,3±2,7	0,4
ЧСС, уд./мин.	67,6±7,4	64,6±5,2	-2,9±9,0	0,01	64,0±7,2	-3,4±8,8	<b>0,004</b>
САД, мм рт.ст.	128,4±15,3	135,0±11,6	-3,4±14,7	0,08	123,9±9,3	-4,1±16,8	0,6
ДАД, мм рт.ст.	80,3±7,6	79,3±6,3	-1,0±8,4	0,3	80,1±5,8	-0,06±7,8	0,4
СПВл, м/с	14,7±2,7	14,1±2,2	-0,65±2,1	0,1	14,5±2,2	-0,3±1,2	0,2
СПВпр, м/с	14,8±2,4	14,3±2,2	-0,56±1,6	0,09	14,6±2,2	-0,5±8,9	0,7

Примечание:  $p_1$  – достоверность отличия между исходным значением и визитом 1;  $p_2$  – достоверность отличия между исходным значением и визитом 2; \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с группой Б

Отмечалось снижение ЧСС по сравнению с исходным как во время жары, так и при 2-м визите.

Не выявлено достоверных отличий в динамике гемодинамических показателей, СПВ, параметров психологического статуса у лиц, проживающих в городе или сельской местности как на пике жары, так и после ее окончания (табл. 3). Динамика СКФ в городе и сельской местности носила разнонаправленный характер. В городе отмечалось уменьшение СКФ на пике жары ( $\Delta 1-6,9 \pm 12,3$ ), тогда как в сельской местности – ее увеличение ( $\Delta 16,2 \pm 5,8$ ). Различия носят статистически достоверный характер ( $p=0,009$ ).

При сравнении рассматриваемых показателей у мужчин и женщин (табл. 4) выявлена разнонаправленная динамика качества жизни (ВАШ) в осенний период – улучшение у женщин (с  $67,7 \pm 11,2$  до  $73,1 \pm 9,6$  балла,  $p=0,0025$ ) и некоторое (статистически незначимое) снижение у мужчин.

Исследование закончили 29 пациентов в группе принимавших Панангин (группа А) и 29 – в контрольной группе (группа Б). Отказались от участия в исследовании 1 пациентка в группе Панангина (причем она, по ее словам, продолжила прием препарата) и 2 – в контрольной группе. Причиной отказа во всех случаях послужило нежелание приезжать на 2-й визит, связанное с жарой. В обеих группах не отмечалось никаких нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственных препаратов. Ни в одной из групп за весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного серьезного ССО.

Динамика биохимических показателей представлена в таблице 5. В группе А на фоне приема Панангина была отмечена тенденция к повышению уровня  $K^+$  во время 2-го визита (на пике жары), которая стала достоверной к 3-му визиту (прирост с 4,3 до 4,5 ммоль/л,  $p<0,05$ ). Однако ни у одного больного за весь период наблюдения плазменная концентрация калия не превысила

**Таблица 3. Динамика гемодинамических показателей, СПВ, СКФ, параметров психологического статуса у лиц, проживающих в городе и сельской местности**

Параметры	Группы	$\Delta$ Исх-1-й виз.	p1	$\Delta$ Исх-2-й виз.	p2
СКФ, мл/с	город	$-6,9 \pm 12,3$	0,009	$-7,9 \pm 13,4$	н/д
	село	$6,2 \pm 5,8$		$2,4 \pm 12,3$	
САД, мм рт.ст.	город	$-3,0 \pm 14,0$	н/д	$-4,5 \pm 15,8$	н/д
	село	$-5,6 \pm 20,3$		$-1,9 \pm 23,2$	
ДАД, мм рт.ст.	город	$-0,7 \pm 8,2$	н/д	$0,1 \pm 8,3$	н/д
	село	$-3,7 \pm 9,2$		$-1,3 \pm 14,6$	
ЧСС, уд./мин.	город	$-3,3 \pm 9,3$	н/д	$-4,5 \pm 8,9$	н/д
	село	$-0,6 \pm 6,6$		$2,6 \pm 6,5$	
ВАШ, баллы	город	$-1,3 \pm 13,0$	н/д	$2,4 \pm 12,7$	н/д
	село	$2,5 \pm 12,8$		$15,0 \pm 9,2$	
СПВл, м/с	город	$-0,1 \pm 1,6$	н/д	$0,1 \pm 1,4$	н/д
	село	$0,0 \pm 0,3$		$0,3 \pm 1,8$	
СПВпр, м/с	город	$-0,3 \pm 2,0$	н/д	$-0,1 \pm 1,8$	н/д
	село	$0,2 \pm 0,8$		$0,6 \pm 2,3$	
HADS (тревожность), баллы	город	$-0,5 \pm 2,7$	н/д	$-0,9 \pm 3,1$	н/д
	село	$0,3 \pm 2,3$		$-0,9 \pm 3,8$	
HADS (депрессия), баллы	город	$-0,1 \pm 2,7$	н/д	$0,1 \pm 2,8$	н/д
	село	$0,6 \pm 2,6$		$2,0 \pm 2,8$	

**Таблица 4. Динамика гемодинамических показателей, СПВ, СКФ, параметров психологического статуса у мужчин и женщин**

Параметры	Группы	$\Delta$ Исх-1-й виз.	p1	$\Delta$ Исх-2-й виз.	p2
СКФ, мл/с	муж	$-6,5 \pm 15,7$	н/д	$-6,5 \pm 12,4$	н/д
	жен	$-3,5 \pm 9,7$		$-6,9 \pm 12,3$	
САД, мм рт.ст.	муж	$-4,3 \pm 14,3$	н/д	$-4,09 \pm 14,0$	н/д
	жен	$-2,8 \pm 15,8$		$-4,2 \pm 18,5$	
ДАД, мм рт.ст.	муж	$0,4 \pm 9,0$	н/д	$2,0 \pm 9,8$	н/д
	жен	$2,0 \pm 7,4$		$-1,3 \pm 8,7$	
ЧСС, уд./мин.	муж	$-3,5 \pm 8,1$	н/д	$-4,15 \pm 7,6$	н/д
	жен	$-2,6 \pm 9,6$		$-3,1 \pm 10,4$	
ВАШ, баллы	муж	$-1,3 \pm 15,0$	н/д	$-1,8 \pm 13,7$	0,02
	жен	$-0,4 \pm 11,8$		$5,7 \pm 9,2$	
СПВл, м/с	муж	$-0,1 \pm 1,6$	н/д	$0,1 \pm 1,4$	н/д
	жен	$0,0 \pm 0,3$		$0,3 \pm 1,8$	
СПВпр, м/с	муж	$-0,3 \pm 2,0$	н/д	$-0,1 \pm 1,8$	н/д
	жен	$0,2 \pm 0,8$		$0,6 \pm 2,3$	
HADS (тревожность), баллы	муж	$-0,2 \pm 2,7$	н/д	$-0,2 \pm 3,1$	н/д
	жен	$-0,5 \pm 2,3$		$-1,4 \pm 3,8$	
HADS (депрессия), баллы	муж	$0,0 \pm 2,9$	н/д	$0,3 \pm 2,8$	н/д
	жен	$0,1 \pm 2,6$		$-0,6 \pm 2,8$	

ла верхней границы нормы. В контрольной группе Б колебания уровня  $K^+$  не носили достоверного характера.

Терапия Панангином также сопровождалась достоверным повышением концентрации магния в плазме крови (с 0,90 до 0,97 ммоль/л,  $p < 0,005$ ), причем ко 2-му визиту было достигнуто достоверное межгрупповое различие по степени прироста уровня  $Mg^{2+}$  (табл. 5). В группе А отмечалось снижение СКФ по сравнению с исходным во время 1-го и 2-го визита, однако достоверного межгруппового различия степени ее снижения не было.

При проведении корреляционного анализа в группе больных, получавших Панангин, была выявлена обратная зависимость между исходной плазменной концентрацией  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  и степенью ее повышения ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$  и  $r = -0,67$ ,  $p < 0,05$  соответственно), т.е. чем ниже был их исходный уровень, тем в большей степени он повышался при терапии Панангином.

Особое внимание уделялось динамике уровня  $K^+$  в подгруппах больных, где использование Панангина могло быть ограничено высоким риском развития гиперкалиемии, в частности: на фоне сопутствующей терапии иАПФ; у больных с исходно более высоким уровнем калия; у пожилых пациентов. Как видно из таблицы 6, ни в одной из указанных подгрупп терапия Панангином не сопровождалась сколько-нибудь угрожающим повышением уровня  $K^+$  плазмы. Отмечался умеренный рост уровня калия плазмы у пожилых больных и у больных с его исходно более низким уровнем.

Динамика цифр артериального давления (АД), ЧСС, а также показателей качества жизни и тревоги и депрессии представлена в таблице 4. Как видно из нее, у пациентов в группе Панангина на фоне жары (1-й визит) отмечались достоверное повышение уровня систолического АД на 7,7 мм рт.ст. и уменьшение ЧСС на 6 уд./мин. по сравнению с их исходным уровнем. Ко 2-му визиту уровень АД вернулся к исходному значению. В группе контроля достоверной динамики этих показателей не отмечалось.

Достоверная динамика СПВ также не зафиксирована в обеих группах. К сожалению, СПВ в группе А была исходно больше, что сделало невозможным анализ межгрупповых различий этого параметра.

Практически все больные, получавшие Панангин, отметили значительное улучшение качества жизни, что нашло отражение в росте баллов по ВАШ во время всех визитов (табл. 7). В группе контроля качество жизни больных в период жары, наоборот, показало тенденцию к снижению (на -4,4 балла,  $p < 0,1$ ). Различия между группами по этому показателю были достоверными и на 1-м, и на 2-м визитах. Следует подчеркнуть, что динамика качества жизни в пе-

риод жары в сравниваемых группах была разнонаправленной: на фоне приема Панангина качество жизни больных повышалось, в группе сравнения (без Панангина) – снижалось. Эти различия носили достоверный характер ( $p < 0,05$ ).

Проведенный корреляционный анализ (табл. 8) показал наличие достоверной связи между степенью повышения уровня калия и магния в плазме крови ( $\Delta K^+$  и  $\Delta Mg^{2+}$ ) и степенью роста баллов ВАШ ( $\Delta$ ВАШ) у этих больных.

Положительное влияние Панангина на самочувствие больных в период жары отчасти подтверждалось динамикой баллов HADS (табл. 7): только в группе Панангина на 1-м визите отмечалась тенденция к снижению уровня тревожности (с 7,5 до 6,3 балла,  $p = 0,07$ ), чего не было в группе контроля.

## Обсуждение

Даже непродолжительное повышение температуры воздуха более 29°C в нашем климатическом поясе может привести к увеличению смертности и числа госпитализаций вследствие ССЗ [7]. Изменение температуры окружающей среды в ту или иную сторону от зоны температурного комфорта приводит в действие комплекс физиологических механизмов, способствующих сохранению температуры тела на нормальном уровне. Тепловая нагрузка, активируя симпатoadреналовую и гипофизарно-адреноренальную системы, стимулирует секрецию катехоламинов мозговым веществом надпочечников и глюкокортикоидов их корой. При повышении температуры основной обмен, а соответственно и выработка тепла у человека снижаются. Физическая терморегуляция характеризуется рефлекторным расширением периферических сосудов, что увеличивает кровоснабжение кожи, при этом отдача тепла организмом повышается в результате усиления излучения. Дыхательная и сердечно-сосудистая системы обеспечивают усиленную радиационно-конвекционную

**Таблица 6. Динамика уровня  $K^+$  на фоне терапии Панангином в подгруппах**

Параметры	Исходно	1-й визит	2-й визит
с иАПФ (n=16)	4,4±0,5	4,4±0,3	4,4±0,2
без иАПФ (n=14)	4,4±0,5	4,6±0,4	4,6±0,4
$K^+ < 4,3$ ммоль/л (n=16)	4,0±0,2	4,4±0,3***	4,4±0,3***
$K^+ \geq 4,3$ ммоль/л (n=14)	4,8±0,4	4,6±0,4	4,7±0,4
65 лет и старше (n=11)	4,1±0,3	4,4±0,3*	4,5±0,3*
Младше 65 лет (n=19)	4,5±0,4	4,6±0,4	4,5±0,4
Мужчины (n=10)	4,4±0,5	4,5±0,3	4,5±0,2
Женщины (n=20)	4,4±0,4	4,5±0,3	4,5±0,3

\* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,005$  – по сравнению с исходным уровнем

**Таблица 5. Динамика биохимических показателей**

Параметры	Группы	Исходно	1-й визит	$\Delta$ исх-1-й виз.	p1	2-й визит	$\Delta$ исх-2-й виз.	p2
$K^+$ ммоль/л	А	4,3±0,4	4,5±0,3	0,2±0,4	0,07	4,5±0,6	0,2±0,4	0,05
	Б	4,3±0,4	4,4±0,4	0,1±0,4	0,5	4,5±0,4	0,1±0,4	0,09
$Na^+$ ммоль/л	А	141,1±2,7	141,9±2,3	0,7±2,7	0,1	141,3±0,2	-0,1±0,4	0,9
	Б	143,1±2,7	142,9±3,0	0,01±3,4	0,95	142,9±2,7	-0,2±3,0	0,7
$Mg^{2+}$ ммоль/л	А	0,90±0,07	0,96±0,06	0,06±0,08	<b>0,0005</b>	0,97±0,07	0,06±0,11*	<b>0,005</b>
	Б	0,93±0,07	0,95±0,06	0,02±0,08	0,3	0,93±0,07	0,01±0,06	0,6
СКФ, мл/мин.	А	90,9±29,3	83,4±27,9	-7,5±11,7	<b>0,008</b>	82,5±27,6	-8,3±13,6	<b>0,01</b>
	Б	97,6±33,1	95,6±29,1	-2,9±12,8	0,5	94,4±29,0	-3,8±13,7	0,2

теплоотдачу. Значительное повышение температуры вызывает расширение периферических кровеносных сосудов, учащение дыхания и пульса, увеличение минутного объема крови с некоторым снижением АД и уменьшением кровотока во внутренних органах и скелетных мышцах. Одновременно увеличивается потоотделение – мощный фактор теплопотери при испарении пота с поверхности кожи [8]. Летом 2011 г. (период с 1 июня по 31 августа) зафиксировано 2 волны жары: с 30 июня по 2 июля с максимальной температурой 30° С и с 15 по 29 июля с максимальной температурой 34° С (28.07.2012 (<http://meteoinfo.ru>)).

В наше исследование были включены пациенты младше 75 лет, без клинически значимых нарушений ритма сердца, хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA, т.е. тех состояний, которые затрудняют адаптацию к жаре [2]. Кроме того, больные находились на подобранной эффективной гипотензивной терапии и под контролем врачей. Это во многом нивелирует влияние климатических факторов и объясняет отсутствие ССО, достоверного ухудшения качества жизни и гемодинамических показателей у наших больных. Мало того, вопреки ожиданию, отмечались снижение ЧСС и тенденция к повышению САД на пике жары. Прослеживалась тенденция к снижению СПВ в этот период, не связанная со снижением АД, что может быть вызвано снижением тонуса сосудистой стенки. В сентябре СПВ вернулась на прежний уровень, тогда как ЧСС по-прежнему оставалась ниже исходной. Динамика ЧСС, по всей видимости, связана с действием БАБ, которые принимало 60,6% пациентов.

Выявленное снижение СКФ, сохранявшееся и во время 2-го визита, по всей видимости, носит адаптационный характер. Как известно, в физиологических условиях величина клубочковой фильтрации изменяется в зависимости от психического и физического состояния обследуемого, состава пищи, степени гидратации, времени суток и т.д. Однако колебания показателя происходят в нормальных или близких к норме пределах. В условиях жаркого климата, стараясь предотвратить обессоливание и, в пер-

вую очередь, потери натрия и калия, организм пускает в ход определенные защитные механизмы [8]. В механизме развития тепловой олигурии большую роль играет симпатическое возбуждение, которое вызывает сужение почечных сосудов и, как следствие, уменьшение почечного кровотока и СКФ. В результате выделительная функция почек снижается. Этому же способствует и повышенная секреция гормонов – вазопрессина и альдостерона. Данный механизм направлен на предотвращение дегидратации организма и возникновение дефицита электролитов.

Указанные процессы хорошо изучены у здоровых людей, попавших в зону жаркого климата. Так, по данным А.П. Гора (2007) [8], при попадании детей, живущих в средних широтах, в пустынную зону не адаптированные к жаре дети в первые дни теряют 10–20 г солей с потом и мочой, но после 4–6 нед. адаптации солевые потери уменьшаются до 2–3 г/сут. При тренировках в жаркую погоду СКФ и объем минутного диуреза у спортсменов снижаются, причем у перворазрядников и мастеров спорта указанное понижение носит более выраженный характер, что расценивается как свидетельство совершенствования механизмов реагирования физиологических систем на мышечную нагрузку [9].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что в мегаполисах влияние жары и загрязненного атмосферного воздуха на показатели смертности и заболеваемости более выражено, чем в малых городах или сельской местности. Так, во время жары во Франции в августе 2003 г. смертность в Париже была в 3 раза выше, чем

**Таблица 8. Корреляционный анализ связи динамики качества жизни (ВАШ) и изменений уровня электролитов плазмы крови**

Пары	n	r, Spearman	T (N-2)	p
ΔВАШ vs K <sup>+</sup>	57	0,39	-3,1	0,003
ΔВАШ vs Mg <sup>2+</sup>	57	0,26	2,0	0,047

**Таблица 7. Динамика гемодинамических показателей, психологического статуса и качества жизни**

Параметры	Группы	Исходно	1-й визит (жара)	Δ исх-1-й виз.	p1	2-й визит, баллы	Δ исх-2-й виз.	p2
САД, мм рт.ст.	А	126±12,3	133,6±8,4	7,7±12,2	0,002	123,3±12,5	-2,6±13,8	0,3
	Б	130,2±17,8	134,3±9,6	3,7±17,8	0,3	124,7±9,4	-5,7±19,3	0,1
ДАД, мм рт.ст.	А	79,3±8,0	83,2±6,7	3,9±11,7	0,08	78,8±5,7	-0,5±8,9	0,7
	Б	81±5,7	85±8,7	3,7±1,8	0,07	81,3±5,7	0,4±9,7	0,2
ЧСС, уд./мин.	А	69,1±8,9	63,0±7,3	-6,0±11,3#	0,008	63,2±8,1	-5,8±10,2*	0,006
	Б	66,1±5,6	65,6±5,3	-0,6±6,2	0,6	64,8±6,2	-1,3±6,9	0,3
ВАШ, баллы	А	69,3±10,7	72,5±8,9	3,3±7,2*	0,004	74,1±9,3	4,8±7,0	0,001
	Б	67,7±10,2	63,4±14,6	-4,4±15,7	0,1	69,3±9,1	1,0±15,4	0,7
СПВл	А	14,6±2,5*	14,4±2,2	-0,2±1,2	0,4	14,8±2,5*	0,2±1,4	0,3
	Б	13,6±2,6	13,5±2,4	-0,2±1,5	0,9	13,6±2,2	0,0±1,6	0,9
СПВпр	А	14,8 ±2,9*	14,3±2,1	-0,5±2,0	0,2	14,9±2,5*	0,1±1,9	0,8
	Б	13,6±2,4	13,6±2,2	0,0±2,0	0,8	13,5±2,1	0,0±1,8	0,9
НАДС (тревожность), баллы	А	7,5±2,8	6,3±3,0	-1,0±2,8	0,07	6,4±2,6	-1,1±3,4	0,1
	Б	7,1±2,5	7,2±2,1	0,1± 2,5	0,7	6,4±2,1	-0,8±3,0	0,2
НАДС (депрессия), баллы	А	6,7±2,2	6,5±2,3	-0,1±2,1	0,8	6,9±2,4	0,2±2,8	0,7
	Б	7,5±2,8	7,8±2,1	0,1±3,1	0,8	7,0 ±2,6	-0,7±2,5	0,1

Примечание: p1 – достоверность отличия между исходным значением и визитом 1; p2 – достоверность отличия между исходным значением и визитом 2, \* – p<0,05 – между группами А и Б

других городах страны [3]. Во время аномальной жары лета 2010 г., по нашим данным [10], проживание в городе ассоциировалось с худшей переносимостью жары. В свете этих фактов становится понятным снижение СКФ только у лиц, проживающих в городе. Повышение температуры в 2011 г. не носило экстремальный характер и в условиях сельской местности, по всей видимости, не потребовало включения компенсаторных механизмов. Группой риска во время жары являются люди, живущие или работающие на «островах тепла», т.е. в микрорайонах городской застройки, которые нагреваются сильнее окружающей местности и удерживают накопленное за день тепло всю ночь.

Потеря электролитов с потом – один из факторов развития ассоциированных с жарой осложнений. Так, в условиях пустыни потеря электролитов с потом может составлять 20–40 г/сут. В случае усиления потоотделения при тепловой нагрузке потери с потом магния могут достигать 15% [11]. Помимо того, потери магния с мочой возрастают под влиянием катехоламинов и кортикоидных гормонов, чем объясняется возможность возникновения магниевых дефицита при стрессе, к которому можно приравнять летнюю жару, особенно ее волну. В результате в тканях может возникнуть дефицит электролитов – натрия, калия, магния, что повлечет за собой серьезные расстройства функций многих органов и систем. Эти нарушения остаются даже тогда, когда устранена дегидратация организма.

Панангин является лекарственным препаратом, содержащим калий и магний в виде солей аспарагиновой кислоты. Согласно имеющимся представлениям, аспарагиновая кислота является транспортером иона магния через клеточную мембрану. Целесообразность применения данного препарата имеет убедительную теоретическую основу и практическое подтверждение как в кардиологии [8], так и в неврологии [12], а также в спортивной медицине [13]. Однако применение Панангина в качестве адаптогена до сих пор слабо изучено. В доступной нам литературе мы нашли только данные об опыте его применения для профилактики горной болезни [14] и переутомления (перенапряжения) при тренировке в жарком климате [13], впрочем, без какой-либо серьезной доказательной базы.

В нашем исследовании прием терапевтической дозы Панангина до и во время летней жары привел к достоверному повышению уровня магния, отмечалась тенденция к повышению уровня калия в плазме крови. Очень важным представляется зависимость влияния Панангина от исходного уровня электролитов. Это делает его применение безопасным в плане потенциального развития гиперкалиемии даже у больных, постоянно принимающих препараты из групп иАПФ или сартанов. Более низкий уровень натрия в группе Панангина во время 2-го визита может быть следствием стимулированного поступлением калия усиленного выведения избыточных ионов натрия из организма [15].

Прием Панангина также ассоциировался с улучшением качества жизни и более низким уровнем тревожности больных. Причем если у больных контрольной группы качество жизни, хоть и достоверно, но ухудшалось на пике жары, то в группе активной терапии Панангином оно в этот же период достоверно улучшалось. Отмечается умеренная, но достоверная положительная корреляция между динамикой уровня магния и повышением качества

жизни. Заслуживает внимания более низкий уровень тревоги в группе Панангина, связанный, по всей видимости, с антидепрессантным действием магния. Влияние Панангина на качество жизни более выражено у пациентов с исходно более низким уровнем электролитов.

Следует отметить влияние Панангина на гемодинамику. В литературе описано как антигипертензивное, так и антигипотензивное действие ионов магния. Одной из существенных гемодинамических проблем в жару является избыточное снижение АД [16], как правило, значительно ухудшающее качество жизни больных. По нашим данным, во время аномальной жары лета 2010 г. снижение АД отмечали 24,5% кардиологических больных. В этом контексте небольшое (в пределах нормы) повышение САД во время жары, отмеченное в нашем исследовании на фоне Панангина, является скорее выгодным для пациентов. Еще одной частой жалобой в жаркую погоду становится учащенное сердцебиение. На фоне Панангина мы отметили уменьшение ЧСС, что также могло положительно сказаться на качестве жизни пациентов.

За время наблюдения мы не выявили у наших пациентов никаких побочных явлений, связанных с приемом Панангина.

#### Выводы:

1. Волны жары ассоциируются с уменьшением СКФ у больных АГ, проживающих в городе.
2. Панангин может быть использован для улучшения качества жизни больных с компенсированной АГ в период летней жары.
3. Применение Панангина в профилактических дозах безопасно, в том числе в сочетании с ингибиторами АПФ и у пожилых больных.

#### Литература

1. Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Handbook for national vulnerability, impact and adaptation assessments // European Centre for Diseases Prevention and Control, 2010. 42 p.
2. Природные пожары и аномальная жара в Российской Федерации. Медико-санитарные рекомендации. 19 августа 2010 г. Доступно <http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>. 21.08.2012.
3. Fouillet A., Rey G., Laurent F. et al. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France // *Int Arch Occup Environ Health*. 2006. Vol. 80 (1). P. 16–24.
4. Kilbourne E.M. Heat-related illness: current status of prevention efforts // *American Journal of Preventive Medicine*. 2002. Vol. 22. P. 328–329.
5. O'Riordan M., Barclay L. Traffic Exposure, Air Pollution Biggest Population-Level Triggers for MI. From *Heartwire CME/CE Released*: 03.02.2011.
6. Dahl L.K. Salt intake and salt need // *N Engl J Med*. 1958. Vol. 258. P. 1152–1205.
7. Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М.: Ленанл, 2011. 208 с.
8. Гора Е.П. Экология человека. М.: Дрофа, 2007. 145 с.
9. Ким Г.Г. Водовыделительная функция почек, состав крови и мочи при мышечных нагрузках у людей в разные сезоны года: Автореф. дисс. ... к.б.н. Ташкент, 1983. 159 с.
10. 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.
11. Постникова С.Л., Касатова Т.Б., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Магний и сердечно-сосудистые заболевания // *PMЖ*. Т. 15. № 20. С. 1498–1501.
12. Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А. и др. Сравнительная оценка нейропротекторного действия ноотропов, блокаторов кальциевых каналов и панангина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007. № 5. С. 12–14.
13. Дубровский В.И. Реабилитация в спорте. М.: Физкультура и спорт, 1991. 25 с.
14. Dumont L., Mardirosoff C., Tram r M.R. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review // *BMJ*. Vol. 321. P. 267–272.
15. Young D.B., Lin H., McCabe R.D. Potassium's cardiovascular protective mechanisms // *Am J Physiol*. 1995. Vol. 268. P. 825–837.
16. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. с соавт. Влияние аномальной жары лета 2010 года на состояние здоровья кардиологических больных и тактика практикующих врачей амбулаторно-поликлинического звена // *Системные гипертензии*. 2011. Т. 8. № 4. С. 47–50.

# Неврозы (клиника, динамика, терапия)

М.А. Лебедев, С.Ю. Палатов, профессор Г.В. Ковров

1 МГМУ имени И.М. Сеченова

Пограничные расстройства, прежде всего неврозы, занимают одно из ведущих мест в структуре психических заболеваний, что обуславливает необходимость постоянного совершенствования вопросов диагностики, терапии и профилактики невротических нарушений. Вследствие изменения порядка учета больных в психиатрических диспансерах значительная часть пациентов оказывается вне поля зрения психиатров, что усиливает различие между статистическими данными медицинских учреждений и реальным количеством больных. Достаточно часто больные с невротическими нарушениями обращаются за специализированной помощью к неврологам и врачам общей практики.

**Невроз** (*neurosis*, от греч. *neuron* – нерв) – заболевание с обратимыми расстройствами психической деятельности, обусловленное воздействием психотравмирующих факторов, выражающееся нарушением самочувствия, соматовегетативных, эмоциональных функций, психической истощаемостью и протекающее с осознанием больным факта своего заболевания и без нарушения отражения реального мира.

В настоящее время существует достаточно большое количество классификаций невротических расстройств. Традиционно выделяют следующие клинические формы: астенический невроз (неврастения), истерический невроз, невроз навязчивых состояний, депрессивный невроз (невротическая депрессия).

При диагностической оценке **астенического невроза (неврастения)** отмечают:

- наличие психотравмирующей ситуации, чаще затяжного характера;
- отсутствие указаний на перенесенные соматические заболевания;
- отсутствие неврологических органических симптомов.

Распространенная форма невроза – состояние раздражительной слабости: сочетание повышенной раздражительности и возбудимости с выраженной утомляемостью. Раздражительная слабость проявляется в чрезмерной силе и быстром истощении эмоциональных реакций. Повышенная возбудимость нередко выражается в слезливости или нетерпеливости, суетливости. Больной затрудняется контролировать внешние проявления своих эмоций. Нарушается способность к концентрации внимания. Отмечаются жалобы на неприятное чувство пустоты в голове и неспособность думать. Настроение неустойчивое, тоскливое. Пациенты безвольны, ипохондричны, теряют интерес не только к работе, но и к развлечениям. Сон поверхностный, с тревожными сновидениями, больные жалуются на сонливость днем и бессонницу ночью. Иногда снижается или пропадает аппетит, появляются запоры, изжога, чувство тяжести в же-

лудке и другие диспепсические расстройства. Очень часто встречаются жалобы на головные боли стягивающего характера. Соматовегетативные расстройства, обуславливающие многочисленные жалобы больных, напоминают соматическое заболевание. Отмечаются жалобы на сердцебиение, чувство «замирания сердца» и т.д. В развитии неврастении прослеживается сдвиг от возбудимости к слабости нервной деятельности.

Неврастению следует дифференцировать с астеническими состояниями при шизофрении, начальных стадиях органических заболеваний, а также с астеническими синдромами, возникающими в результате тяжелых соматических и инфекционных заболеваний, авитаминозов, черепно-мозговых травм и др.

Астеноподобная симптоматика при шизофрении резко выражена, по мере развития болезни она все меньше зависит от внешних условий, раздражительность становится все более неадекватной, вегетативные расстройства сменяются сенестопатиями.

В случаях органических заболеваний астенические состояния выступают в рамках той или иной нозологической формы и сочетаются со свойственными этим заболеваниям симптомами и типом течения.

При церебральном атеросклерозе отмечаются слабодушие, расстройства памяти, головокружения, колебания артериального давления и т.д.

При других органических заболеваниях выявляются свойственные им неврологические нарушения, а также органически обусловленные изменения интеллекта, памяти и личности.

При отграничении неврастении от соматогенных астенических состояний определяются перенесенные тяжелые соматические и инфекционные заболевания.

**Истерический невроз** (конверсионное расстройство) включает состояния, возникающие у пациентов с объективно доказанной или очевидной конфликтной ситуацией (психотравмирующая ситуация, неразрешимые проблемы, нарушение межперсональных взаимоотношений), даже если таковая отрицается больным. Такие состояния чаще возникают и прекращаются внезапно, но некоторые (параличи и анестезии) развиваются постепенно и сохраняются длительно. Отмечается отсутствие связи расстройства с физическими или неврологическими нарушениями. Явно психогенный характер расстройств и их «выгодность» для пациента могут вызывать подозрения относительно установочного поведения. Однако эти особые психопатологические проявления – болезненные состояния со специфическими патогенетическими механизмами.

Истерическая амнезия характеризуется нарушением памяти, прежде всего на недавние (стрессовые) события, сопровождается депрессивными переживаниями

ми. Эта утрата памяти связана с психотравмирующими событиями. Она чаще бывает частичной, не вызванной органическим поражением мозга или интоксикацией.

Истерические двигательные расстройства отражают субъективные представления больного о якобы имеющемся у него соматическом (неврологическом) заболевании. Характер жалоб не соответствует реальным органическим расстройствам. Наличие двигательных расстройств позволяет больному избежать сложной психотравмирующей ситуации. Интенсивность проявления нарушений тесно связана с количеством присутствующих людей. Сами нарушения используются больным для привлечения внимания окружающих. К двигательным нарушениям при истерии также относятся судорожные припадки, парезы, параличи, в том числе весьма характерная для истерии астазия–абазия, гиперкинезы, контрактуры, мутизм, истерический ступор и др. Наблюдаются судороги, похожие на эпилептические. Все эти расстройства не обусловлены каким–либо другим заболеванием или органическим поражением органа. Отсутствуют прикусывание языка, последствия внезапных падений, непроизвольное мочеиспускание, выключение сознания.

Сенсорные нарушения при истерии проявляются разнообразными расстройствами чувствительности в виде анестезии, гипостезии, гиперестезии и парестезии (зуд, жжение), болями, потерей слуха и зрения. Нарушения чувствительности часто соответствуют зонам иннервации. Истерические боли – яркие, необычные.

**Невроз навязчивых состояний** включает как собственно обсессии (навязчивости), так и навязчивые страхи (фобии).

К фобическим нарушениям относят страх конкретных (определенных) ситуаций. Больной относится к собственным фобическим переживаниям критически, понимает их чуждость, стремится их преодолеть, но самостоятельно освободиться от них не может.

Агорафобия – устойчивый страх больного оказаться в толпе или скоплении людей и боязнь общественных мест (магазинов, открытых площадей и улиц, толпы, театров, кинотеатров, концертных залов, рабочего места), самостоятельных длительных поездок (на различных видах транспорта). Ситуационная составляющая синдрома агорафобии выражается в приуроченности фобических переживаний к определенным ситуациям и в страхе попадания в ситуацию, где, по мнению больных, может быть вероятным повторение тягостных ощущений. Часто агорафобическая симптоматика охватывает совокупность страхов различных ситуаций, формируя панагорафобию – страх выхода из дома, с развитием глубокой социальной дезадаптации.

Встречаются также следующие фобии:

- клаустрофобия – боязнь закрытых помещений;
- кардиофобия – боязнь тяжелого сердечного заболевания;
- канцерофобия – страх онкологического заболевания;
- танатофобия – страх смерти и т.д.

Обсессивные расстройства включают:

- навязчивые мысли – идеи, образы, влечения, стереотипно повторяющиеся и крайне тягостные для больного.

Навязчивые мысли встречаются в виде навязчивых сомнений, мыслей, опасений, воспоминаний, мудрствований. При навязчивых состояниях обычно возникает мучительная неуверенность в правильности или завершенности того или иного действия, со стремлением бесконечное число раз проверять его выполнение. Иногда возникают навязчивые опасения невозможности совершения того или иного действия. Для больных с навязчивым мудрствованием характерны размышления абстрактного характера;

- компульсивные действия (ритуалы) – повторяющиеся поступки, которые якобы предотвращают вредные и (или) опасные события, (вероятность которых крайне мала). Субъективное отношение больного к ритуальным действиям формально критично, но сами действия непреодолимы.

Компульсивные действия проявляются в различных стереотипных действиях, носящих психологически «защитный» или самостоятельный характер. Больные достаточно критично относятся к ритуальным действиям, в то же время отмечают непреодолимость и стереотипность поведенческих реакций.

**Депрессивный невроз** (невротическая депрессия) – состояние, определяемое депрессивной триадой (снижение настроения, мыслительная и двигательная заторможенность), умеренно клинически выраженной, оказывающей влияние на поведение пациента, но позволяющей сохранять социальную адаптацию индивида. Отмечаются снижение способности к концентрации внимания, занижение самооценки. Характерны тревожные переживания, нарушения ночного сна.

В динамике возникновения и развития невротических расстройств можно выделить последовательные этапы: предболезненное состояние, формирование клинического синдрома, невротическое развитие личности. Особенности проявления предболезненного состояния – полиморфность, нестойкость симптоматики достаточно часто не воспринимаются пациентами как начало заболевания. Таким образом, начальный этап формирования невротических нарушений, когда профилактические мероприятия могут быть весьма эффективными, чаще всего пропускается как больными, так и врачами.

Выделение групп повышенного риска возникновения пограничных нарушений возможно преимущественно при проведении диспансерных, профилактических осмотров организованных контингентов населения. Даже при сформированном невротическом синдроме большинство больных обращается в соматические медицинские учреждения, где нередко и проходит лечение. Таким образом, врач–психиатр чаще всего имеет возможность проконсультировать пациента только после длительного периода развития болезни, что существенно снижает терапевтические возможности и препятствует профилактике с целью уменьшения негативных изменений в процессе заболевания.

На заключительном этапе заболевания, при формировании невротической личности часть больных также стремится к прохождению лечения в стационарах терапевтического профиля. При этом любое ухудшение психосоматического состояния трактуется как проявление



соматической патологии. В структуре большинства невротических расстройств присутствует ипохондричность. Особенности личностного реагирования таких пациентов приводят к удлинению сроков их пребывания в терапевтических стационарах, создавая в определенной степени группу «трудных больных», испытывающих субъективный эмоциональный дискомфорт вне зависимости от реального психического и соматического состояния.

Тип и характер проявления манифестного синдрома имеют, безусловно, прогностическое значение и могут служить критериями выделения «группы длительного наблюдения» пациентов с невротическими расстройствами.

Результаты сравнительного анализа влияния биологических и социально-демографических факторов свидетельствуют об их существенном значении для формирования типов и вариантов течения невротических расстройств. Наиболее благоприятное влияние оказывали факторы, характеризующие устойчивую социальную адаптацию, – стабильные взаимоотношения в семье, гармоничные типы воспитания в раннем детстве, позитивные взаимоотношения в производственном коллективе. Наличие данных факторов в значительной степени снижает негативное действие биологических факторов (наследственная отягощенность, последствия экзогений), а также препятствует усилению акцентуации характера.

Социально-демографические факторы оказывают существенное влияние на сроки обращения больных к врачам-психиатрам. В частности, пациенты с высшим образованием, занятые в сфере умственного труда, чаще обращаются к психиатру, нежели больные с неполным средним образованием, занятые неквалифицированным физическим трудом. Больные с высшим образованием тщательнее выполняют врачебные рекомендации в реабилитационном периоде. У таких больных в большей степени наблюдается благоприятный исход заболевания.

В то же время отдельные социально-демографические факторы могут иметь как позитивное, так и негативное значение. В частности, влияние фактора наличия семьи у пациента определяется характером семейных взаимоотношений. При систематических конфликтах развод стабилизирует состояние больного, приводит к улучшению самочувствия, в конечном итоге – к редукции симптоматики. Стремление больного сохранить семью «во что бы то ни стало» при конфликтных ситуациях может способствовать усилению симптоматики, неблагоприятному течению заболевания.

Этнокультуральные факторы оказывают влияние на распространенность невротических расстройств, типы течения и, в определенной степени, на их исход. Специфика традиционных культуральных и психологических аспектов взаимоотношений может иметь позитивный психотерапевтический и реабилитационный эффект.

Терапия невротических расстройств определяется интенсивностью и особенностями клинической картины нарушений, как правило, проводится в амбулаторных, полустационарных психиатрических учреждениях

# МЕКСИПРИМ®

## Надежное восстановление утраченного



Иницирует восстановление головного мозга:

- Улучшает метаболизм и кровоснабжение
- Повышает устойчивость к гипоксии
- Уменьшает нарушения памяти, внимания и сна
- Уменьшает тревожность<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Путилина М.В, Гришин Д.В.// Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 11, 2011



<sup>2</sup> Этилметилгидроксипиридин  
[www.mexiprim.ru](http://www.mexiprim.ru)

STADA

и, в наиболее тяжелых случаях, в специализированных стационарах.

**Лечение** неврозов всегда носит комплексный характер и включает как психофармакотерапию, так и психотерапевтические методики.

При фармакотерапии невротических расстройств используются следующие группы препаратов:

1. Транквилизаторы (анксиолитики).
2. Антидепрессанты (тимолептики).
3. Ноотропные препараты.
4. Нейролептики.
5. Галеновые адаптагены.

Помимо вышеперечисленных групп препаратов, наиболее часто используемых психиатрами, существуют и другие, которые могут с успехом применяться при лечении неврозов. Синергией психотропных эффектов характеризуется **этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексиприм)**, относящийся к антиоксидантам биогенного типа и являющийся структурным аналогом соединений группы витамина B<sub>6</sub>. Мексиприм является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресспротекторным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Важным эффектом Мексиприма является модуляция активности мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексиприм повышает содержание в головном мозге дофамина. Эта особенность действия препарата дает ему преимущества при лечении пожилых пациентов с неврозами, ассоциированными с цереброваскулярной болезнью. Мексиприм улучшает мыслительные возможности пациентов: память, ориентацию в пространстве, обучаемость, способность к счету и др. Таким образом, препарат может воздействовать на когнитивные симптомы сосудистой депрессии, которые наиболее плохо отвечают на применение антидепрессантов.

Мексиприм повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообра-

щения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами). Собственно, его анксиолитический эффект и является основным помощником врача при лечении пограничных психических и вегетативных расстройств. А с учетом того, что он повышает сопротивляемость организма к внешним и внутренним воздействиям, защищая нервную систему от перегрузок, его вклад в лечебный процесс может быть весьма значимым.

В отношении лечения неврозов психотерапевтическими подходами наиболее часто применяются следующие психотерапевтические методики:

1. Личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия (индивидуальная, групповая, семейная, рациональная).

2. Суггестивная психотерапия (внушение в состоянии бодрствования, гипнотического сна, аутотренинг).

3. Поведенческая психотерапия.

4. Арт-терапия.

Могут использоваться и другие психотерапевтические подходы, однако выбор тех или иных методик для лечения неврозов должен определять психотерапевт.

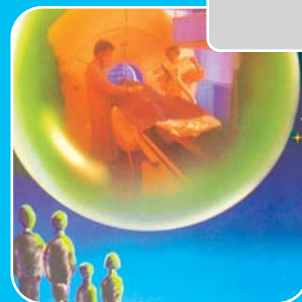
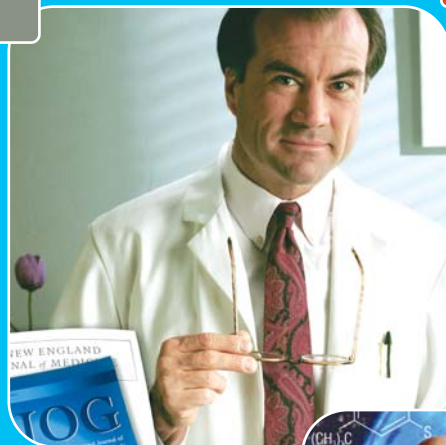
Таким образом, правильно поставленный диагноз и адекватное использование как лекарственных, так и нелекарственных подходов к терапии невротических расстройств являются залогом их успешного лечения.

#### Литература

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1993. 399 с.
2. Александровский Ю.А., Вышковский Г.В. Энциклопедия психиатрии. Руководство для практикующих врачей. М.: ООО «РСЛ», 2003. 543 с.
3. Жариков Н.М., Морозов Г.В., Хритинин Д.Ф. Судебная психиатрия. Словарь-справочник. М.: Издательская группа «НОРМА-ИНФРА М», 2000. С. 147.
4. Жариков Н.М., Сарсембаев К.Т., Лебедев М.А. Неврозы: предболезнь, динамика, исходы. М.: Медицина Шико, 2007. 191 с.
5. Краснов В.Н., Гурович И.Я. Клиническое руководство: Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. М., 2000. 223 с.
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1995. С. 313-392.
7. Руководство по психиатрии / под ред. Г.В. Морозова. М.: Медицина, 1988. Т. 1, 2. 1277 с.
8. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные в России. Изд. 2-е, исправ. и допол. / под ред. С.Н. Мосолова. М., 2004. 301 с.
9. Справочник по психиатрии. Изд. 2-е, перераб. и допол. / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1985. 416 с.
10. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Практическое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: Издво ГНЦ СИСП им. В.П. Сербского, 2004. 140 с.

# АКТУАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ПО ВСЕМ НАПРАВЛЕНИЯМ МЕДИЦИНЫ

- ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО
- ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ  
ДЛЯ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА
- РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ
- КЛИНИЧЕСКАЯ  
ФАРМАКОЛОГИЯ
- КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ  
И АЛГОРИТМЫ



Реклама



## МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

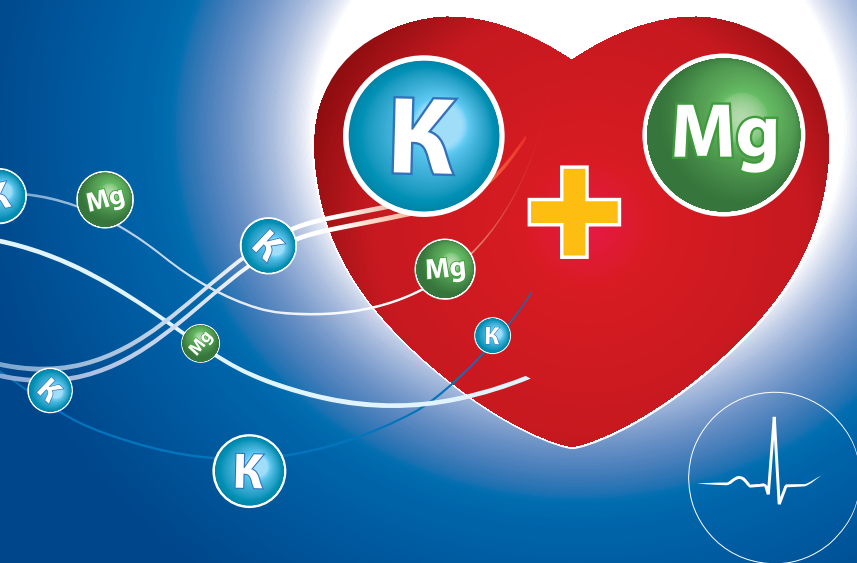
НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.

[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

# ПАНАНГИН

## Питание для сердца!



Регулярный приём **магния** снижает риск развития инфаркта<sup>1</sup>  
Дополнительный приём **калия** уменьшает риск инсульта<sup>2</sup>

## Панангин содержит и калий, и магний

1. Магний и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ, № 20 2007, 1498-1501

2. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among U.S. men. Circulation. 1998;98:1198-1204, Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. N Engl J Med. 1987;316:235-240



ГЕДЕОН РИХТЕР

*110 лет на службе здоровья*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949 E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

[www.panangin.ru](http://www.panangin.ru)