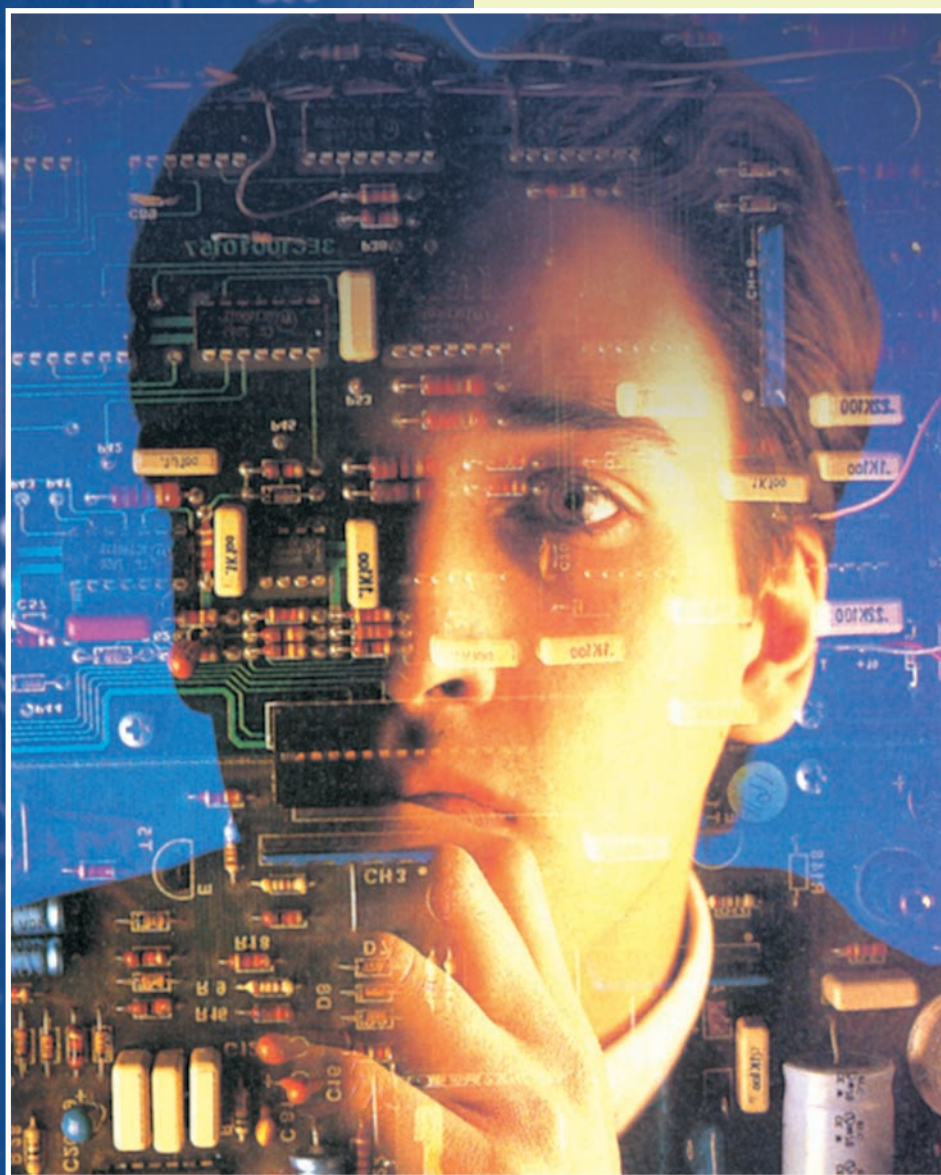




МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 9, 2013



**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ**

Содержание:

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

<i>Клинические рекомендации по ведению пациентов с болевым синдромом в нижней части спины</i> О.Г. Гутянский	417
<i>Прегабалин в терапии болевой диабетической полиневропатии</i> И.А. Строков, В.А. Головачева, А.С. Фокина	422
<i>Тагиста – контроль над головокружением сегодня</i> О.Е. Ратбиль	428
<i>Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности</i> И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, О.Л. Полянская, М.Ю. Спицина	433
<i>Фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина в терапии пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний: достижения и перспективы</i> А.В. Добровольский	438
<i>Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: место ингибиторов АПФ</i> В.В. Косарев, С.А. Бабанов	441
<i>Место мельдония в метаболической цитопротекции</i> В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян, А.А. Ялымов, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, О.М. Шерстянникова	448
<i>Клиника, диагностика, лечение поллинозов: фокус на лоратадин (Кларидол)</i> Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова	454
<i>Влияние осложненного течения заболеваний на характер иммунопатологии и эффективность лечения</i> А.М. Земсков, В.М. Земсков, Г.В. Добросоцких, Д.И. Коруняк, А.В. Толмачева, В.А. Земскова	459
<i>Фотоаллергический контактный дерматит как следствие наружного применения НПВП</i> О.В. Котова, И.В. Рябоконе	462



РМЖ

№ 9, 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.Н. Марченко

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. Перевисла
В.П. Смирнов

отдел распространения

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

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «ВИВА-СТАР»
Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Заказ № 129333

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

Клинические рекомендации по ведению пациентов с болевым синдромом в нижней части спины

К.м.н. О.Г. Гутянский

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 5», Тверь

Одной из основных причин болевого синдрома в нижней части спины являются вертеброгенные заболевания. Наиболее распространенными из них являются дорсопатии – группа заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, ведущий симптомокомплекс которых – боль в туловище и конечностях невисцеральной этиологии.

По данным статистики ВОЗ, у 80% населения к 50–60 годам в той или иной степени отмечаются проявления остеохондроза позвоночника – дегенеративно-дистрофические изменения хряща межпозвоночного диска (МПД) и тел смежных позвонков и окружающих тканей. Но основной возраст обращений к врачу приходится на наиболее трудоспособный возраст – от 30 до 50 лет.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра дорсопатии делятся на:

- деформирующие дорсопатии вследствие деформации позвоночника, дегенерации МПД без протрузии, а также из-за спондилолистеза;
- дегенеративно-дистрофические поражения МПД с протрузиями;
- симпаталгические синдромы;
- дорсалгии.

Основными факторами, способствующими возникновению и прогрессированию остеохондроза позвоночника, являются физическое перенапряжение, гиподинамия, сидячий образ жизни, ожирение. Также имеют значение врожденные аномалии развития позвоночника, неправильная осанка в детском и подростковом возрасте, травмы позвоночника.

Поясничные боли в детском и юношеском возрасте чаще всего обусловлены аномалиями развития позвоночника. Незаращение дужек позвонков (*spina bifida*) встречается у 20% взрослых людей. При осмотре выявляются гиперпигментация, родимые пятна, множественные рубцы и гиперкератоз кожи в поясничной области. Иногда отмечаются недержание мочи, трофические расстройства, слабость в ногах.

Поясничные боли могут вызывать люмбализация и сакрализация. Эти аномалии формируются вследствие индивидуальных особенностей развития поперечных отростков позвонков.

Этиология и патогенез

Под влиянием неблагоприятных факторов упругое студенистое ядро теряет жидкость, что приводит к утрате им амортизационной функции. Из-за механических

нагрузок на фиброзное кольцо МПД образуется выпячивание (протрузия), а в дальнейшем через трещины в кольце происходит выпадение фрагментов студенистого ядра. Образуется пролапс или грыжа МПД. При сдавлении грыжей МПД нервного корешка развивается корешковый компрессионный синдром – радикулопатия, при сдавлении спинного мозга – миелопатия. Рефлекторно возникает спазм сегментарных мышц, приводящий к иммобилизации пораженного сегмента.

Патогенез и патоморфология

Передняя продольная связка более прочная, чем задняя. Поэтому чаще выпадение грыжи в экстрадуральное пространство происходит в заднем направлении. По расположению во фронтальной плоскости грыжи могут быть срединными, латеральными и парамедианными. Так как в поясничном отделе задняя продольная связка наиболее прочна в центральной части, МПД обычно выпячивается в заднебоковом направлении.

Болевая афферентация может исходить из поврежденного фиброзного кольца, мышц, суставов, связок и нервных корешков, что приводит к выбросу альгогенных соединений (серотонин, гистамин, простагландины, брадикинин, субстанция Р и др.) в межклеточную жидкость, окружающую болевые рецепторы. Кроме прямого возбуждающего действия альгогенов на мембраны этих рецепторов наблюдается также опосредованное воздействие за счет нарушения локальной микроциркуляции, что сопровождается повышенной проницаемостью капилляров и выходом из сосудов микроциркуляторного русла дополнительных концентраций альгогенных веществ (преимущественно кинины и серотонин).

Основные клинические симптомы

В самом начале заболевания пациенты жалуются, как правило, только на боль в поясничном отделе позвоночника. Корешковый и вертебральный синдромы появляются у людей, страдающих дорсопатией несколько лет.

Боль в поясничном отделе – **люмбаго** (острая боль) или **люмбалгия** (подострая или хроническая боль) – постепенно нарастает, усиливается при движении, подъеме и перемещении тяжестей, мышечном перенапряжении, кашле или чихании. В положении лежа боль проходит. Объем движений в поясничном отделе ограничен, паравертебральные мышцы рефлекторно напряжены,

болезненны при пальпации. Наблюдается уплощение поясничного лордоза, возможно формирование патологического кифоза и сколиоза. Симптомы натяжения, как правило, отрицательны или выражены нерезко. В течение последующих нескольких лет подобные обострения могут повторяться несколько раз.

Люмбоишиалгия – боль в пояснично-крестцовой области с иррадиацией в ногу, характеризуется диффузной болью, усиливающейся при ходьбе, наклоне туловища. Часто выявляются положительные симптомы натяжения, но симптомы выпадения не регистрируются.

Компрессионные синдромы в пояснично-крестцовом отделе выявляются при радикулопатиях. Чаще всего поражаются L₅ и S₁ корешки, реже – L₃, L₄. Характерны стреляющие боли, нарушение чувствительности в виде гипе-, гипер- или дизестезии в зоне пораженных корешков. Сухожильные рефлексы (коленный, ахиллов, подошвенный) ослаблены или выпадают. Иногда выявляются фасцикуляции иннервируемых пораженными корешками мышц. Произвольные движения резко ограничены. При затянущихся процессах развиваются периферические парезы нижних конечностей и гипотрофии мышц [1].

Симптом кашлевого толчка – появление боли в зоне иннервации компрессируемого корешка при кашле или натуживании.

Симптом Ласега – при поднятии выпрямленной в коленном суставе ноги у пациента, лежащего на спине, возникает сильная боль в пояснице и дерматоме, иннервируемая пораженным корешком. При сгибании ноги в коленном суставе боль исчезает.

Диагностика

Универсальным методом диагностики при поражении пояснично-крестцового отдела позвоночника является рентгенография. Данное исследование мы рекомендуем проводить пациентам при отсутствии неврологического дефицита. На рентгенограммах могут определяться такие изменения, как снижение высоты МПД, дегенеративно-дистрофические изменения замыкающих пластинок тел смежных позвонков, сдвиг тел смежных позвонков и т.д. Однако часто при боли в поясничном отделе у людей в возрасте от 20 до 30–35 лет никаких изменений на рентгенограмме не обнаруживается.

При наличии у пациента таких симптомов, как снижение или выпадение рефлексов, гипо- или атрофия мышц, длительно сохраняющиеся чувствительные нарушения, а также при отсутствии стойкого улучшения после проведения нескольких курсов лечения рекомендуется проведение томографического исследования (КТ или МРТ).

К сожалению, выявляемые в результате обследования дегенеративно-дистрофические изменения не всегда коррелируют с клинической картиной заболевания и нередко выявляются у пациентов, не предъявляющих жалоб на боли в спине. С другой стороны, у 20–30% пациентов встречаются асимптомные грыжи МПД [2].

При лабораторных исследованиях крови и мочи, как правило, никаких изменений не обнаруживается.

Дифференциальный диагноз при дорсопатиях поясничного отдела позвоночника должен проводиться с заболеваниями позвоночника и спинного мозга, вызываемого метастазами опухолей. Чаще всего в позвоночник метастазируют опухоли молочной железы, предстательной железы, почек, легких. Неврологические симптомы, обусловленные опухолями, не имеют специфических признаков. **Тем не менее можно отметить их следующие характерные черты:**

- не уменьшаются в покое, положении лежа;
- со временем имеют тенденцию к нарастанию;
- сопровождаются гипертермией, снижением веса, изменениями в анализах крови и мочи;
- имеют новообразования в анамнезе.

Важно также дифференцировать боли в позвоночнике вертеброгенного генеза от болей соматического происхождения. **Таковые могут быть при:**

- заболеваниях почек (нефролитиаз, пиелонефрит);
- язвенной болезни;
- заболеваниях поджелудочной железы;
- тромбозе почечной вены;
- аневризме брюшного отдела аорты;
- заболеваниях яичников;
- воспалительных заболеваниях брюшной полости и таза [3].

Лечение

Оказание медицинской помощи больным с дорсопатиями и радикулопатиями предполагает проведение комплекса мероприятий и различается в острый и межприступный период.

При острой боли рекомендуются:

- постельный режим (покой) до уменьшения интенсивности боли;
- при умеренной боли – частичное ограничение двигательной активности;
- при интенсивной – полный покой в течение нескольких дней (от 1-2 до 5);
- ношение ортезов (для иммобилизации соответствующего отдела позвоночника);
- сухое тепло;
- фармакотерапия, включающая:
 - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики;
 - миорелаксанты;
 - диуретики, кортикостероиды (короткий курс);
 - противоишемические препараты: антиоксиданты, антигипоксанты, вазоактивные препараты (назначаются при клиническом проявлении прогрессирования заболевания – развитии компрессионных корешковых и нередко компрессионных сосудистых корешково-спинальных синдромов);
 - антиконвульсанты (назначают при радикулопатии при нестерпимых, стреляющих болях) [4].

Также в остром периоде эффективны паравертебральные и другие виды блокад с использованием лидокаина и дексаметазона. Для устранения отека корешка в условиях стационара проводится эпидуральная блокада с кортикостероидами.

Амелотекс®

*И спина не болит,
и суставы в порядке!*

КомплигамВ®

*Комплекс витаминов В
с лидокаином.
Больно не будет!*

И боль уходит быстро!

- Селективный ингибитор ЦОГ-2
- Оказывает быстрое обезболивающее действие
- Обладает хорошей переносимостью
- Хондронейтрален

- Восстанавливает поврежденные нервные волокна
- Регулирует болевую чувствительность



КомплигамВ®

Вит. В1 (тиамин) 100 мг
Вит. В6 (пиридоксин) 100 мг
Вит. В12 (цианокобаламин) 1 мг
+ Лидокаин 20 мг



Раствор для внутримышечного введения, 2 мл №10
2 мл №5



Амелотекс®

Мелоксикам

Таблетки 7,5 мг №20
15 мг №10, №20

Раствор для внутримышечного введения, 15 мг/1,5 мл №3
15 мг/1,5 мл №5



Регистрационное удостоверение №: ЛСР-004199/08

Регистрационное удостоверение №: ЛСР-001758/09

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

При оценке лечения клинических синдромов в остром периоде следует ожидать значительного регресса боли в течение 1-2 нед., при неэффективности терапии могут быть испробованы другие препараты. Сохраняющаяся более 1 мес. боль свидетельствует о хронизации процесса или неправильной диагностике. Врачу следует еще раз более тщательно осмотреть больного и использовать дополнительные методы диагностики.

Проблема выбора адекватной терапии болевого синдрома осложняется массовым поступлением на фармацевтический рынок препаратов, обладающих различной эффективностью. Так, для снижения и купирования болевого синдрома как одного из основных факторов, влияющих на качество жизни больных, в настоящее время применяются препараты, производимые компанией «Сотекс»: инъекционный мелоксикам, дженерик Амелотекс и поливитаминный препарат с нейротропной направленностью Комплигам В.

Нами проводилось исследование с целью оценки эффективности лечения пациентов с болевым синдромом при вертеброгенных заболеваниях, получающих препараты производства компании «Сотекс»:

- из группы НПВП – Амелотекса;
- из группы нейротропных поливитаминных препаратов (ПП) – Комплигама В.

Материалы этого исследования опубликованы в РМЖ в 2010 г. (т. 18, № 8 (372)). В период наблюдения минимальный курс лечения каждого пациента с болевым синдромом составлял 15 дней, из которых в течение первых 5 дней назначались одновременно препараты Амелотекс (внутримышечно, по 1,5 мл/сут.) и Комплигам В (внутримышечно, по 2 мл/сут.). Если синдром не купировался в течение 15 дней, то больным назначались миорелаксанты, физиопроцедуры (диадинамический ток, магнито-лазерная терапия, вытяжение позвоночника, а также хондропротективные средства.

На фоне проводимой терапии в обеих группах наблюдалась хорошая переносимость больными препаратов Амелотекс и Комплигам В, о чем свидетельствует отсутствие жалоб на диспепсические расстройства во время и после лечения.

По результатам проведенного исследования нами были сделаны следующие выводы:

1. Получены данные о высокой противоболевой эффективности препаратов Амелотекс и Комплигам В (в ампулах по 1,5 мл и 2 мл соответственно) при их одновременном применении. Применение комплекса Амелотекс + Комплигам В следует считать одним из надежных методов в симптоматическом лечении болевого синдрома при радикулопатии и дорсопатии.

2. Выбор схем применения препаратов Амелотекс и Комплигам В следует проводить с учетом нозологических форм патологии нервной системы. Так, при болях в спине, обусловленных радикулопатиями поясничного отдела позвоночника, в амбулаторных условиях может быть использована следующая схема: Амелотекс – при выраженном болевом синдроме ежедневно внутримышечно по 15 мг/сут. 5 дней, с 6-го по 15-й день – в таблетках по 15 мг/сут., Комплигам В – внутримышечно по

2,0 мл/сут. в течение 15 дней. При назначении такой схемы лечения быстро снимается болевой синдром и улучшается состояние больного [5].

После снятия острого болевого синдрома для снижения вероятности хронизации процесса к лечению подключают хондропротекторы. Эти лекарственные средства (хондроитина сульфат) содержат естественные компоненты суставного хряща и повышают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов. Хондропротекторы положительно влияют на структуру хрящевой ткани, активируют анаболические процессы в матриксе хряща, снижают активность лизосомальных ферментов, стимулируют хондроциты, т.е. обладают хондростимулирующим, регенерирующим, противовоспалительным действием. Влияя на обменные процессы в гиалиновом и волокнистом хрящах, хондроитина сульфат уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани суставов, стимулирует биосинтез гликозаминогликанов, замедляет резорбцию костной ткани и снижает потери кальция, ускоряет процессы восстановления костной ткани. На фоне приема препарата уменьшается болезненность и увеличивает подвижность пораженных суставов.

Схема лечения хондропротекторами подразумевает длительный, непрерывный курс в течение 2–6 мес. К настоящему времени имеются исследования об эффективном применении хондропротекторов в терапии дорсопатии, преимущественно при стенозах и артрозах фасеточных суставов.

С целью уменьшения количества пероральных и инъекционных форм введения лекарственных средств возможно местное применение мази хондроитина сульфата, которую наносят на кожу над очагом поражения и втирают до полного впитывания или используют при физиотерапии (магнитофорез или фонофорез № 15). Через 6 мес. курс лечения при необходимости повторяют.

Существует также методика лечения межпозвоночных грыж с помощью электрофореза с карипазимом. В определенной концентрации карипазим, введенный методом электрофореза, влияет на грыжу. За счет ферментов, входящих в состав карипазима (папаин, химопайн и др.), грыжа постепенно уменьшается, становится мягкой, освобождается защемленное нервное окончание, и боли в позвоночнике постепенно проходят. Препарат усиливает регенерацию тканей диска, который восстанавливает свою нормальную форму [6].

Через 5–10 дней после снятия болевого синдрома также подключают немедикаментозные методы лечения.

В нашем медицинском учреждении после консультации врача-физиотерапевта и определения им показаний и противопоказаний у каждого конкретного пациента широко применяются многочисленные физиотерапевтические процедуры, такие как СМТ, токи Дарсонваля, амплипульс, магнитотерапия, лазерная терапия, программируемая электростимуляция, аппликации (грязевые, озокеритопарафиновые) и пр.

Метод ЛФК (лечебная гимнастика) назначается при уменьшении болевого синдрома. Постепенное увеличе-

ние нагрузки должно проводиться под контролем болевых ощущений. Эффективность метода повышается при адекватной состоянию больного физической нагрузке, систематизации и регулярности специальных упражнений.

Мануальная терапия (МТ) является патогенетическим оправданным видом лечения, направленным на устранение блоков позвоночных суставов, мышечного спазма, исправление патологических деформаций позвоночника, и занимает одно из ведущих мест среди методов терапевтического воздействия. Для эффективного применения МТ необходимо квалифицированно и обоснованно использовать ее методы, а также учитывать показания, противопоказания и факторы, влияющие на ее исход.

Противопоказаниями для проведения МТ являются резко выраженный остеопороз; спондилез; чрезмерная подвижность позвоночных сегментов; наличие врожденных аномалий позвоночника и спинного мозга.

Основными причинами развития побочных эффектов и осложнений МТ считаются неполное обследование больного, неточное установление диагноза и недостаточная квалификация мануального терапевта.

Таким образом, несмотря на то, что существует довольно большое количество публикаций по применению МТ при дорсопатии, вопрос об эффективности и целесообразности использования этого метода при рефлекторных и особенно при корешковых синдромах остается дискутируемым и требует дальнейших исследований.

Тракционная терапия (вытяжение позвоночника) оказывает обезболивающее действие, снижает мышечный тонус за счет расслабления мышечного корсета, уменьшает внутривагальное давление, что приводит к декомпрессии нервных структур. Существует ряд современных модификаций тракции позвоночника: сухое вытяжение (аутотерапия, ручное вытяжение, гравитационное вытяжение, автовытяжение и др.); подводное (аутоотракция, горизонтальное, вертикальное, полувертикальное и др.). Показан данный метод, как правило, при радикулярных синдромах, обусловленных дегенеративным процессом в МПД со статико-динамическими нарушениями, противопоказан – при острой стадии заболевания, секвестрированной грыже, нарушении спинномозгового кровообращения, воспалительных спинальных синдромах (арахноидит, рубцово-спаечный эпидурит).

Требуется соблюдать последовательность лечения, придерживаться принципов комплексности подхода в терапии. В последнее время заметна тенденция включать в профилактическое лечение в стадии ремиссии те методы, которые применяют в стадии обострения. И это в первую очередь касается таких методик, как МТ и тракция. Такая терапия может вызвать нарушение фиксации ПДС, раздражение окончаний синувентрально-го нерва и, как следствие, – декомпенсацию и обострение [7].

Массаж включают в комплексное лечение с целью повышения функциональных возможностей нервно-мышечного аппарата, улучшения центральной регуляции мышечного тонуса, активации нейроэндокринной си-

стемы, нормализации реактивности организма. Не рекомендуется проводить массаж при грыже МПД в зоне ее проекции.

Известно, что в комплексном лечении дорсопатий и радикулопатий эффективно применяются различные водные процедуры: хлоридные натриевые ванны (рапанные), радоновые (при венозной недостаточности), скипидарные (при судорогах, явлениях похолодания, ангиоспазма), йодобромные (при сопутствующем атеросклерозе), гидромассажные, вихревые ванны и др.

Несмотря на наличие эффективных средств консервативного лечения, существование десятков методик, часть больных все-таки нуждается в оперативном лечении. Показания к хирургическому лечению делятся на относительные и абсолютные. Абсолютным показанием к хирургическому лечению являются развитие каудального синдрома, наличие секвестрированной грыжи МПД, выраженный корешковый болевой синдром, не уменьшающийся, несмотря на проводимое лечение.

Относительными показаниями являются неэффективность консервативного лечения, рекуррентный ишиас. Консервативная терапия по продолжительности не должна превышать 3 мес. и длиться как минимум 6 нед. Предполагается, что хирургический подход в случае острого корешкового синдрома и неэффективности консервативного лечения оправдывается в течение первых 3 мес. после появления боли для предотвращения хронических патологических изменений в корешке. Относительным показанием являются случаи крайне выраженного болевого синдрома, когда происходит смена болевой составляющей возрастающим неврологическим дефицитом.

Сутью операции является декомпрессия спинномозгового корешка. Существует множество различных методик и техник выполнения операции на грыже МПД. В последние годы появились новые, малоинвазивные методики. В связи с этим такие осложнения оперативного лечения, как повторное грыжеобразование, постламинэктомический синдром, довольно часто встречающиеся ранее, сейчас уже не столь актуальны. Операция, проведенная по соответствующим показаниям, приводит к выраженному улучшению или выздоровлению в 80% случаев.

Литература

1. Герасимова М.М., Базанов Г.А. Пояснично-крестцовые радикулопатии (этиология, патогенез, клиника, профилактика и лечение). Москва-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003. 152 с.
2. Путилина М.В., Гайкин А.В., Казакова Т.В. Дорсопатия поясничного отдела. Методическое пособие для врачей. М., 2007. С. 32.
3. Манвелов Л.С., Тюрников В.М. Поясничные боли (этиология, клиника, диагностика и лечение) // Русский медицинский журнал. Неврология, психиатрия. 2009. Т. 17. № 20. С. 1290–1294.
4. Сурская Е.В. Современные аспекты лечения дорсопатии // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 20. С. 1312.
5. Гутянский О.Г. Применение препаратов Амелотекс и Комплигам В в поликлинической практике у больных с болевым синдромом в области спины // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 8 (372).
6. Ковалева И.Н., Кантур Т.А., Воробьева Г.А., Голованова Н.И., Клебанова В.Е. Оценка эффективности консервативного лечения межпозвоночных грыж. Медицинский центр восстановительного лечения «Физиотерапия и неврология», г. Владивосток.
7. Попелянский Я.Ю., Веселовский В.П., Попелянский А.Я., Хабиров Ф.А., Хабриев Р.У. Пояснично-крестцовые заболевания нервной системы. Казань, 1983. С. 35.

Прегабалин в терапии болевой диабетической полиневропатии

К.м.н. И.А. Строков, В.А. Головачева, А.С. Фокина

1 МГМУ имени И.М. Сеченова

При сахарном диабете (СД) 1-го и 2-го типов могут развиваться разнообразные формы поражения периферических нервов, как генерализованные, так и локальные, что отражено в классификации диабетических невропатий [1]. Практически при всех формах диабетических невропатий имеется болевой синдром, который варьирует по характеристикам и интенсивности в зависимости от формы диабетической невропатии (табл. 1).

Наибольшая интенсивность болевого синдрома отмечается при различных вариантах диабетической полиневропатии тонких волокон (синдром Элленберга, острая болевая полиневропатия, связанная с нормализацией углеводного обмена), она составляет 8–10 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [2]. Интенсивная боль может отмечаться в начале развития диабетической амиотрофии и изредка при торакоабдоминальной диабетической радикулопатии, в то время как при компрессионных невропатиях, которые типичны для больных СД, невропатическая боль обычно невысокой интенсивности [3, 4]. При наиболее распространенной форме диабетических невропатий – дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии (ДПН) интенсивность боли в большинстве случаев невысокой и средней степени, редко превышая 6 мм по ВАШ [2].

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP- International Association for the Study of Pain), болевой синдром при ДПН – «боль, возникающая как прямое следствие патологии в периферической соматосенсорной системе у больных с СД» [5]. Эта дефиниция перекликается с определением невропатической боли вообще – «боль, возникающая в результате повреждения или болезни соматосенсорной системы» [6], т.е. при ДПН речь идет о периферической

невропатической боли. Данные о распространенности болевого синдрома при СД достаточно противоречивы. По результатам различных исследований, хронический болевой синдром при ДПН выявляется у 3–26% больных [7, 8].

Невропатическая боль снижает качество жизни больных СД, их социальную адаптацию, трудоспособность и во многих случаях плохо поддается лечению. Существует несколько проблем, связанных с болевым синдромом при ДПН. Во-первых, больные часто не рассказывают врачу о наличии боли, особенно если интенсивность боли составляет 1–3 мм, а, во-вторых, даже если больные сообщают врачу о том, что их беспокоят боли низкой интенсивности, все равно лечения по этому поводу часто им не назначается [7]. В основе периферической невропатической боли, к которой относится болевой синдром при ДПН, лежат патологическая активация путей проведения боли (эктопическая импульсация, феномен эфапса, снижение порога возбудимости ноцицепторов), повышение возбудимости (сенситизация) нейронов дорсального ганглия, заднего рога, таламуса и сенсорной коры [9–11].

Исследования, проведенные в Европе и США, показали, что **невропатическая боль наблюдается у 6–8% населения** [13]. Невропатические боли оказались ассоциированными с хроническими болевыми синдромами, женским полом, пожилым возрастом больных и невысоким уровнем социального положения, которые могут рассматриваться как факторы риска. По данным российского исследования **EPIC**, из 85 923 пациентов, обратившихся к врачам-неврологам, жалобы на боль были у 33 664 (39%) больных. По результатам тестирования с помощью опросника DN4 [14], невропатическая боль

Таблица 1. Клинические формы болевых диабетических невропатий

Форма невропатии	Локализация боли	Тип болей	Тип СД
Острая болевая полиневропатия Элленберга	Ноги, дистальные отделы, симметричная	Жгучий, реже стреляющий, часто аллодиния	1-й и 2-й
Острая болевая невропатия тонких волокон, связанная с нормализацией углеводного обмена	Ноги, дистальные отделы, симметричная	Жгучий, реже стреляющий, часто аллодиния	1-й и 2-й
Диабетическая амиотрофия (проксимальная диабетическая невропатия)	Бедра, обычно асимметричная, с последующим вовлечением другой стороны	Стреляющие, ноющие, реже жгучие, редко аллодиния	2-й
Торакоабдоминальная радикулопатия	Грудная клетка, живот, асимметричная или опоясывающая	Стреляющие, ноющие, редко жгучие, очень редко аллодиния	2-й
Тоннельные мононевропатии рук (карпальный синдром)	Кисти, симметричная	Стреляющие, ноющие, очень редко жгучие с аллодинией	1-й и 2-й
Хронический болевой синдром при ДПН	Ноги, дистальные отделы, симметричная	Жгучие и стреляющие, ноющие, часто с аллодинией	1-й и 2-й

выявлена у 15 301 (17,8%) пациента [12]. Распространенность невропатической боли среди всех обратившихся к врачам-неврологам больных в Испании была существенно меньше и составила всего 3,88% [15]. Причины формирования невропатической боли в исследовании EPIC были аналогичны в большинстве зарубежных исследований, т.е. в большинстве случаев (91,74%) причиной являлись периферические невропатические боли. По частоте доминировали боли в спине (50,58%), а на втором месте также традиционно располагался болевой синдром при ДПН (10,64%).

Лечение невропатической боли базируется на современных представлениях о патофизиологических механизмах ее развития [10, 16]. Используют фармакологические воздействия, направленные на уменьшение периферической афферентации, снижающие возбудимость ноцицептивных нейронов ЦНС и усиливающие супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния. Возможно применение электростимуляции периферических нервов, в первую очередь проприоцептивных волокон, для усиления тормозных влияний на возбудимость ноцицептивных нейронов спинного мозга, и иглорефлексотерапии [17]. Хирургическое лечение в случаях, резистентных к фармакотерапии, может включать использование вживляемых электродов в головной или спинной мозг. Европейские рекомендации по лечению невропатической боли основаны на анализе Кокрановской базы данных контролируемых исследований за период с 1966 по 2006 г. [18]. Эти рекомендации были разработаны группой экспертов по невропатической боли и обсуждались на нескольких специализированных симпозиумах. При составлении отечественных рекомендаций по лечению невропатической боли особое внимание было уделено анализу европейских рекомендаций [19].

Препаратами первой линии для лечения невропатической боли являются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), действующие преимущественно на периферические альгогены воспаления, не используются для лечения невропатической боли в связи с их неэффективностью [20]. Следует отметить, что европейские врачи и врачи в России достаточно широко применяют НПВП для лечения невропатической боли (рис. 1, 2).

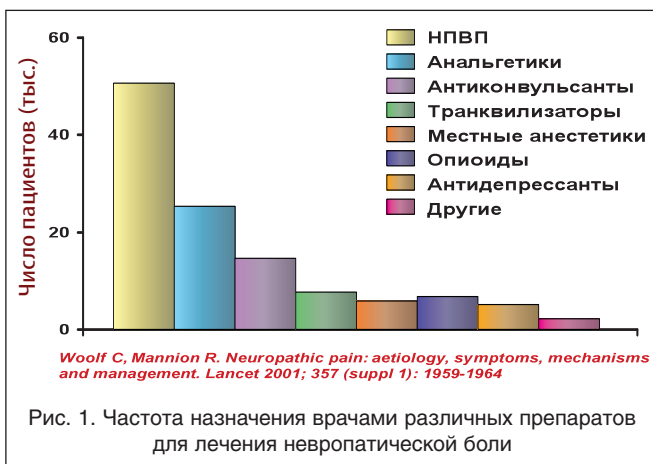


Рис. 1. Частота назначения врачами различных препаратов для лечения невропатической боли

Это приводит к тому, что у более чем 50% больных сохраняются боли средней и высокой интенсивности. В исследовании EPIC показано, что никаких принципиальных отличий от зарубежных врачей в отношении использования лекарственных средств для лечения невропатической боли у российских неврологов нет. Наиболее часто применялись для лечения невропатической боли НПВП и анальгетики, в то время как препараты первой линии лечения невропатических болевых синдромов назначались врачами значительно реже. Обращает на себя внимание факт предшествующей терапии анальгетиками и НПВП у 80% больных с болевым синдромом, обратившихся к врачам-неврологам в рамках исследования EPIC. Тем не менее, пациенты обращались к врачам в связи с наличием беспокоящего их болевого невропатического синдрома, что свидетельствует о неэффективности предшествующего лечения. Особо следует отметить, что средняя интенсивность невропатической боли в этой группе больных была достаточно высокой (6,3 балла по ВАШ), а средняя продолжительность болевого синдрома составляла 18,3 мес. Таким образом, нельзя говорить о том, что неоптимальная терапия невропатической боли была обусловлена невысокой интенсивностью болевого синдрома или его недостаточной продолжительностью, когда качество жизни еще не нарушается и больной настойчиво не обращается к врачу с целью избавления от болей. После консультации больных врачами-неврологами, участвовавшими в исследовании EPIC, лечение по поводу невропатической боли было рекомендовано 95% больных, что свидетельствует о том, что до участия в исследовании 15% больных не получали лечения для уменьшения интенсивности боли, хотя нуждались в этом [21].

В России в качестве препаратов для лечения невропатической боли зарегистрировано относительно небольшое число лекарственных средств. Именно эти средства врач может с юридической точки зрения назначать пациентам с невропатической болью.

Применение местных анестетиков приводит к уменьшению периферической невропатической боли. Наиболее широко применяется лидокаин, обладающий ингибирующим действием на натриевые каналы. Лидокаин может использоваться системно (в виде медленных капельных инфузий), что требует обязательного постоянного контроля сердечной деятельности и ограни-

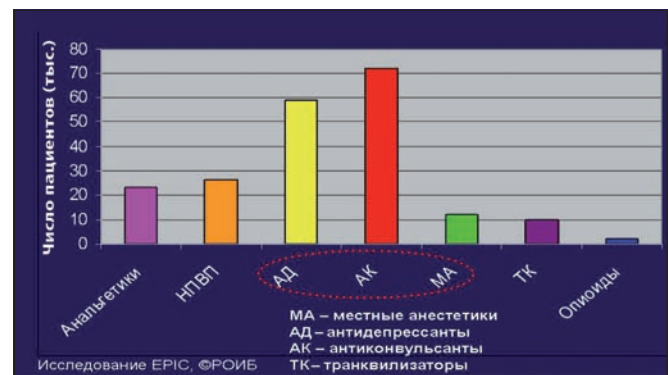


Рис. 2. Предшествующая медикаментозная терапия у больных в исследовании EPIC

чивает возможность этого метода введения препарата. В последние годы появилась возможность использования лидокаина с помощью кожного пластыря. Основным показанием для применения пластыря с лидокаином являются ДПН с наличием аллодинии.

Антидепрессанты широко используются при лечении невропатической боли различной этиологии. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), которые начали использоваться с 50-х гг. прошлого века, высокоэффективны при невропатической боли [22]. Основным механизмом действия ТЦА является блокирование обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль за счет действия на натриевые и кальциевые каналы, что усиливает центральные антиноцицептивные влияния. Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) имеют меньше побочных эффектов, но их способность уменьшать невропатические боли существенно уступает ТЦА. Ограничения в использовании ТЦА при невропатической боли, особенно у пожилых пациентов, связаны с многочисленными и иногда тяжелыми побочными эффектами. Ортостатическая гипотония, задержка мочи, запоры, тахикардия, «сухой синдром» могут возникать не только у пожилых людей. Наличие глаукомы и аденомы предстательной железы являются противопоказанием для назначения ТЦА. Кроме того, показано, что длительное применение ТЦА увеличивает в 2,2 раза риск развития инфаркта миокарда [23]. В последнее время активно разрабатываются так называемые «сбалансированные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина», имеющие меньше побочных эффектов. Препараты этой группы – дулоксетин и венлафаксин – используются для лечения невропатической боли при ДПН, однако они уступают амитриптилину в эффективности уменьшения невропатической боли.

Антиконвульсанты стали применять для лечения болевых синдромов с 40-х гг. прошлого века, когда была показана эффективность фенитоина при лечении тригеминальной невралгии. В 1962 г. для лечения невралгии тройничного нерва впервые был использован антиконвульсант карбамазепин – препарат, близкий по своей структуре к ТЦА, который до настоящего времени остается препаратом первой линии в лечении невралгии тройничного нерва. Основным механизмом действия фенитоина и карбамазепина является блокирование вольтаж-зависимых натриевых каналов.

В 1990-е гг. проведено изучение механизмов действия и клинической эффективности при невропатической боли нового поколения антиконвульсантов – габапентиноидов (габапентин и прегабалин). Наиболее широко в последние годы используется габапентиноид последнего поколения – **прегабалин** (Лирика, фармацевтическая компания «Пфайзер»). Лирика близка по своей структуре к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), однако показано, что препарат не взаимодействует с рецепторами к ГАМК. Прегабалин уменьшает сенситизацию центральных ноцицепторов, в основном за счет связывания с $\alpha 2$ - δ -субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов мембраны ноцицептивных нейронов, что приводит к блокированию проведения через ка-

налы ионов кальция и уменьшению возбудимости нейронов [24, 25]. Побочных эффектов у Лирики немного, к основным относятся сонливость и головокружение, реже наблюдаются периферические отеки и повышение веса [40]. Тяжесть побочных эффектов незначительна, а их длительность не превышает 2–3 нед. даже при продолжении приема препарата в прежней дозе. Препарат не метаболизируется в печени и выводится в виде целой молекулы через почки, поэтому он не взаимодействует с другими препаратами, но должен с осторожностью использоваться у больных с нарушением функции почек, т.к. может происходить накопление избыточного содержания вещества в крови. Препарат может назначаться больным с поражением почек, но при этом необходимо использовать меньшие дозы и по возможности контролировать его содержание в крови. Для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов используют титрование дозы прегабалина. Прием начинают с дозы 75–150 мг/сут. (на ночь), затем в течение 3 дней дозу увеличивают до 300 мг (один прием 150 мг днем и один прием вечером) и наконец дозу увеличивают в течение 3–5 дней до приема 300 мг 2 раза в сутки. При этом отмечают уменьшение болевого синдрома при различных вариантах невропатической боли в первые 3 дня лечения Лирикой (рис. 3).

Прием пищи не влияет на биодоступность прегабалина. В отношении других антиконвульсантов нового поколения – топирамата, ламотриджина – необходимо знать, что, хотя в некоторых контролируемых исследованиях показана их эффективность при лечении невропатической боли, они, в отличие от прегабалина, не зарегистрированы в России как лекарственные средства для лечения болевого синдрома. Доказательных данных о способе отмены антиконвульсантов (сразу, постепенно) не имеется, хотя большинство исследователей, исходя из личного опыта, рекомендуют их постепенную отмену.

Рекомендации по лечению пациентов с невропатической болью свидетельствуют о принципиальном изменении использования фармакологических препаратов врачами, принимавшими участие в исследовании EPIC. Значительно увеличилось число больных, которым было назначено лечение препаратами первой линии в соответствии с европейскими и отечественными рекомендациями, и уменьшилось число больных, которым были рекомендованы анальгетики. Вместе с тем, частота назначения НПВП уменьшилась незначительно.

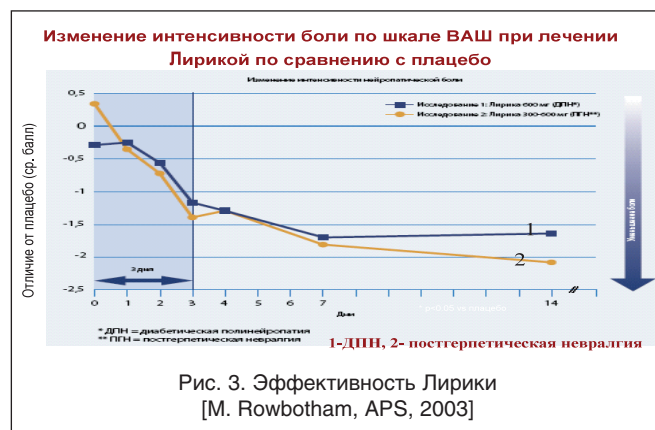


Рис. 3. Эффективность Лирики [M. Rowbotham, APS, 2003]



**Вырваться
из боли и тревоги...**

**Препарат выбора в лечении
нейропатической боли** ^{1,2}

**Новые возможности в терапии
генерализованного
тревожного расстройства
и фибромиалгии** ^{1,3,4}

**Контроль над
приступами эпилепсии** ^{1,5}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИРИКА® (ПРЕГАБАЛИН)

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство. Код АТХ: N03AX 16. Лирика (прегабалин) - аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов в ЦНС, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов. **Показания к применению:** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых. **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю - до максимальной дозы 600 мг/сут. Фибромиалгия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг/сут. Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели. **Побочное действие.** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Другие частые явления включали: повышение аппетита, эйфорию, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонницу, дезориентацию, атаксию, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрию, парестезию, нарушение равновесия, амнезию, седацию,

летаргию, нечеткость зрения, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, вздутие живота, утомляемость, периферические отеки, нарушение походки, увеличение массы тела. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Редкие наследственные заболевания, в т.ч. непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, и нарушение всасывания глюкозы/галактозы. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью.** В связи с зарегистрированными единичными случаями неконтрольного применения прегабалина, его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенobarбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой.** Препарат Лирика может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лирика® от 20.07.2011. РУ № ЛС - 0011752 от 20.07.2011., с изм. от 20.08.2012 2. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли под ред. Академика РАМН Н.Н. Яхно. Изд. РАМН, Москва, 2008; с.16. 3. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9 (4):248-312. 4. Carville S.F. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008; 67:536-541. 5. Gil-Nagel A. et al. Seizure, 2009; 18:184-192.

Анальгетики и НПВП рекомендовались больным с диабетической полиневропатией, когда ноцицептивный компонент отсутствует, т.е. в клинической ситуации, при которой их назначение совершенно не оправданно (рис. 4).

Можно предположить, что существует значительная инерция в мышлении врачей, когда традиционно назначаемые ранее фармакологические препараты остаются во врачебном арсенале при лечении невропатической боли и требуются значительные усилия, в первую очередь направленные на повышение уровня знаний врачей, для преодоления этой ситуации.

Результаты исследования EPIC позволяют сделать несколько выводов. Во-первых, врачи должны строго придерживаться европейских и отечественных рекомендаций по лечению невропатической боли, что позволит обеспечить современный уровень терапии болевых синдромов. Во-вторых, результаты исследования показывают, что повышение уровня знаний врачей о патофизиологических механизмах невропатической боли, принципах ее диагностики и лечения позволят значительно улучшить качество медицинской помощи больным с невропатическими болевыми синдромами.

Рассматривая различные предложенные схемы лечения болевого синдрома при ДПН, можно выделить **три компонента терапевтических воздействий:**

- 1) оптимизация контроля сахарного диабета с целью минимизировать воздействие гипергликемии на периферические нервы;
- 2) улучшение сосудистого обеспечения и метаболизма периферических нервов (патогенетическая терапия);
- 3) блокирование боли на периферическом уровне, уровне заднего рога и в ЦНС (симптоматическая терапия) [26].

Роль компенсации углеводного обмена не следует переоценивать. Убедительных данных, что кратковременные колебания уровня глюкозы могут оказывать быстрое влияние на клиническую картину ДПН, в настоящее время нет. Не отмечено взаимосвязи позитивной невропатической симптоматики и уровня HbA1c в момент обследования больных. Не отмечено зависимости между состоянием компенсации СД (по величине HbA1c) в момент обследования больных и неврологическим дефицитом (показатель тяжести ДПН) [27]. В исследовании, проведенном в 2142 городах США (GOAL

A1c Study), не обнаружено взаимосвязи между уровнем HbA1c и стадиями ДПН у 7892 больных с СД 2-го типа [28]. Применение патогенетического лечения с помощью лекарственных средств, уменьшающих оксидантный стресс (α -липоевая кислота, актовегин), достоверно снижает выраженность боли при хронических болевых ДПН, но только на 3-й нед. терапии [29, 30]. Применение α -липоевой кислоты или актовегина при болевой форме ДПН целесообразно из-за необходимости улучшить функциональное состояние периферических нервов, но не быстрого уменьшения боли. При назначении патогенетической терапии может увеличиться эффективность симптоматической терапии боли (антидепрессанты, антиконвульсанты), кроме того, создаются предпосылки для более быстрой отмены симптоматического лечения без возобновления болевого синдрома.

Быстрое уменьшение выраженности болевого синдрома (дни) достигается при хронических и острых болевых формах ДПН после назначения ТЦА (амитриптилин) [31, 32]. Стандартная доза амитриптилина, с которой начинают лечение, составляет 25 мг, обычный лечебный диапазон препарата – 75–150 мг. У ТЦА имеются ограничения в использовании при невропатической боли из-за многочисленных и иногда тяжелых побочных эффектов. В настоящее время для лечения болевой ДПН более широко применяются дулоксетин и венлафаксин, которые имеют меньше побочных эффектов, но они уступают амитриптилину в противоболевом эффекте.

Наиболее перспективным направлением в лечении болевых ДПН является применение антиконвульсантов, в первую очередь **прегабалина**, которые входят в первую линию терапии по экспертным оценкам [19, 34]. Уже в первых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях эффективности прегабалина при болевой ДПН, проведенных в начале века, было отмечено, что по сравнению с плацебо препарат достоверно уменьшает болевой синдром [35–37].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании японские специалисты в 2011 г. изучили эффективность доз 300 и 600 мг прегабалина по сравнению с плацебо у 317 больных с болевой ДПН [38]. Длительность курса лечения составила 14 нед., достоверное уменьшение болевого синдрома ($p < 0,05$) при обеих дозах препарата отмечено уже с первой недели лечения. К окончанию исследования снижение боли на 50% и более отмечено при приеме 300 мг препарата – у 29,1% больных, при приеме 600 мг препарата – у 35,6% больных, а при использовании плацебо – у 21,5% пациентов. Кроме уменьшения болевого синдрома в группах, получавших прегабалин, отмечены также улучшение сна, уменьшение онемения и парестезий.

В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2013 г., проведен анализ результатов 11 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности прегабалина при болевой ДПН и постгерпетической невралгии. Используя оригинальные статистические методики анализа, авторы пришли к выводу, что улучшение качества жизни больных при лечении прегабалином связано не только с уменьшением болевого синдрома, но имеется и прямой

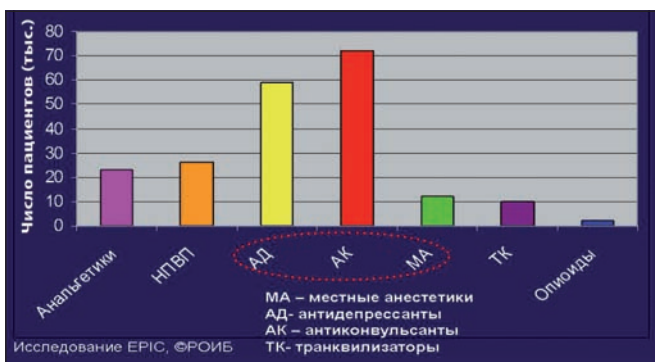


Рис. 4. Диабетическая полиневропатия: планируемая медикаментозная терапия

эффект прегабалина на качество жизни, возможно, связанный с анксиолитическим действием препарата [39].

Исследований, в которых сравнивается эффективность различных препаратов для лечения болевой ДПН, крайне мало. В рандомизированном исследовании сопоставление эффективности в отношении уменьшения болевого синдрома габапентином, дулоксетином и Лирикой проведено у 152 пациентов с болевой ДПН (по 50 больных получали габапентин и дулоксетин и 52 больных – прегабалин). Прегабалин более выраженно, чем габапентин и дулоксетин, уменьшал боль и улучшал сон, при этом мягкие побочные эффекты отмечены у 9,2% больных [33]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не найдено различий в эффективности снижения интенсивности боли при сравнении amitriptyline, дулоксетина и прегабалина [42]. Дизайн исследования с первоначальным приемом низких, а затем высоких доз препаратов не позволяет полностью доверять такому заключению.

Известно, что прием прегабалина можно сочетать с назначением антидепрессантов, например дулоксетина, для уменьшения боли при ДПН. В открытом исследовании 2012 г. предпринята попытка использовать для уменьшения болевого синдрома при ДПН у 1327 больных СД 1-го и 2-го типов комбинации витамина В₁₂ (метилкобаламина 750 мкг) и прегабалина (75 мг). Результаты исследования позволили авторам рекомендовать использование такой лекарственной комбинации для лечения болевой ДПН [41].

Европейские и мировые рекомендации по лечению невропатической боли подчеркивают факт высокой эффективности прегабалина (Лирики) при лечении невропатических болевых синдромов, в т.ч. при ДПН, и относят его к препаратам первой линии терапии с доказанностью эффективности А [34, 43].

Литература

- Boulton A.J., Vinic A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28(4). P. 965–962.
- Строков И.А. Диабетическая нейропатия // Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 597–620.
- Афонина Ж.А., Строков И.А., Аметов А.С., Войчик Э.А. Лечение тоннельных невропатий рук у больных сахарным диабетом // *PMJ*. 2008. Т. 16(12). С. 1621–1625.
- Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // *Неврол. журнал*. 2001. № 6. С. 47–54.
- Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology*. 2008. Vol. 70. P. 1630–1635.
- Боль. Руководство для студентов и врачей / Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.
- Daousi C., Benbow S.J., Woodward A. et al. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population // *Diab. Med.* 2006. Vol. 23. P. 1021–1024.
- Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. Neuropathic pain in diabetes, pre-diabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA // *Pain Med.* 2009. Vol. 10. P. 393–400.
- Bond M.R., Simpson K.H. Pain. Its nature and treatment // *Churchill Livingstone. Elsevier*, 2006. 291 p.
- Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. – Боргес, 2007. 135 с.
- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. – М., 2004. 144 с.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и другие. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // *Боль*. 2008. Т. 3. С. 24–32.
- Torrance N., Smith B., Bennett M. et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey // *J. Pain*. 2006. Vol. 17. P. 281–289.
- Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // *Pain*. 2005. Vol. 114. P. 29–36.
- Montero H.J., Gutierrez-Rivas E., Fernandez J. et al. Epidemiological study of prevalence incidence and neuropathic pain characterization in neurology unit. PREVADOL study // *Neurology*. 2005. Vol. 20. P. 385–389.
- Dworkin R.H. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs and several mechanisms // *Clin. J. Pain*. 2002. Vol. 18. P. 343–349.
- Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // *Curr. Diabet. Rev.* 2011. Vol. 7(3). P. 208–220.
- Attal N., Cruccu G., Haampaa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // *Eur. J. Neurology*. 2006. Vol. 13(11). P. 1153–1169.
- Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли / Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: Изд-во РАМН, 2008. 32 с.
- Kingery W.S. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes // *Pain*. 1997. Vol. 73. P. 123–139.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли (EPIC Study). Лечение невропатической боли // *Consilium medicum. Неврология*. № 2. 2008. С. 64–70.
- Jann M.W., Slade J.H. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression // *Pharmacother.* 2007. Vol. 27. P. 1571–1587.
- Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medication. Association with use of tricyclic agents // *Am. J. Med.* 2000. Vol. 108. P. 2–8.
- Boroujerdi A., Zeng J., Sharp K. et al. Calcium channel alpha-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states // *Pain*. 2011. Vol. 152(3). P. 649–655.
- Li Z., Taylor C.P., Weber M. et al. Pregabalin is a potent and selective ligand for (2) -1 and (2) -2 calcium channel subunits // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 667(1–3). P. 80–90.
- Ziegler D. Treatment of neuropathic pain // *Textbook of diabetic neuropathy / Ed. Gries F.A., Cameron N., Low P.A., Ziegler D. – G. Thieme Verlag, 2003. P. 211–224.*
- Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // *Нервно-мышечные болезни*. 2012. № 1. С. 25–31.
- Herman W.H., Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *Diabet. Care*. 2005. Vol. 28. P. 1480–1481.
- Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with -lipoic acid // *Diabet. Care*. 2003. Vol. 26. P. 770–776.
- Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with acetaminophen in type 2 diabetic patients // *Diabet. Care*. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
- Onghena P., van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies // *Pain*. 1992. Vol. 49. P. 205–219.
- Sundrup S.H. Antidepressants in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Pharmacodynamic, – kinetic and genetic aspects // *Dan. Med. Bull.* 1994. Vol. 41. P. 66–78.
- Devi P., Madhu K., Ganapathy B. et al. Evaluation of efficacy and safety of gabapentin, duloxetine and pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy // *Ind. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 44(1). P. 51–56.
- Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy // *Neurology*. 2011. Vol. 76(20). P. 1758–1765.
- Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L. et al. Pregabalin relieves symptom of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial // *Neurology*. 2004. Vol. 63. P. 2104–2110.
- Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L. et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial // *Pain*. 2004. Vol. 110. P. 628–638.
- Richter R.W., Portenoy R., Sharma et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial // *J. Pain*. 2005. Vol. 6. P. 253–260.
- Sato H., Yagihashi S., Baba M. et al. Efficacy and safety of pregabalin for treatment neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28(1). P. 109–116.
- Vinic A., Emir B., Cheung R. et al. Relationship between pain relief and improvements in patient function/ quality of life in patients with painful diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia treated with pregabalin // *Clin. Ther.* 2013.
- Fuzier R., Serres I., Guillon E. et al. Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database // *Drug. Saf.* 2013. Vol. 36(1). P. 56–62.
- Prabhoo R., Panghate A., Dewda R.P. et al. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of methylcobalamin and pregabalin in the management of painful neuropathy // *N. Am. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 4(11). P. 605–607.
- Bowie J., Eriksson M.E., Gribble L. et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life // *Diabet. Care*. 2012. Vol. 35(12). P. 2451–2458.
- Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // *Eur. J. Neurology*. 2010. Vol. 17(9). P. 1113–1188.

Тагиста – контроль над головокружением сегодня

К.м.н. О.Е. Ратбиль

1 МГМУ имени И.М. Сеченова

Головокружение – один из симптомов, наиболее часто встречающихся в медицинской практике. Среди амбулаторных больных, обращающихся к врачам всех специальностей, головокружение является основной жалобой в 2–5% случаев.

Головокружение можно определить как ощущение нарушения ориентации тела в пространстве, сопровождающееся иллюзией движения пациента или окружающих его предметов. В онтогенезе у человека формируется определенное представление о взаимоотношении с окружающими предметами (пространством); основную роль при этом играет информация, поступающая в центральную нервную систему (ЦНС) от вестибулярного аппарата, органа зрения, нервных окончаний, воспринимающих глубокую и кожную чувствительность. При нарушении передачи или восприятия этой информации появляется головокружение [2].

Головокружение может возникать у здоровых людей, например, при чрезмерном или продолжительном раздражении вестибулярного аппарата (движение со значительным линейным или угловым ускорением, качка и др.), вследствие интенсивного ритмичного раздражения рецепторов глазных яблок (при длительном фиксировании взгляда на движущемся предмете) или при отсутствии во внешнем пространстве привычных точек, определяющих пространственную ориентацию (на высоте). Причиной головокружения служит дисбаланс сенсорной информации, поступающей от основных афферентных систем, обеспечивающих пространственную ориентацию, – вестибулярной, зрительной и проприоцептивной (табл. 1) [6, 8, 10].

Общепринятой в клинической практике является классификация, предполагающая деление головокру-

жения на системное (вращательное, вертиго), чаще обусловленное периферическим уровнем поражения вестибулярного анализатора, и несистемное, преимущественно возникающее при центральных вестибулярных расстройствах или без вовлечения в патологический процесс вестибулярных анатомических образований, к примеру, при психовегетативных расстройствах [1, 9].

Для **периферического головокружения** характерна векторность сенсорного ощущения – вращения либо самого пациента по отношению к окружающим предметам, либо окружающей обстановки по отношению к пациенту. Ощущение векторного перемещения сопровождается нарушением равновесия, страхом, желанием крепко держаться за опору, тошнотой, рвотой, вегетативными расстройствами. Периферические вестибулярные расстройства имеют внезапный дебют, различную продолжительность – обычно не более нескольких дней. Головокружение интенсивное, усиливающееся при поворотах головы, нередко сочетается со снижением слуха, ушным шумом. При этом очаговая неврологическая симптоматика отсутствует.

Центральные вестибулопатии имеют плавное, постепенное начало, большую продолжительность (недели, месяцы), нарушения равновесия нередко умеренно выражены. Регистрируется очаговая неврологическая симптоматика. Несистемному головокружению присущи нарушение равновесия по типу атаксии без акцента стороны, ощущения «дурноты», тяжести в голове, сопровождающиеся нечеткостью восприятия окружающего мира, шаткостью походки, потерей ориентации в пространстве.

Повышение качества диагностики и эффективности лечения головокружения – одна из нерешенных проблем практической медицины, имеющих важное медико-социальное значение. Актуальность данной проблемы во многом определяется высоким уровнем распространенности головокружения.

Головокружение является одним из наиболее частых симптомов у пациентов с хроническими нарушениями кровоснабжения головного мозга, особенно при патологии вертебрально-базилярной системы. В этой группе больных головокружение обусловлено, как правило, возрастными изменениями сенсорной системы, снижением компенсаторных возможностей центральных механизмов поддержания равновесия, сосудисто-мозговой недостаточностью с преимущественным поражением вертебрально-базилярной системы. При этом большую роль играет изменение вестибулярных ядер ствола или вестибуло-мозжечковых связей, однако определенное значение имеет и так называемый «перифериче-

Таблица 1. Ведущие причины головокружения [3]

Диагноз	Частота (%)
Доброкачественное позиционное головокружение	18,3
Фобическое постуральное головокружение	15,9
Центральное вестибулярное головокружение	13,5
Вестибулярная мигрень	9,6
Вестибулярный нейронит	7,9
Болезнь Меньера	7,8
Двусторонняя вестибулопатия	3,6
Психогенное головокружение	3,6
Вестибулярная пароксизмия	2,9
Перилимфатическая фистула	0,4
Прочие заболевания	12,3
Идиопатическое головокружение	4,2

ский» компонент, обусловленный атеросклеротическим поражением сосудов внутреннего уха [2, 5, 6].

Возможно появление головокружения при вторичной гипотензии на фоне цереброваскулярных заболеваний, болезни Паркинсона, при сахарном диабете, алкоголизме, опухолях спинного мозга. Появление головокружения при стабильной артериальной гипертензии может быть обусловлено длительным нарушением регуляции мозгового кровообращения и микроциркуляции лабиринтов, нарушениями метаболизма вестибулярных структур, сосудистого тонуса и венозного оттока из полости черепа, наличием у пациента церебрального атеросклероза, стенозирующих поражений брахиоцефальных сосудов. Возникновение головокружения провоцируют негативные метеоусловия, стрессовые ситуации, инфекционные болезни, травмы [6].

В клинике неврологических проявлений шейного остеохондроза особое место занимают синдромы, сопровождающиеся выраженным головокружением. Это так называемый **вертеброгенный синдром позвоночной артерии**, или задний шейный симпатический синдром, который обусловлен воздействием патологических костных и хрящевых структур на позвоночную артерию. Наиболее часто на стенку сосуда воздействуют унковертебральные разрастания, которые деформируют медиальную стенку сосуда либо травмируют окружающее ее симпатическое сплетение, вызывая при этом спазм артерии и ее разветвлений.

Проявления синдрома разворачиваются по территориям васкуляризации ветвей позвоночной артерии. Клиническая картина складывается из головных болей затылочной локализации с фронтальным распространением, зрительных нарушений (в виде субъективных ощущений «тумана», «песка в глазах») и кохлеовестибулярных нарушений. Последние зачастую выходят на первый план и проявляются системными и несистемными головокружениями, иногда с тошнотой, рвотой, паракузиями (шум, гул, треск) и снижением слуха на стороне поражения [1, 3, 4, 7].

Ангиогенные вестибулярные расстройства приобретают особую значимость применительно к гериатрической возрастной группе. Возрастные статические расстройства – пресбиастазис, свойственные старшим возрастным группам, обусловлены инволюционными процессами, нарушением кровоснабжения лабиринта за счет ишемии, микроциркуляторных расстройств, изменений реологических свойств крови, атеросклероза. Усугубляют постуральные расстройства естественное старение костно-мышечной, нервной систем и зрения, заболевания опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, посттравматические синдромы [2, 6, 7]. Необходимо отметить также высокую частоту головокружения (более чем 20%) как симптома у пациентов, перенесших неосложненные сотрясения головного мозга.

Важную роль в функционировании вестибулярных структур играет гистаминергическая система. Так, передача импульсации от вестибулярных рецепторов и вестибулярных ядер обеспечивается преимущественно гистаминергическими нейронами. Основным источни-

ком гистаминергической иннервации является задний гипоталамус, главным образом туберомамиллярное ядро. Нейроны туберомамиллярного ядра связаны практически со всеми структурами диэнцефальной области и конечного мозга, включая базальные ганглии и кору, а также со стволом и, в частности, с комплексом вестибулярных ядер [1, 9, 11].

Гистаминергическая иннервация наиболее представлена в медиальном вестибулярном ядре. При периферических вестибулярных расстройствах наблюдается усиление спонтанной импульсации нейронов ипсилатеральных вестибулярных ядер, главным образом медиального. Одновременно отмечается снижение экспрессии рецепторов ГАМК, что ведет к преобладанию возбуждающих гистаминергических влияний.

Кроме того, происходит увеличение плотности ГАМК-рецепторов в контралатеральном медиальном вестибулярном ядре. Гистаминергическая система также обеспечивает передачу возбуждения между вестибулярными ядрами и рвотным центром. Определенное значение в формировании связей вестибулярной системы имеют серотонинергическая, норадреналинергическая и дофаминергическая иннервации.

Таким образом, головокружение – распространенный симптом многих заболеваний, с которыми сталкиваются в своей практике врачи различных специальностей. Одно из наиболее сложных направлений в решении проблемы головокружения – оптимизация лечебных мероприятий, в частности, использование рациональной фармакотерапии. Для лечения головокружения используется большое число медикаментов из разных терапевтических групп, однако только очень небольшое число из них обладает действительно доказанным в исследованиях и практикой вертиголитическим эффектом [11, 12].

Одним из препаратов, имеющих структурное сходство с гистамином, аффинитет к блокированию H_3 и стимуляции H_1 -рецепторов, является препарат **Тагиста**, содержащий бетагистина гидрохлорид. Впервые бетагистин был применен в 1962 г. для лечения кластерной головной боли, а в 1965 г. отмечен его положительный эффект при болезни Меньера. В 1970 г. бетагистин был зарегистрирован в Европе в качестве лекарственного препарата. В последние 20 лет было выполнено большое число работ по оценке эффективности бетагистина, в т.ч. ряд двойных слепых исследований. В настоящее время Тагиста является клинически апробированным эффективным лекарственным средством для лечения болезни Меньера и прочих вестибулярных расстройств, обусловленных поражением периферического звена вестибулярного анализатора [5, 8].

Вследствие блокады H_3 -рецепторов бетагистин увеличивает высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний пресинаптической мембраны, оказывает ингибирующий эффект в отношении вестибулярных ядер ствола мозга и улучшает кровоснабжение внутреннего уха. Препарат оказывает местное мощное стимулирующее действие, увеличивая высвобождение нейромедиаторов (гистамина) из нервных окончаний рецепторных клеток внутреннего уха в синапс. Нейромедиаторы

действуют на прекапиллярные сфинктеры, вызывая вазодилатацию сосудов внутреннего уха, увеличивая проницаемость их и тем самым нормализуя внутрилабиринтное давление, т. е. устраняя гидропс.

Эффективность бетагистина связана с уменьшением как спонтанной, так и вызванной импульсации от вестибулярных рецепторов и вестибулярных ядер. Так, в эксперименте назначение препарата приводило к дозозависимому снижению частоты спонтанной импульсации от рецепторов полукружных каналов. Кроме того, бетагистин уменьшает интенсивность и амплитуду импульсации нейронов латерального вестибулярного ядра как в покое, так и при стимуляции. Бетагистин также стимулирует синтез эндогенного гистамина, о чем, в частности, свидетельствует усиление синтеза матричной РНК, кодирующей гистидиндекарбоксилазу – основной фермент синтеза гистамина.

Наряду с воздействием на гистаминовые рецепторы периферических и центральных вестибулярных структур бетагистин оказывает вазоактивное влияние. Препарат вызывает расширение артериол и капилляров внутреннего уха, что приводит к избирательному увеличению кровотока. Кроме того, на фоне приема препарата отмечается некоторое усиление мозгового кровотока как в вертебрально-базиллярном, так и в каротидном бассейне, что приводит к улучшению когнитивных функций у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Назначение бетагистина уменьшает частоту, выраженность и продолжительность приступов системного головокружения. Наряду с положительным влиянием на вестибулярную функцию на фоне лечения также отмечается улучшение слуха, что, по-видимому, связано с вазоактивным действием препарата.

В работе О.В. Веселаго (2010 г.) проводилось исследование эффективности применения Тагисты в отношении вестибулярных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга. Вестибулярные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) наиболее часто были представлены кратковре-

менными, почти ежедневными эпизодами системных головокружений, возникающими преимущественно при поворотах головы в сторону («изображение не успевает за глазами»), осциллопсией, зрительным головокружением (симптом «колеблющейся тени»), неустойчивостью при ходьбе («бросает в стороны»), нарушением координации [5]. На фоне хронического головокружения могли возникать и развернутые приступы системного головокружения, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, падением, потерей сознания. Иногда приступы сопровождались слуховыми симптомами: шумом в ушах или голове, заложенностью ушей, снижением слуха.

Основную группу составили 56 больных ДЭ (30 женщин и 26 мужчин в возрасте от 42 до 88 лет, средний возраст – 68,5 года). Больным основной группы проводился стандартный курс лечения Тагистой продолжительностью 60 дней (по 24 мг 2 р./сут.) без какого-либо изменения базовой терапии (гипотензивной, сосудистой, нейрометаболической). Контрольную группу составили 30 больных ДЭ (16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 43 до 84 лет, средний возраст – 63,5 года). Больные контрольной группы получали только базовую терапию [5].

Помимо общего клинического и неврологического обследований всем больным были проведены КТ или МРТ-исследования головного мозга, дуплексное сканирование магистральных артерий головы, исследование акустических стволовых вызванных потенциалов. Отоневрологическое обследование осуществляли дважды – в начале и конце курса лечения по общепринятой методике Н.С. Благовещенской.

Оценку эффективности лечения проводили на основании анализа субъективных данных (жалоб больных на головокружение, нарушение равновесия, осциллопсию и т.д.) и результатов объективного отоневрологического осмотра. После проведения курса лечения у больных основной группы, получавших Тагисту, достоверное исчезновение или уменьшение выраженности субъективных жалоб и улучшение объективных показателей наблюдались в 71,4% наблюдений. В контрольной группе аналогичный показатель составил 36,7%. Эффективность Таги-

Таблица 2. Эффективность препарата Тагиста в лечении вестибулярных расстройств в основной и контрольной группах [5]

Показатели	Симптоматика			
	Субъективная (жалобы)		Объективная (данные отоневрологического осмотра)	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Исчезновение	26 (46,4%)*	5 (16,7%)	25 (44,6%)*	6 (20%)
Уменьшение	14 (25%)	6 (20%)	16 (28,6%)*	5 (16,7%)
Без изменений	16 (28,6%)*	19 (63,3%)	15 (26,8%)*	19 (63,3%)
Ухудшение	–	–	–	–

* – различия между показателями основной и контрольной групп со степенью достоверности $p < 0,05$

Таблица 3. Эффективность Тагисты при центральном и смешанном поражении вестибулярного анализатора у больных ДЭ [5]

Показатели	Симптоматика			
	Субъективная (жалобы)		Объективная (данные отоневрологического осмотра)	
	ЦВС	ЦВС + ПВС	ЦВС	ЦВС + ПВС
Исчезновение	22 (50%)	5 (41,7%)	22 (50%)	6 (50%)
Уменьшение	10 (22,7%)	4 (33,3%)	12 (27,2%)	4 (33,3%)
Без изменений	12 (27,2%)	3 (25%)	10 (22,7%)	2 (16,7%)
Ухудшение	–	–	–	–

сты в отношении вестибулярных расстройств у больных основной и контрольной групп отображена в таблице 2.

Поскольку у 12 больных основной группы наряду с поражением центральных отделов вестибулярного анализатора наблюдался еще и периферический вестибулярный синдром (ПВС), то для исключения возможности интерпретации положительного эффекта Тагисты только за счет воздействия на периферический отдел вестибулярного анализатора нами был проведен сравнительный анализ эффективности применения данного препарата у больных только с центральным вестибулярным синдромом (ЦВС) по сравнению с имеющими смешанную симптоматику – ЦВС и ПВС. Результаты исследования представлены в таблице 3.

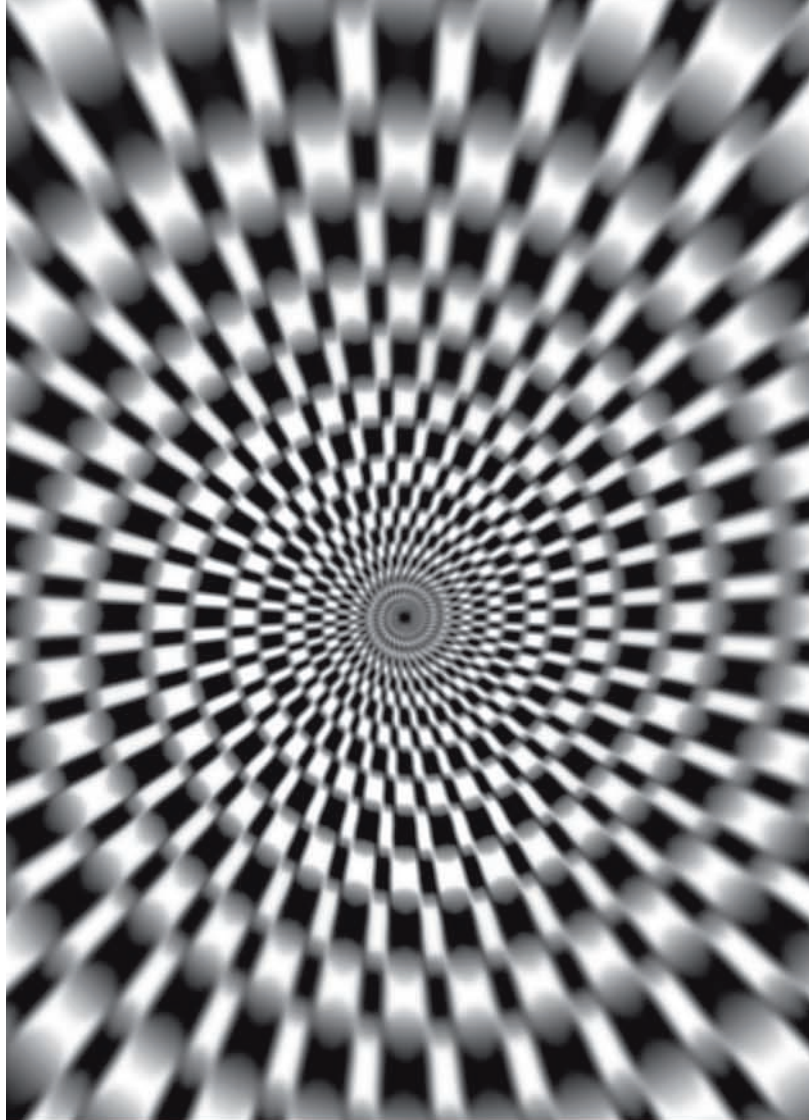
Статистически значимых различий в результатах эффективности Тагисты при ЦВС и смешанном вестибулярном синдроме выявлено не было. Результаты исследований показывают практически **одинаковую эффективность Тагисты при ПВС и ЦВС, а также при их сочетании**. Тагиста эффективна и для купирования приступов острого головокружения (вертиго). Препарат уменьшает частоту приступов, обеспечивая тем самым профилактический эффект.

Целью другого исследования по применению Тагисты у пациентов с вестибулярным головокружением и верифицированным синдромом Меньера в амбулаторных условиях была оценка клинической эффективности и переносимости препарата Тагиста при симптоматическом лечении вестибулярного головокружения (вертиго) и синдрома Меньера [8].

В исследование были включены 32 пациента: 16 женщин и 16 мужчин в возрасте от 25 до 67 лет (средний возраст – $53,4 \pm 10,7$ года) с вестибулярным головокружением и синдромом Меньера, наблюдавшихся в 5 окружных неврологических отделениях Москвы. В исследование включались пациенты с системным постоянным или приступообразным головокружением установленной этиологии; с частыми (не реже 3 р./нед.) приступами любой степени выраженности и общей продолжительностью более 1 мес.

Основными причинами головокружения являлись хроническая ишемия головного мозга – у 17 (53,1%) человек; дисциркуляция в вертебрально-базилярной системе на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника – у 14 (43,75%); у 1 (3,15%) больного диагностирована болезнь Меньера. Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов, а также использовался ряд дополнительных методик: вестибулярные тесты (нистагм – спонтанный, оптокинетический, позиционный); вестибулоспинальные пробы (проба Ромберга, шаговая проба Унтербергера, указательная проба Барани); шкала головокружения; методика оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН) в модифицированном варианте В.А. Доскина; шкала общего клинического впечатления (CGI), которая используется для дополнительной количественной оценки возможного ухудшения или улучшения психического состояния пациента в процессе терапии.

Оценки по этой шкале варьируют от 1 до 7 баллов: 1 – «очень значительное улучшение», 2 – «существенное



голова идет кругом

от цен на лекарства
от головокружения

Тагиста. Доступное решение
головокружительных проблем.



Тагиста (Бетагистин) –
справедливый выбор доступной цены
и высокого качества для устранения
головокружения и профилактики
рецидивов

улучшение», 3 – «минимальное улучшение»; 4 – «нет изменений», 5 – «минимальное ухудшение», 6 – «умеренное ухудшение», 7 – «значительное ухудшение». Кроме того, использовали балльную оценку переносимости и эффективности препарата (0–4 балла).

Всем больным препарат Тагиста назначался в дозе 48 мг/сут. (2 таблетки по 24 мг 2 р./сут.). Он входил в состав комплексной терапии: пациенты продолжали принимать базовую гипотензивную терапию, дезагреганты, назначались также лечебная гимнастика и стабилотренинг с биологически-обратной связью на стабилотренинге – 10 процедур по стандартной методике. Длительность лечения составляла 4 нед. Состояние пациентов изучали до и после курса лечения.

По окончании курса лечения у всех больных отмечались общее улучшение самочувствия и настроения, повышение повседневной активности. Пациенты менее пессимистично оценивали свое состояние и прогноз заболевания, были настроены на дальнейшее поддерживающее лечение. Наблюдалась отчетливая положительная динамика в отношении выраженности собственно кохлеовестибулярных расстройств: головокружения, нарушения слуха, атаксии. Статистически значимые изменения наблюдались при исследовании вестибулоспинальных проб: существенно уменьшилась выраженность статической атаксии в пробе Ромберга и попадания мимо в указательной пробе Барани. У 71,9% больных до лечения наблюдалось изменение слуха (его снижение, шум, звон, треск в ушах, заложенность ушей). После терапии Тагистой было отмечено статистически достоверное уменьшение выраженности этой симптоматики. При оценке по шкале выраженности головокружения наблюдалось существенное уменьшение интенсивности вертиго.

По завершении 4 нед. терапии Тагистой статистически значимо сократились средняя частота, продолжительность приступов, уменьшилась их тяжесть. Головокружение перестало беспокоить 27,95% больных, у остальных отмечались его редкие приступы. Более половины больных перестали жаловаться на шум в голове, предобморочные состояния, неустойчивость походки, тошноту. На момент включения в исследование 15 пациентов страдали от шума (звона) в ушах. После терапии шум в ушах беспокоил лишь 8 человек, при этом сильным он был лишь у 2 больных, у остальных носил умеренно выраженный характер. Шум в голове исчез у 8 больных. Исходно жаловались на тошноту и рвоту 6 пациентов. Лечение Тагистой устранило эти сопутствующие симптомы у всех пациентов к моменту окончания исследования.

К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности наблюдали у 96,88% пациентов, в т.ч. «очень хороший» терапевтический эффект – у 40,6%, «хороший» – у 50% и «удовлетворительный» – у 6,28%. У 1 (3,12%) пациента динамика не прослеживалась. Тяжелых побочных эффектов и случаев ухудшения соматического и психического состояния больных не было. В 9,4% случаев (3 пациента) в первые дни приема препарата наблюдались тошнота, дискомфорт в эпигастральной области, боль в животе. Эти жалобы не требовали дополнительного лечения или отмены препарата, самостоятельно купировались в

течение 1-й нед. Во время приема Тагисты не наблюдалось сонливости и седативного эффекта, а также влияния на системную гемодинамику.

Проведенное исследование показало, что **при применении Тагисты достоверно уменьшалась частота приступов головокружения, обеспечивался профилактический эффект**. Статистически значимое улучшение наблюдалось по завершении 4-й нед. терапии в виде сокращения частоты приступов и их тяжести. Препарат также ослабляет выраженность шума в голове, тошноты, рвоты. Важно отметить, что после курса лечения наблюдалось достоверное увеличение индекса устойчивости (особенно в позе Ромберга). Влияние терапии на выраженность атаксии может быть как следствием улучшения состояния вестибулярной системы, так и результатом прямого влияния препарата на системы регуляции постурального тонуса и поддержания равновесия. Статистически значимая положительная динамика при терапии препаратом Тагиста сопровождалась минимальным количеством побочных эффектов.

Многие препараты, применяемые при головокружении, вызывают седацию и угнетение ЦНС. Это замедляет процесс компенсации, который столь необходим для реабилитации пациента. Тагиста, не вызывающая угнетения ЦНС, не мешает процессу компенсации.

Более того, Тагиста ускоряет вестибулярную компенсацию и позволяет в максимально ранние сроки начинать процесс вестибулярной реабилитации, которая является неотъемлемым компонентом лечения больных, страдающих головокружением. Препарат действительно оказывает эффект ускорения на вестибулярную адаптацию, что жизненно необходимо для скорейшей реабилитации пациентов с острой периферической вестибулярной катастрофой. Таким образом, Тагиста в составе комплексной терапии является эффективным средством для лечения головокружения различной этиологии, что позволяет рекомендовать применение препарата в повседневной неврологической практике.

Литература

1. Бабияк В. И., Базаров В. Г., Ланцов А. А. К проблемам вестибулярной патологии // *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 2000. № 2 (22). С. 67–73.
2. Благовещенская Н. С. *Отоневрологические симптомы и синдромы*. М.: Медицина, 1990. 190 с.
3. Брандт Т., Дитерих М., Штрумп М. *Головокружение* (пер. с англ.). Редактор перевода М. В. Замерград. М.: Практика, 2009. С. 18–23, 80–120, 140–142.
4. Брайду Р. А. и соавт. Контроль симптомов островертиго с помощью бетагистина // *РМЖ* 2008. *Болевой синдром*. С. 45–50.
5. Веселого О. В. Опыт применения Тагисты в лечении вестибулярных расстройств при хронической недостаточности мозгового кровообращения // *Русский медицинский журнал*. 2010. № 26. С. 1546–1548.
6. Замерград М. В., Парфенов В. А., Мельников О. А. Лечение вестибулярного головокружения // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2008. т. 108, № 11. С. 86–92.
7. Морозова С. В., Овчинников Ю. М., Штыкова Н. А. Особенности диагностики вестибулярных расстройств у пожилых людей // *Вестник оториноларингологии. Материалы Российской конференции оториноларингологов*. 18–19 ноября 2003 г. С. 173–174.
8. Костенко Е. В., Петрова Л. В., Торганова Е. А. и соавт. Опыт лечения вестибулярного головокружения и синдрома Меньера в амбулаторных условиях. Лечение нервных и психических заболеваний.
9. Табеева Г. Р., Вейн А. М. Головокружение при психоэмоциональных синдромах // *Consilium medicum*. 2001. Т. 04, № 15, приложение.
10. Ammar K. A., Ane P., Benevent et al. Ischemia of the inner ear. Clinical presentation. The role of an alpha-blocker // *Cah. ORL*. 1989. Vol. 24. P. 791–798.
11. Eggers S. D. Migraine-related vertigo: diagnosis and treatment // *Curr Pain Headache Rep*. 2007. Vol. 11. P. 217–226.
12. Toupet M. *Formes cliniques et traitements des vertiges positionnels paroxysmiques bénins*. In «Vertiges 97», ouvrage collectif du groupement d'études des vertiges, Masson, Paris, 1998. P. 149–172.

Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности

К.м.н. И.З. Гайдукова, профессор А.П. Ребров, О.Л. Полянская, М.Ю. Спицина

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ

Достоинства и недостатки нестероидных противовоспалительных препаратов, особенности нимесулида

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее часто применяемыми в реальной клинической практике лекарственными средствами. Сочетание анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего действий обусловили востребованность указанных препаратов при лечении большого числа заболеваний. При этом в лечении разных нозологических форм НПВП занимают различное место. При ряде заболеваний НПВП являются в первую очередь симптоматическими средствами (например, при онкологических заболеваниях), хотя справедливо ради следует отметить, что у ряда НПВП (например, нимесулида и целекоксиба) имеется способность замедлять неопластический и тормозить рост опухоли [1]. При острой боли в позвоночнике противовоспалительные препараты наряду с анальгетиками применяются короткими курсами до уменьшения болевого синдрома и локального воспаления.

В ряде работ было показано, что простые анальгетики (парацетамол) обладают сопоставимым или меньшим обезболивающим эффектом, чем НПВП у данной категории больных [2]. Существуют заболевания, для которых НПВП рассматриваются в качестве болезнью-модифицирующих (базисных) препаратов. К таким заболеваниям относят спондилоартриты (SpA). SpA – это группа системных воспалительных заболеваний, для которых характерно частое вовлечение в воспалительный процесс крестцово-подвздошных сочленений, позвоночника, наличие периферического моно- или олигоартрита, серонегативность по ревматоидному фактору, отсутствие ревматоидных узелков, семейные случаи заболевания, ассоциация с HLA-B27 антигеном, частое развитие энтезитов, типичные внесуставные проявления (увеит, поражение кожи и слизистых оболочек, воспалительные заболевания кишечника и т.д.) [3].

По данным некоторых исследований, НПВП являются препаратами, применение которых тормозит прогрессирование формирования синдесмофитов у пациентов со SpA, причем указанный положительный эффект напрямую связан с индексом потребления НПВП, отражающим кратность и длительность приема того или иного препарата данной группы [4].

НПВП, согласно рекомендациям Международного общества оценки спондилоартритов – ASAS/EULAR (the Assessment of Spondyloarthritis International Society/European League Against Rheumatism), являются препаратами

первой линии в лечении аксиального SpA при наличии боли и скованности. Причем пациентам с персистирующей активностью и сохранением симптомов заболевания показано длительное применение НПВП. При назначении НПВП должен учитываться риск возникновения сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и почечной патологии [5].

Нежелательные явления, ассоциирующиеся с приемом НПВП, из которых наиболее значимыми являются язвенно-геморрагический, гепато- и нефротоксические эффекты, неблагоприятное влияние препаратов на сердечно-сосудистую систему, существенно ограничивают их длительное применение [6, 7].

В рекомендациях ряда ревматологических обществ имеются указания на применение НПВП в минимально эффективных дозах в течение короткого времени или рекомендуется их замена на анальгетики [7]. Таким образом, когда речь идет о лечении пациентов со SpA, наблюдается некоторое противоречие в имеющихся рекомендациях: с одной стороны, НПВП являются болезнью-модифицирующими препаратами для данной группы пациентов и должны применяться длительно, с другой – возможные побочные эффекты НПВП делают необходимым прием данных препаратов минимальными дозами и курсами.

Какие требования предъявляются к оптимальному противовоспалительному препарату для лечения SpA? Во-первых, необходим быстрый противовоспалительный и обезболивающий эффект, сохраняющийся длительно. Во-вторых, препарат должен применяться внутрь и обладать высокой безопасностью. В популяции пациентов со SpA риск быстрого обострения сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, сердечной недостаточности) меньше, чем при других заболеваниях суставов (пациенты в основном моложе 50 лет). В то же время при длительном приеме НПВП этот риск может повышаться [8], что потребует для терапии при наличии сердечно-сосудистой патологии поиска наиболее безопасного средства, а также мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы. При длительном приеме НПВП риск желудочно-кишечных осложнений возрастает. Его можно уменьшить путем применения препаратов селективных или частично селективных в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). При высоком риске осложнений следует принимать комбинацию таких препаратов с ингибитором протонной помпы. Профилактика гепато- и нефротоксических эффектов при длительном применении НПВП представляется наиболее трудной задачей, т.к. эти побочные эффекты труднопредсказуемы и могут возникать у лиц с отсутствием факторов риска в анамнезе [9–13].

В условиях современной клинической практики одним из наиболее привлекательных НПВП для постоянного приема является **нимесулид (Найз®)** – препарат для приема внутрь с частично селективным воздействием на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), невысоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и минимальными гепато- и нефротоксическими эффектами. За 28 лет применения (с 1985 г.) нимесулид достаточно хорошо изучен и нашел широкое применение в мировой клинической практике [14]. Препарат используется почти в 50 странах мира.

По данным фармацевтической компании Helsinn Healthcare SA, к 2005 г. в мире было проведено около 450 млн терапевтических курсов нимесулида [15–17]. Группой по изучению эффективности нимесулида (Consensus Report Group on Nimesulid, 2006) были обозначены основные достоинства препарата, позволяющие применять его в клинической практике: высокий профиль безопасности относительно осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), высокая кардиоваскулярная безопасность, выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект при наличии быстрого начала действия (через 30 мин. после приема) [15].

Указанные свойства препарата основаны не только на преимущественном подавлении активности ЦОГ-2, но и на эффектах, не связанных с подавлением активности ЦОГ. Эти эффекты заключаются в способности препарата контролировать провоспалительные медиаторы, синтез которых происходит под воздействием 3,5-аденозинмонофосфата; в способности воздействовать на дегрануляцию тучных клеток, уменьшая выброс гистамина и соляной кислоты слизистой желудка. Они обусловлены и биохимическими свойствами препарата – высокая липофильность и щелочные свойства молекулы нимесулида затрудняют ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, исключая контактное раздражающее действие [15, 16, 18–21]. Максимальная суточная доза препарата Найз® составляет 200 мг.

Вместе с тем известно, что часть врачей и пациентов отказываются от применения нимесулида из-за имеющихся сообщений о его негативном влиянии на функцию печени и почек [9, 22–24]. Всего описано около 200 случаев гепатотоксических эффектов нимесулида, из которых тяжелым был 81 случай. Из этого следует, что острая печеночная недостаточность при приеме нимесулида является непредсказуемым эффектом препарата и может развиваться как при его длительном применении, так и после нескольких приемов. При этом общая частота развития нежелательных явлений со стороны печени является низкой.

По данным Traversa G. и соавт. (2003), частота изменения функции печени больных, принимавших НПВП в период с 1997 по 2001 г., составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет ($n=400\ 000$). Частота относительного риска развития патологии печени при применении нимесулида была равна 1,4 (95% ДИ: 1,0–2,1) по сравнению с таковой у пациентов, не принимавших НПВП более 12 мес. Частота поражения печени достигла 35,3 на 100 тыс. пациенто-лет на фоне лечения нимесулидом, 39,2 – при применении диклофенака, 66,8 – кеторолака и 44,6 –

ибупрофена [25]. Таким образом, описанные 200 случаев острого печеночного повреждения на 450 млн курсов применения препарата следует рассматривать как редкий эффект, который (согласно заключениям ряда обществ по изучению безопасности лекарственных препаратов) не может быть основанием для запрещения применения нимесулида в клинической практике.

При применении нимесулида в литературе описаны снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитие тубуло-интерстициального нефрита [9–13]. При наличии отдельных клинических случаев острого почечного повреждения [9, 23] общая частота встречаемости нарушения функции почек при длительном лечении нимесулидом неизвестна.

Наиболее опасным нежелательным явлением, которое определяет летальность пациентов, применяющих НПВП, остаются желудочно-кишечные кровотечения. Несмотря на принимаемые меры профилактики, ежегодно регистрируются тысячи случаев новых желудочно-кишечных кровотечений, ассоциирующихся с приемом НПВП [26].

По данным Laporte J. и соавт. (2004), зарегистрировано 401,4 случая кровотечений в верхних отделах ЖКТ на 1 млн жителей в возрасте старше 18 лет. Частота риска желудочно-кишечных кровотечений при применении нимесулида составила 3,2 (95% ДИ: 1,9, 5,6), а при применении мелоксикама – 5,7 (95% ДИ: 2,2, 15,0) [27]. В Институте ревматологии РАМН (г. Москва) было выполнено исследование, в котором 200 мг нимесулида или 100 мг диклофенака натрия назначались пациентам непосредственно после лечения по поводу язвенной болезни желудка или эрозивного гастрита. Рецидив язвы через 2 мес. наблюдения возник лишь у 1 больного, получавшего нимесулид (5,6%), и у 1/3 (33,3%) больных, леченных диклофенаком ($p<0,05$) [17, 28, 29].

Следует отметить, что за счет редкости гепато- и нефротоксических эффектов и высокого профиля безопасности в отношении желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений соотношение польза/риск нимесулида остается неизменно высоким, несмотря на указанные случаи острого почечного и печеночного повреждения. Эти данные явились основой заключения группы по изучению нимесулида (Consensus Report Group on Nimesulid (2006)), в котором не было рекомендовано исключать препарат из клинической практики.

Вместе с тем известно, что безрецептурный отпуск нимесулида в Российской Федерации приводит к тому, что часть пациентов принимает препарат, нарушая рекомендованный режим дозирования. Поэтому нам представлялся интересным анализ особенностей приема нимесулида у пациентов со СпА в реальной клинической практике с изучением информированности пациентов о побочных эффектах препарата и вопросов безопасности его применения, в т.ч. и при нарушении рекомендованных схем.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости нарушения функции печени и/или почек у пациентов с аксиальным СпА, принимающих нимесулид (Найз®), и их ассоциации с особенностями применения препарата в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование включено 96 пациентов (18–50 лет), находившихся на лечении в ревматологическом отделении областной клинической больницы г. Саратова в 2010–2013 гг. Диагноз аксиального СпА устанавливали на основании соответствия пациента классификационным критериям ASAS (the Assessment of Spondyloarthritis International Society) [30, 31]. Пациентам проводили общеклиническое обследование, исследовали общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), С-РБ высокочувствительным методом с применением реактивов фирмы Diasis; общий белок, альбумины, мочевины, креатинин, глюкозу, билирубин, аспартат- и аланинаминотрансферазу сыворотки крови. У части больных исследовали суточную протеинурию, выполняли УЗИ почек, дуплексное исследование почечных артерий. Наличие гипостенурии констатировали в случае снижения удельного веса утренней мочи менее 1018 у.е. на фоне сухоядения. СКФ рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Renal Disease Study) [32]. Активность СпА определяли путем расчета индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [29].

Были проанализированы терапия, которую пациенты получали на амбулаторном этапе до момента госпитализации, и рекомендации их лечащих врачей при выписке. Наличие хронической болезни почек (ХБП) констатировали на основании рекомендаций К/DOQI (2002) [33]. Пациентам, принимавшим нимесулид (Найз®), предоставляли вопросник, уточняющий длительность, кратность приема и применяемые дозировки препарата.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – 1-й и 3-й квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы: t -тест для независимых группировок, парный t -тест. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна-Уитни, критерий Вальда-Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. При сравнении более чем двух независимых группировок использовали методы дисперсионного анализа: параметрический дисперсионный анализ для нормально распределенных данных и ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису для данных с распределением, отличным от нормального [34].

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 53 пациента (мужчины), их средний возраст составил $42,3 \pm 10,5$ года, длительность заболевания – $14,1 \pm 8$ лет (55,2%). Большин-

Найз®



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

100.000.000*

упаковок препарата

**Доверие,
основанное
на опыте**



*** Продажи бренда Найз® за период I квартал 2002 – IV квартал 2012. Количество указано в упаковках. Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг розничных продаж ЛС в России.**

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru.

ство пациентов имели высокую активность заболевания: у 85 (88,54%) пациентов BASDAI ≥ 4 , С-РБ – 12,44 [2,2; 26,2] мг/л, СОЭ – 18 [14; 24] мм/ч.

Все пациенты отмечали наличие боли воспалительного характера в спине (ежедневно) и применяли для лечения НПВП.

Признаки ХБП установили у 77 (80,2%) пациентов со СпА. Снижение СКФ в диапазоне от 60 до 89 мл/мин./1,73м² выявили у 39 (40,6%) больных, снижение от 30 до 59 мл/мин./1,73м² – у 6 (6,25%). Гипостенурия установлена у 56 (58,33%), протеинурия – у 36 (37,5%) больных. Артериальная гипертензия выявлена у 30 (31,25%) пациентов, сахарный диабет – у 2 (2,08%). По данным популяционных исследований, частота выявления ХБП в общей популяции составляет 39% [ДИ 31; 47] [35] (различия с частотой встречаемости ХБП у пациентов со СпА достоверны, $p < 0,05$). Взаимосвязи между степенью снижения СКФ и активностью СпА не установлено. Следовательно, возник вопрос о взаимосвязи выявленных изменений с приемом НПВП.

Наиболее часто применяемым в обследованной группе НПВП был нимесулид – его принимали 70 (72,92%) пациентов. Средний возраст 35 (50%) пациентов (мужчин), применявших нимесулид, составил 41,43 \pm 10,95 года, длительность заболевания – 13,72 \pm 9,14 года.

При анализе режима дозирования нимесулида установили, что 18 пациентов принимают препарат от 6 мес. до 1 года, 12 – от 1 года до 3 лет, 22 – более 3 и менее 10 лет, 6 – более 10 лет. 8 пациентов принимают препарат курсами по 10 дней несколько раз в год, 12 – несколько раз в неделю, 26 – постоянно, 24 пациента уточнить режим дозирования затруднились (принимают в режиме «по требованию»). 24 пациента обычно принимают 200 мг препарата в сутки, 34 – 400 мг/сут., 12 – более 500 мг/сут. При сильных болях 18 (25,7%) пациентов принимают от 500 до 800 мг/сут., 2 (2,85%) – более 800 мг/сут. Дозы свыше 200 мг/сут. пациенты принимали самостоя-

тельно, несмотря на рекомендации врачей. 22 (31,43%) пациента отметили, что превышают дозу 400 мг/сут. несколько раз в год, 3 (4,2%) – несколько раз в месяц, 2 (2,85%) нарушают режим дозирования постоянно.

Таким образом, 27 (38,57%) пациентов из 70 нарушали рекомендованный режим применения препарата. 42 пациента отметили, что информированы лечащим врачом о возможных побочных эффектах препарата и недопустимости превышения его терапевтических дозировок. 22 пациента наиболее значимым считали ulcerогенный эффект препарата, 16 – гепатотоксический, 9 – негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, 2 – способность негативно влиять на гемопоэз, 10 – способность нарушать работу почек.

На амбулаторном этапе 26 пациентов контролировали ОАК и биохимический профиль крови 1 раз в 2–6 нед., 16 – 1 раз в 2–6 мес., 10 – 1 раз в 6–12 мес., 18 – реже 1 раза в год. Следует отметить, что все пациенты сочетали прием нимесулида с ингибиторами протонной помпы (омепразол). Повышение печеночных ферментов до 2 норм установили у 4 пациентов, у 1 пациента – до 4 норм.

У пациентов со СпА без патологии мочевыводящих путей (ПМВП) и сердечно-сосудистых заболеваний (за исключением артериальной гипертензии I-II стадий), принимавших нимесулид, (n=66), признаки ХБП установили у 52 (78,78%) больных. Изолированное снижение СКФ <89 мл/мин./1,73 м² в данной группе выявили у 24 (36,36%) пациентов, менее 60 мл/мин./1,73 м² – у 4 (6,06%). Протеинурия выявлена у 23 (34,84%) пациентов, гипостенурия – у 40 (60,6%).

Интересен тот факт, что степень снижения СКФ ассоциировалась с особенностями применения препарата. Установлена взаимосвязь между длительностью приема нимесулида и СКФ (R Спирмена = -0,34, $p = 0,02$) (рис. 1). При этом СКФ у 8 пациентов, применявших нимесулид курсами несколько раз в год и не превышавших рекомендованную дозировку, составила 93,2 мл/мин./1,73 м², а снижение ХБП менее 89 мл/мин./1,73 м² установили у 2 больных. У 21 пациента, принимавшего нимесулид несколько раз в неделю и постоянно в дозировке, не превышавшей 400 мг/сут., СКФ составила 84,1 мл/мин./1,73 м², снижение СКФ от 60 до 89 мл/мин./1,73 м² установлено у 12 пациентов. У 14 пациентов, принимавших препарат несколько раз в неделю и постоянно в дозировке, превышавшей 400 мг/сут., СКФ составила 68,2 мл/мин./1,73 м², а снижение ХБП менее 89 мл/мин./1,73 м² установили у 13 пациентов, из них у 3 СКФ составила менее 60 мл/мин./1,73 м². Различия между значениями СКФ пациентов, принимавших нимесулид по 200-400 мг/сут. и более 400 мг/сут., достоверны ($p < 0,05$). У 1 пациента, принимавшего нимесулид в течение 3 лет в дозировке 400 мг/сут. ежедневно, установлено наличие микрогематурии, купировавшейся в течение 7 сут. после отмены препарата, СКФ у него составляла 94 мл/мин./1,73 м².

Анализ приведенных выше данных показал несколько интересных особенностей применения нимесулида в реальной практике. Во-первых, установлено, что практически каждый 4-й пациент, длительно применяющий нимесулид, регулярно превышает его терапевтическую дозировку. При этом пациенты, включенные в исследование, были достаточно хорошо информированы о сути

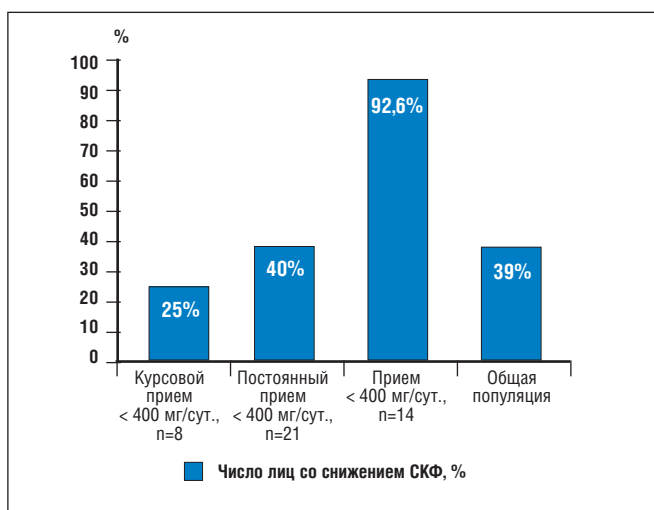


Рис. 1. Число лиц со снижением СКФ у пациентов с различными режимами дозирования нимесулида

Примечание:

- Частота встречаемости ХБП в общей популяции – данные Clase C.M., Garg A.X. Kiberd B.A. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: NHANES III // J Am Soc Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 1338–1349 [35].
- Различия между частотой снижения СКФ у пациентов, принимающих нимесулид более 400 мг/сут., и у пациентов из других групп достоверны ($p < 0,05$)

заболевания, получаемом препарате, возможных побочных эффектах, достаточно регулярно контролируют ОАК, биохимический профиль крови.

При этом даже на фоне длительного приема препарата, в т.ч. в дозах, превышавших рекомендованные, отмечено минимальное повышение уровня печеночных ферментов лишь в 7,14% случаев. Повышение уровня ферментов купировалось в течение 1 нед. после отмены препарата. Серьезных нежелательных явлений установлено не было.

Ретроспективный анализ полученных данных показал, что курсовой прием препарата несколько раз в год ассоциируется с формированием ХБП в 25% случаев (частота встречаемости ХБП в популяции составляет 39% [35, 36]), постоянный длительный прием нимесулида в дозе 400 мг/сут. сочетается с формированием I стадии ХБП не более чем у 40% пациентов (различия с частотой встречаемости ХБП в общей популяции не установлено). Прием препарата в дозировках, превышающих рекомендованные, приводит к более значимому уменьшению тяжести ХБП (до II стадии), что наблюдается с высокой частотой – снижение СКФ установили у 92,85% пациентов.

Вместе с тем ухудшение функции почек может быть вызвано не только приемом НПВП, но и персистирующим воспалением. Отсутствие взаимосвязи между степенью активности СпА и снижением СКФ может быть обусловлено тем, что в исследование были включены только пациенты с высокой активностью заболевания. Следовательно, исключить влияние на функцию почек персистирующего воспаления без выполнения исследования с включением пациентов с различной степенью активности СпА и группы здоровых лиц невозможно.

Заключение

Анализ данных литературы и результатов реальной клинической практики позволяет заключить, что:

1. Большинство пациентов со СпА, принимающих нимесулид длительно, информировано врачами о возможных побочных эффектах препарата, регулярно контролируют ОАК, параметры функции печени и почек; все пациенты сочетают прием нимесулида с ингибиторами протонной помпы.

2. Каждый 4-й пациент со СпА регулярно превышает рекомендованные дозировки нимесулида. При этом серьезных нежелательных явлений отмечено не было.

3. Степень выраженности снижения СКФ у пациентов со СпА взаимосвязана с особенностями приема НПВП (нимесулида). У пациентов, принимающих препарат курсами в рекомендованных дозах, частота развития ХБП ниже популяционного уровня; у пациентов, принимающих препарат постоянно в дозе, не превышающей 400 мг/сут., развитие ХБП наблюдается чаще, чем при курсовом приеме, но не превышает частоту встречаемости в популяции.

4. У пациентов со СпА, из-за болевого синдрома длительно принимающих нимесулид в дозах, превышающих рекомендованные терапевтические, ХБП выявляется с высокой частотой. Данные пациенты нуждаются в коррекции терапии путем ее усиления биологическими агентами или анальгетиками с постоянным контролем функции почек и проведением нефропротективной терапии.

5. Длительный прием нимесулида в максимально рекомендованных дозах ассоциируется с минимальными обратимыми нарушениями функции печени в 7% случаев.

Вывод: при условии соблюдения существующих рекомендаций по применению нимесулид (Найз[®]) при высокой эффективности обладает и высоким профилем безопасности, в т.ч. и при длительном приеме у пациентов с аксиальным СпА.

Литература

1. Masferrer J.L., Leahy K.M., Koki A.T., Zweifel B.S., Settle S.L., Woerner B.M. et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors // *Cancer Res.* 2000 Mar 1. Vol. 60 (5). P. 1306-1311.
2. Pincus T., Koch G., Lei H., Mangal B., Sokka T., Moskowitz R. et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // *Annals of the rheumatic diseases.* 2004 Aug. Vol. 63 (8). P. 931-939.
3. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. М.: ГЕОТАР-Медиа 2005.
4. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J., Munker-Hermann E., Zeidler H., Braun J. et al. Influence of NSAIDs intake on the radiographic spinal progression over two years in patients with early axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis.* 2011. Vol. 70 (Suppl 3). P. 128.
5. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R., Collantes E., Davis J.C. Jr., Dijkman B. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr. Vol. 65 (4). P. 442-452.
6. White A.P., Arnold P.M., Norvell D.C., Ecker E., Fehlings M.G. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence // *Spine.* 2011 Oct 1. Vol. 36 (21 Suppl). P. 131-143.
7. Brattwall M., Turan I., Jakobsson J. Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004-2008 - a retrospective patient record review // *J Pain Res.* 2010. Vol. 3. P. 131-135.
8. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология.* 2012. № 51 (2). С. 100-105.
9. Weiss P., Mouallem M., Bruck R., Hassin D., Tanay A., Brickman C.M. et al. Nimesulide-induced hepatitis and acute liver failure // *Isr Med Assoc J.* 1999 Oct. Vol. 1 (2). P. 89-91.
10. Whelton A., Hamilton C.W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function // *J Clin Pharmacol.* 1991 Jul. Vol. 31 (7). P. 588-598.
11. Aronoff G.R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induced renal syndromes // *J Ky Med Assoc.* 1992 Jul. Vol. 90 (7). P. 336-339.
12. Ejaz P., Bhojani K., Joshi V.R. NSAIDs and kidney // *The Journal of the Association of Physicians of India.* 2004 Aug. Vol. 52. P. 632-640.
13. Adam O., Vetter-Kerkhoff C., Schlondorff D. [Renal side-effects of non-steroidal antirheumatic drugs] // *Med Klin (Munich).* 1994 Jun 15. Vol. 89 (6). P. 305-311.
14. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. [Nimesulide: 25 years later] // *Minerva Med.* 2010 Aug. Vol. 101 (4). P. 285-293.
15. Rainsford K.D. Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Current medical research and opinion.* 2006 Jun. Vol. 22 (6). P. 1161-1170.
16. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology.* 2006 Aug. Vol. 14 (3-4). P. 120-137.
17. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против» // *Современная ревматология.* 2008. № 1. С. 70-77.
18. Ward A., Brogden R.N. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states // *Drugs.* 1988 Dec. Vol. 36 (6). P. 732-753.
19. Aho M., Kokki H., Nikanne E. Nimesulide versus Ibuprofen for Postoperative Tonsillectomy Pain: A Double-Blind, Randomised, Active Comparator-Controlled Clinical Trial // *Clin Drug Investig.* 2003. Vol. 23 (10). P. 651-660.
20. Dallegri F., Ottonello L. Are there any Differences among Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? Focus on Nimesulide // *Clin Drug Investig.* 2007 Dec. Vol. 27. Suppl 1. P. 15-22.
21. Loh J.S., Ong C.W. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar [Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 39 (2010) 580-584] // *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jan. Vol. 40 (1). P. 125.
22. Van Steenberghe W., Peeters P., De Bondt J., Staessen D., Buscher H., Laporta T. et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases // *J Hepatol.* 1998 Jul. Vol. 29 (1). P. 135-141.
23. Page M., Christin F., Hayi-Slayman D., Baillon J.J., Ber C.E., Delafosse B. et al. [Acute liver failure due to a treatment by nimesulide: another case and review] // *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008 Sep. Vol. 27 (9). P. 742-746.
24. Rodrigo L., de Francisco R., Perez-Pariente J.M., Cadahia V., Tojo R., Rodriguez M. et al. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation // *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2002 Nov. Vol. 37 (11). P. 1341-1343.

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

Фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина в терапии пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний: достижения и перспективы

к.м.н. А.В. Добровольский

Научный центр «ЭФИС», Москва

Артериальная гипертензия (АГ) и нарушения липидного обмена являются ведущими факторами сердечно-сосудистого риска, каждый из которых способствует развитию и прогрессированию заболеваний, связанных с атеросклерозом. У многих пациентов эти факторы риска (ФР) присутствуют совместно [1]. Так, по данным 3-го национального регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), около 15% населения США страдают АГ и нарушениями липидного обмена [2]. В России распространенность сосуществования указанных ФР также весьма высока. Согласно опубликованным данным, АГ выявляется у 41,5% пациентов, страдающих дислипидемией [3].

Своевременная нормализация артериального давления (АД) и содержания атерогенных липидов в плазме крови помогает предотвратить прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время существуют препараты, позволяющие эффективно контролировать АГ и нарушения липидного обмена. Однако в повседневной клинической практике лишь у небольшого числа (по некоторым оценкам – менее чем у 10% [2]) пациентов удается достичь целевых значений АД и целевого уровня холестерина в плазме крови в соответствии с национальными рекомендациями [4, 5]. Одной из причин этого является низкая приверженность (комплаентность) пациентов к лечению. Установлено, что примерно 50% пациентов самостоятельно прекращают прием препаратов, рекомендованных лечащим врачом [6].

Основными причинами низкой приверженности к лечению являются высокая стоимость лекарственных препаратов, нежелательные явления, а также сложность режима приема и большое количество одновременно назначаемых лекарств. При этом уменьшение количества препаратов способствует улучшению комплаентности больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [7]. В связи с этим усилия фармакологов направляются на создание фиксированных комбинаций активных веществ, влияющих на разные ФР.

Одним из примеров такого сочетания являются таблетированные препараты, содержащие **фиксированные комбинации амлодипина и аторвастатина**. Эффективность каждого из этих препаратов по отдельности была подтверждена результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований [8–15], а фармакологические свойства амлодипина и аторвастатина хорошо известны практикующим врачам. В последние годы предметом активного исследования стала комбинированная терапия указанными препаратами. Целью настоящей публикации является обзор результатов рандомизированных клинических исследова-

ний, в которых было изучено совместное применение амлодипина и аторвастатина.

Эффективность комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином в отношении АД и содержания холестерина в плазме крови была продемонстрирована в нескольких небольших неконтролируемых исследованиях [16–18]. Установлено также, что сочетанное применение амлодипина и аторвастатина увеличивает эластичность стенок артерий среднего калибра [17,19], улучшает функцию эндотелия [20], уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка [21], а также снижает активность маркеров воспаления в плазме крови [21, 22] и атеросклеротических бляшках [23] в большей степени, чем применение каждого из этих препаратов.

Гипотензивный и гиполипидемический эффекты амлодипина и аторвастатина были подтверждены результатами 2 обширных многоцентровых клинических исследований. В рандомизированном контролируемом исследовании **RESPOND** с использованием факториального дизайна 3x5 была изучена эффективность различных комбинаций амлодипина (плацебо, 5 и 10 мг) и аторвастатина (плацебо, 10, 20, 40 и 80 мг) у 1660 пациентов с АГ и повышенным уровнем холестерина. Через 8 нед. лечения у пациентов, получавших комбинированное лечение, отмечено достоверное снижение АД, холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и степени риска сердечно-сосудистой смертности по Фремингемской шкале (Framingham risk score).

Каждый из компонентов в изученном диапазоне дозировок не оказывал влияния на фармакологическое действие другого активного вещества. В ходе исследования не были выявлены нежелательные взаимодействия между амлодипином и аторвастатином, отмечена хорошая переносимость комбинированного лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в группах комбинированной терапии, были периферические отеки (9,4% против 2,7% в группе плацебо), головная боль и головокружение; выраженность этих явлений расценивалась как незначительная или умеренная. Частота появления миалгий в группе комбинированного лечения составила 1,0% и не отличалась от таковой в группах амлодипина (1,4%), аторвастатина (1,1%) и плацебо (1,8%) [24].

В многоцентровом рандомизированном исследовании **AVALON** (Atorvastatin and Amlodipine in Patients with Elevated Lipids and Hypertension) изучалась эффективность амлодипина, аторвастатина и их комбинации (в виде отдельных препаратов) у пациентов с повышенным уровнем АД и гиперхолестеринемией. Исследование состояло из 2 последовательных фаз.

В 1-й фазе (двойное слепое исследование с двойной плацебо-имитацией) пациенты случайным образом распределялись в 4 исследуемые группы: 1-я – амлодипин 5 мг/сут. + плацебо аторвастатина; 2-я – аторвастатин 10 мг/сут. + плацебо амлодипина; 3-я – амлодипин 5 мг/сут. + аторвастатин 10 мг/сут. и 4-я – плацебо. Длительность 1-й фазы составляла 8 нед.

Во 2-й фазе (одиночное слепое исследование) все пациенты получали терапию амлодипином 5 мг/сут. и аторвастатином 10 мг/сут. в течение 12 нед. Также допускалось увеличение дозы одного или обоих препаратов для усиления гипотензивного и/или гиполипидемического эффекта.

В 1-ю фазу исследования были включены 847 пациентов. На момент завершения 1-й фазы исследования (неделя 8) в группе комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином целевые значения АД и целевой уровень холестерина ЛПНП были достигнуты у 45% участников, а в группах амлодипина, аторвастатина и плацебо – соответственно в 8,3; 28,6 и 3,5% наблюдений ($p < 0,001$ для всех попарных сравнений).

В конце 2-й фазы исследования (неделя 28) на фоне комбинированной терапии амлодипином (средняя доза 7,6 мг/сут.) и аторвастатином (средняя доза 28,4 мг/сут.) снижение АД и холестерина ЛПНП до целевых значений отмечалось в 67,1% случаев. 10-летний риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) по Фремингемской шкале снизился с 15,1% (исходно) до 6,9% (неделя 28).

Исследование показало, что амлодипин не влияет на гиполипидемическое действие аторвастатина, а аторвастатин, в свою очередь, не изменяет гипотензивный эффект амлодипина. Переносимость комбинированной терапии была оценена как удовлетворительная. Частота прекращения лечения по любой причине при совместном приеме амлодипина и аторвастатина составила 7,7%, а в группах амлодипина 5 мг/сут., аторвастатина 10 мг/сут. и плацебо – соответственно 7,0; 7,5 и 9,6%. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе комбинированной терапии были периферические отеки (5,3% против 2,1% в группе плацебо), миалгии (4,8% против 2,1% в группе плацебо) и синусит (2,9% против 0,8% в группе плацебо) [25].

Учитывая положительный опыт совместного применения, были созданы фиксированные комбинации, содержащие разные дозы амлодипина и аторвастатина. Первые препараты такого рода были коммерциализированы в 2004 г. в США и в 2005 г. в других странах мира. В клинических исследованиях I и II фаз была доказана биоэквивалентность фиксированных комбинаций амлодипина безилата и аторвастатина кальция (5/10 мг и 10/80 мг) и таблетированных препаратов амлодипина и аторвастатина в аналогичных дозах [26–28]. Клиническая эффективность фиксированных комбинаций получила подтверждение в ряде клинических исследований, результаты которых будут рассмотрены ниже.

Целью открытого многоцентрового исследования **GEMINI** была оценка эффективности разных фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина. Продолжительность терапии в рамках исследования составила 14 нед. Для индивидуального подбора оптималь-

ной дозы применялись 8 комбинаций активных веществ (5 мг/10 мг, 5 мг/20 мг, 5 мг/40 мг, 5 мг/80 мг, 10 мг/10 мг, 10 мг/20 мг, 10 мг/40 мг и 10 мг/80 мг амлодипина/аторвастатина). В исследование были включены 1220 пациентов с неконтролируемой умеренной АГ (средний уровень АД 146,6/87,9 мм рт. ст.); у 51,9% также отмечалось повышенное содержание холестерина ЛПНП в плазме крови (в среднем – 152,9 мг/дл). На момент завершения исследования целевой уровень АД и холестерина ЛПНП был достигнут у 57,7% пациентов. Средняя достигнутая доза амлодипина и аторвастатина составила соответственно 7,1 мг и 2,2 мг. 4,8% пациентов прекратили терапию в связи с нежелательными явлениями.

Таким образом, фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина эффективно снижала АД и содержание холестерина ЛПНП в плазме крови [29]. Аналогичное по дизайну исследование **GEMINI – AALA** было проведено в 27 странах Ближнего Востока, Азиатско-Тихоокеанского региона, Африки и Латинской Америки. В исследовании приняли участие 1649 пациентов. Через 14 нед. терапии у 61,3% пациентов был достигнут желаемый уровень АД, у 87,1% – снижение содержания холестерина, у 55,2% – снижение обоих показателей до целевого уровня. Переносимость терапии была удовлетворительной; из-за появления нежелательных явлений прекратили участие в исследовании лишь 3,6% пациентов [30].

В рамках программы **JEWEL** были проведены идентичные по дизайну открытые неконтролируемые 16-недельные клинические исследования в 122 центрах на территории Великобритании и Канады (исследование **JEWEL 1**) и в 113 центрах в 11 европейских странах (исследование **JEWEL 2**). Целью обоих исследований было достижение целевого уровня АД и холестерина ЛПНП в соответствии с локальными национальными рекомендациями у пациентов с неконтролируемой АГ и повышенным или нормальным уровнем холестерина на момент включения. Для достижения этой цели применялись 8 разных фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина (от 5 мг/10 мг до 10 мг/80 мг амлодипина/аторвастатина). Всего в обоих исследованиях приняли участие 2245 пациентов (1138 пациентов в исследовании **JEWEL 1** и 1107 пациентов – в исследовании **JEWEL 2**). Целевые показатели АД и холестерина ЛПНП в исследованиях **JEWEL 1** и **JEWEL 2** были достигнуты соответственно у 62,9 и 50,6% пациентов. Снижение АД составило соответственно 20,4/10,7 и 21,8/12,6 мм рт. ст., содержание холестерина ЛПНП в плазме крови снизилось на 0,90 ммоль/л (34,8 мг/дл) и 1,09 ммоль/л (42,2 мг/дл). Наиболее частыми нежелательными явлениями были периферические отеки (11,0% наблюдений), припухлость суставов (2,9%) и головные боли (2,9%) [31].

Открытое неконтролируемое многоцентровое исследование **CAPABLE** было посвящено изучению эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина 5 мг и аторвастатина 10 мг у афроамериканцев с АГ, повышенным уровнем холестерина ЛПНП и разным уровнем сердечно-сосудистого риска (отсутствие ФР, 1 или несколько ФР или верифицированная ИБС). В исследование были включены 499 пациентов, длительность терапии составила 20 нед. К концу периода лечения целевые значения АД и холестерина ЛПНП

были достигнуты у 48,3% пациентов. Переносимость терапии была удовлетворительной [32].

В наиболее продолжительном проспективном многонациональном открытом исследовании с кластерной рандомизацией **CRUCIAL** [33] изучалась эффективность направленной на одновременную коррекцию нескольких ФР так называемой стратегии проактивного вмешательства, основанной на применении фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина (5 мг/10 мг и 10 мг/10 мг) в дополнение к иной антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В качестве контроля служило стандартное лечение (пациенты в этой группе продолжали ранее назначенное лечение).

В исследование включались пациенты в возрасте 35–79 лет с АГ (леченной или нелеченной), 3 и более дополнительными ФР (но без ИБС) и повышенным общим холестерином ($\leq 6,5$ ммоль/л на момент включения в исследование). Первичной конечной точкой исследования считался 10-летний риск развития ИБС, рассчитанный при помощи фремингемской модели [34]. Вторичными конечными точками считались достижение целевых значений АД и общего холестерина, а также другие оценки сердечно-сосудистого риска (Европейская шкала 10-летнего риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний SCORE [35], Фремингемская шкала 10-летнего риска смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых заболеваний [36] и Фремингемская шкала 10-летнего риска развития ишемического инсульта [37]).

Исследование проведено в 19 странах, расположенных в 4 географических регионах (Азия, Ближний Восток, Европа и Латинская Америка); в числе прочих в нем приняли участие более 20 исследовательских центров на территории Российской Федерации. Всего в исследование были включены 1649 пациентов. Его продолжительность составила 52 нед.

Исследуемые группы были сравнимы по большинству релевантных социально-демографических и клинических показателей (за исключением в среднем несколько более высокого АД в группе стандартной терапии). К моменту окончания исследования абсолютный риск развития ИБС по Фремингемской шкале в группе стратегии проактивного вмешательства составил 12,5%, а в группе стандартной терапии – 16,3% ($p < 0,001$), что соответствует снижению относительного риска на 33,0 и 4,0% соответственно. В группе проактивного вмешательства снижение систолического и диастолического АД составило –19,8 / –10,5 мм рт. ст., а в группе стандартной терапии – лишь –10,0 / –5,3 мм рт. ст. Содержание холестерина ЛПНП в конце исследования по сравнению с исходным уровнем в группе проактивного вмешательства снизилось на 25,6%, а в группе стандартной терапии увеличилось на 2,7% [38].

Эффект фиксированной комбинации был также изучен в 2 контролируемых исследованиях. Так, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **CUSP** имело целью сравнить эффективность фиксированной комбинации 5 мг/20 мг амлодипина безилата / аторвастатина кальция и плацебо у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, выполняющих рекомендации по изменению образа жизни. Исследова-

ние продолжалось 8 нед.; после 4 нед. лечения допускалось назначение дополнительных гипотензивных или гиполипидемических препаратов в случае неудовлетворительного эффекта терапии. Анализ результатов исследования показал, что через 4 нед. терапии целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) и холестерина ЛПНП (< 100 мг/дл) в группах активной терапии и плацебо был достигнут соответственно у 47,6 и 1,7% пациентов ($p < 0,001$) [39].

В рандомизированном двойном слепом с двойной плацебо-имитацией клиническом исследовании **TOGETHER** сравнивалась эффективность фиксированных комбинаций амлодипина / аторвастатина (5 мг/10 мг и 5 мг/20 мг) и монотерапии амлодипином (5 и 10 мг) у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, выполняющих рекомендации по изменению образа жизни. Длительность исследования составила 6 нед. Первичной конечной точкой считалась разница количества пациентов, у которых был достигнут целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) и холестерина ЛПНП (< 100 мг/дл). К моменту завершения исследования целевые уровни исследуемых показателей в группах комбинированной терапии и монотерапии амлодипином были достигнуты в 67,8 и 9,6% случаев (отношение рисков 19,0; 95% доверительный интервал 9,1–39,6; $p < 0,001$) [40].

Известно, что приверженность к гипотензивной и гиполипидемической терапии вне рамок клинических исследований (т.е. в рутинной практике) невысока и составляет примерно 30-40% через 12 мес. лечения [1]. Применение фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина ассоциируется с лучшей приверженностью к лечению [41, 42].

По данным ретроспективного когортного исследования Patel V.V. и соавт., вероятность хорошей комплаентности для фиксированной комбинации почти вдвое выше по сравнению с приверженностью к приему амлодипина и аторвастатина в виде монокомпонентных таблетированных препаратов (отношение шансов 1,95; 95% доверительный интервал 1,80–2,13; $p < 0,0001$) [43]. Наконец, по данным некоторых исследований применение фиксированных комбинаций экономически более эффективно, чем одновременное использование соответствующих монокомпонентных таблетированных препаратов [44, 45].

Результаты продолжительных контролируемых проспективных исследований (помимо 12-месячного исследования **CRUCIAL**), посвященных оценке долгосрочной эффективности применения фиксированных комбинаций гипотензивных и гиполипидемических препаратов, до настоящего времени не опубликованы. Однако результаты опубликованных исследований позволяют заключить, что фиксированные комбинации амлодипина и аторвастатина являются эффективным средством снижения повышенного сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. Появление в России качественных и недорогих комбинированных препаратов (например, **Дуплекор**, фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер») позволит сделать эффективную терапию доступной для более широкого круга пациентов.

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

Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: место ингибиторов АПФ

Профессор В.В. Косарев, профессор С.А. Бабанов

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

История изучения клинико-патогенетических особенностей артериальной гипертензии (АГ), ее факторов риска, особенностей диагностики лечения и профилактики насчитывает уже более 150 лет. Февр в 1856 г. впервые измерил артериальное давление (АД) у больного во время ампутации бедра. Оно оказалось равным 120 торр (символ «торр» был принят в честь Торричелли для обозначения давления в 1 мм рт. ст./см²). Созданию неинвазивного метода измерения АД способствовали два открытия: описание сфигмоманометра Рива-Роччи в 1896–1897 гг. и открытие тонов Короткова в 1905 г.

Н.С. Коротков впервые сообщил об открытом им звуковом (аускультативном) методе измерения АД у человека 8 ноября 1905 г. в Санкт-Петербурге на научной конференции врачей Императорской Военно-медицинской академии в докладе со скромным названием «К вопросу о методах исследования кровяного давления». Тезисы этого доклада опубликованы в журнале «Известия Императорской Военно-медицинской академии» (1905, т. XI, № 4, с. 365). Также описание метода было представлено Н.С. Коротковым в диссертации на степень доктора медицины «Опыт определения силы артериальных коллатералей», защищенной им в 1910 г.

Н.С. Коротков установил, что если наложить на плечо манжету Рива-Роччи и быстро поднять в ней давление до исчезновения пульса на лучевой артерии, то никакие звуки в дистальном отрезке плечевой артерии не выслушиваются. Но если постепенно снижать давление в манжете, в том же месте сначала выслушиваются тоны, потом шумы, затем громкие тоны, интенсивность которых постепенно уменьшается, и, наконец, все звуки в плечевой артерии полностью исчезают.

Теоретическое обоснование аускультативных феноменов, описанных Н.С. Коротковым, было дано в работах проф. М.В. Яновского, заведовавшего в то время кафедрой диагностики и общей терапии Императорской Военно-медицинской академии. Термин «гипертоническая болезнь», используемый в нашей стране, предложен выдающимся российским терапевтом и кардиологом Г.Ф. Лангом в 1948 г. и обоснован в монографии «Гипертоническая болезнь», удостоенной Сталинской премии.

В настоящее время невозможно переоценить медико-социальную значимость АГ. Поражая около 40% взрослого населения нашей страны, она является важнейшим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся ведущей причиной смертности в Российской Федерации [1].

Данные Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study), проведенного во Фрамингеме вблизи

Бостона (США), показали прямую зависимость между АГ и риском развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) [2]. Эффективная антигипертензивная терапия уменьшает риск развития перечисленных заболеваний. Данные метаанализа многочисленных исследований показывают, что снижение систолического АД (САД) на 12–13 мм рт. ст. приводит к достоверному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 21–37% [2].

Важнейшее значение в терапии АГ, позволяющей продлить жизнь и сохранить здоровье больного, имеют не только медикаментозное снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска. Необходимы:

- отказ от курения;
- нормализация массы тела (ИМТ <25 кг/м²);
- снижение потребления алкогольных напитков (<30 г/сут. алкоголя для мужчин и 20 г/сут. – для женщин);
- увеличение физической нагрузки – регулярная аэробная (динамическая) физическая нагрузка по 30–40 мин. не менее 4 раз в неделю;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут.;
- изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе калия, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров;
- лечение хронических заболеваний, служащих причиной вторичной АГ;
- исключение воздействия профессиональных вредностей (вибрация, шум, ультразвук, ртуть, свинец) [1].

Общепризнано, что выбор медикаментозного препарата для начальной терапии АГ должен носить индивидуализированный характер с учетом наличия факторов риска, патогенетических особенностей, сопутствующих заболеваний, поражения органов-мишеней (табл. 1).

В настоящее время большое значение в патогенезе АГ принадлежит активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Доказано, что ренин взаимодействует с α_2 -глобулином (ангиотензиногеном) с образованием слабоактивного декапептида ангиотензина I. Последний под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в октапептид ангиотензин II, который оказывает выраженное сосудосуживающее действие, а также стимулирует секрецию

альдостерона и способствует задержке натрия в организме, увеличению объема циркулирующей крови и калийурезу. Кроме того, АПФ усиливает разрушение брадикинина (вазодилатирующее вещество), участвует в биохимических превращениях нейропептидов (мет-энкефалина, нейротензина). В норме активации прессорных систем (РААС и симпатoadреналовой), вызывающих вазоконстрикцию, противостоит действие депрессорной системы (калликреин-кининовой, центральное звено – брадикинин), вызывающей вазодилатацию. АПФ участвует в работе обеих систем: и вазодилатирующей, и вазоконстрикторной. При различных заболеваниях, в т.ч. АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), нормальная регуляция нарушается, и преобладают эффекты прессорных систем.

В настоящее время для эффективного противодействия негативным влияниям РААС используются 3 группы препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (сартаны) и антагонисты альдостерона. В то же время наиболее перспективным в терапии АГ, основанной на подавлении негативного воздействия РААС, является применение **ингибиторов АПФ** (иАПФ).

Начало изучению ингибиторов АПФ было положено в 1960 г., когда установили наличие пептидов в яде бразильской змеи *Bothrops jararaca*, укус которой приводил к резкому падению уровня АД. Эти пептиды потенцировали гипотензивный эффект брадикинина, подавляя фермент, отвечающий за его разрушение (кининаза II). Данное вещество было названо «брадикининпотенцирующий фактор». Позднее Yang и соавт. показали, что это вещество идентично АПФ. В результате данных исследований был создан первый иАПФ тепротид. В 1977 г. был синтезирован первый пероральный иАПФ каптоприл. В 1980 г. Patchett и соавт. был разработан новый класс иАПФ – карбоксильный дипептид эналаприл. Далее были синтезированы другие ингибиторы АПФ, имеющие свои особенности.

Ингибиторы АПФ препятствуют вазоконстрикторному эффекту ангиотензина II. Они вызывают повышение содержания в плазме крови ренина и снижение концентрации ангиотензина II, а также препятствуют разрушению брадикинина, уменьшают выделение альдостерона. В результате ослабляется вазопрессорное, антидиуретическое и антинатрийуретическое действие ангиотензина II, усиливается сосудорасширяющее и нат-

Таблица 1. Показания и противопоказания для назначения антигипертензивных препаратов основных классов

Класс (типичные представители)	Показания к применению	Противопоказания	
		Определенные	Возможные
Тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид, индапамид)	Застойная СН, изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых пациентов	Подагра	Беременность
Петлевые диуретики (фуросемид)	Почечная недостаточность, застойная СН	–	–
Блокаторы альдостероновых рецепторов (спиронолактон)	Застойная СН, перенесенный инфаркт миокарда	Почечная недостаточность, гиперкалиемия	–
β-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол, карведилол, небиволол)	Стенокардия, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, застойная СН, тахикардии	Бронхиальная астма, ХОБЛ, хронический пылевой бронхит, хронический бронхит токсико-химической этиологии, атриовентрикулярная блокада II–III степени	Атеросклероз периферических артерий, нарушение толерантности к глюкозе, спортсмены, молодые мужчины, ведущие активную половую жизнь
Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин, фелодипин)	Изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых больных, стенокардия, атеросклероз периферических и сонных артерий, совместное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами	–	Тахикардии, застойная СН
Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия	Атриовентрикулярная блокада II–III степени; застойная СН	–
Ингибиторы АПФ (лизиноприл, периндоприл, эналаприл, рамиприл)	Застойная СН, дисфункция левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда, недиабетическая нефропатия, нефропатия при сахарном диабете (СД) 1-го типа, протеинурия	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	–
Блокаторы AT ₁ -ангиотензиновых рецепторов (валсартан, лозартан, телмисартан)	Диабетическая нефропатия при СД 2-го типа, микроальбуминурия (МАУ), протеинурия, гипертрофия ЛЖ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	–
α-адреноблокаторы (доксазозин, празозин)	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гиперлипидемия	Ортостатическая гипотония	Застойная СН

риуретическое действие брадикинина. Имеются данные о том, что ингибиторы АПФ активируют простагландины сосудистой стенки и самостоятельно оказывают вазодилатирующее воздействие. Препараты этой группы вызывают уменьшение тонуса сосудов, главным образом артериол, вследствие чего снижаются АД, общее периферическое сопротивление сосудов и, соответственно, постнагрузка. Уменьшение содержания альдостерона приводит к уменьшению концентрации натрия и задержке калия (особенно при применении препаратов в больших дозах). В отличие от многих других вазодилаторов ингибиторы АПФ, как правило, не вызывают рефлекторную тахикардию. Одновременно происходит увеличение концентрации брадикинина (активный вазодилатор). В результате сложного механизма сосудорасширяющего действия ингибиторы АПФ расширяют и венозные сосуды, в связи с чем уменьшаются возврат крови к сердцу (преднагрузка) и давление в малом круге кровообращения. На фоне применения ингибиторов АПФ у пациентов с АГ и нормальной функцией почек практически не изменяются или иногда увеличиваются почечный кровоток и клубочковая фильтрация [1].

Позитивное влияние ингибиторов АПФ на прогноз у пациентов высокого кардиоваскулярного риска способствовало их широкому применению для первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных событий. Ингибиторы АПФ в настоящее время являются обязательным компонентом в лечении АГ, СН, диабетической и недиабетической нефропатии [3].

Применение ингибиторов АПФ в клинической практике приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, анализ исследований HOPE, EUROPA, PEACE, проведенных с участием 29 805 пациентов с наличием атеросклероза коронарных сосудов без признаков дисфункции ЛЖ, показал, что назначение ингибитора АПФ (рамиприла, периндоприла, трандолаприла) приводит к достоверному снижению общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, числа нефатальных инфарктов миокарда, мозговых инсультов, СН и процедур реваскуляризации (аортокоронарного шунтирования) [4].

Представляется перспективным использование в терапии АГ современного ингибитора АПФ **рамиприла** (отечественный препарат **Дилапрел®**), который обладает доказанным антигипертензивным действием, эффективностью при АГ, ассоциированной с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, хорошим профилем безопасности, оптимальным соотношением «стоимость – эффективность». Следует отметить, что клиническая эффективность рамиприла (Дилапрела®) существенно отличается от эффективности всех известных ингибиторов АПФ, что позволяет предполагать дополнительные (плейотропные) эффекты этой молекулы [2, 3].

Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика. Рамиприл является липофильным пролекарством, предназначенным для приема внутрь. После всасывания в результате деэстерификации в печени рамиприл быстро превращается в активную форму – рамиприлат.

Биодоступность рамиприла составляет 54–65% и, по-видимому, не зависит от совместного приема с пищей. Максимальной концентрации в крови рамиприл

достигает через 0,3–1 ч после приема внутрь, рамиприлат – через 1,5–3 ч. Антигипертензивное действие рамиприла проявляется в течение 1–2 ч после приема внутрь и достигает максимума через 4–8 ч. Основным путем выведения рамиприла (и рамиприлата) – экскреция почками (60–70%). Остальная часть препарата выводится через печень с желчью. Рамиприлат выводится из крови в несколько этапов. Его начальный период полувыведения составляет 1,1–1,4 ч, эффективный – 13–17 ч и терминальный – 85–190 ч.

Плазменные концентрации рамиприла (и рамиприлата) с возрастом повышаются. Это связано с работой почек – замедлением его выведения из организма. Концентрации препарата также значительно повышаются при выраженной хронической почечной недостаточности (ХПН). Поэтому требуется определенная осторожность при назначении рамиприла пожилым людям и больным с ХПН (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.) В этих случаях терапию рамиприлом следует начинать с назначения препарата в дозе 1,25 или 2,5 мг/сут. в 1 прием. В дальнейшем дозу препарата увеличивают с интервалом в 1 или 2 нед. до максимальной (10 мг/сут). Обычно эффективная доза рамиприла составляет от 2,5 до 10 мг/сут. за 1 прием. У некоторых больных длительность антигипертензивного действия рамиприла может не достигать 24 ч; в таких случаях препарат в дозе 5–10 мг/сут. назначают в 2 приема или комбинируют с диуретиком. Двукратный прием рамиприла рекомендуется также у больных с ХСН, чтобы уменьшить риск развития симптомной гипотонии [3, 4, 6–9].

Антигипертензивное действие. Рамиприл оказывает выраженное антигипертензивное действие, снижая АД в среднем на 5–44/5–30 мм рт. ст. в зависимости от дозы препарата и тяжести заболевания. В большинстве случаев антигипертензивное действие рамиприла продолжается до 24 ч. В качестве монотерапии в дозе от 2,5 до 10 мг/сут. он может использоваться для мягкой и умеренной АГ (АД <160/100 мм рт. ст.). Целевые уровни АД при мягкой и умеренной АГ при лечении рамиприлом можно достигнуть в 50–70% случаев. При тяжелой АГ требуются более высокие дозы препарата (до 20 мг/сут.), которые обычно назначают в 2 приема. Выраженность антигипертензивного эффекта рамиприла не ослабевает с возрастом и приблизительно одинакова у мужчин и женщин [7–9]. Кроме того, важным достоинством рамиприла является его способность при приеме 1 р./сут. эффективно снижать АД на протяжении 24 ч и предотвращать его подъем в ранние утренние часы, не нарушая при этом естественного циркадного ритма колебаний АД [10].

В исследовании **CARE** [11], проводившемся в условиях реальной клинической практики у больных с АГ I–II степени, оценивалась монотерапия рамиприлом в дозе от 2,5 до 10 мг/сут. После 8 нед. лечения было отмечено достоверное снижение САД и диастолического артериального давления (ДАД) в среднем на 13%. Частота ответа на лечение составила в группе систоло-диастолической АГ более 85%, а в группе с изолированной систоло-диастолической АГ – более 70%.

Исследование **PHARAO** [12], в которое были включены пациенты с предгипертензией (высоким нормальным АД), доказало, что назначение рамиприла лицам с высо-

ким нормальным АД приводит к достоверному снижению риска развития АГ. Из 1008 пациентов в возрасте от 50 до 85 лет, включенных в исследование, 505 человек получали терапию рамиприлом в дозе 5 мг 1 р./сут. утром в течение 3 лет, а 503 пациента данный препарат не принимали. В группе рамиприла АГ развилась у 155 (30,7%) участников исследования, а в контрольной группе – у 216 (42,9%).

В открытом многоцентровом исследовании **ХАРИЗМА** (хартил и его комбинация с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела), проведенном при участии Российского кардиологического научно-практического центра Минздравоохранения РФ, в параллельных группах изучался антигипертензивный эффект рамиприла у 68 пациентов старше 18 лет с АГ I–II степени и избыточной массой тела [13]. Особенностью исследования было то, что препарат в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) назначался в разное время суток: пациентам 1-й группы – в утренние часы (с 8:00 до 10:00), 2-й – в вечерние часы (с 21:00 до 23:00). В течение 16 нед. лечения рамиприлом было отмечено постепенное клиническое и статистически значимое снижение САД и ДАД при офисном измерении АД и по данным суточного мониторирования. В 1-й группе пациентов при ручном измерении за 16 нед. АД снизилось на 25/14 мм рт. ст., во 2-й группе – на 29/14 мм рт. ст., причем динамика АД не зависела от времени приема препарата. Различия между группами утреннего и вечернего приема рамиприла были недостоверными ($p > 0,05$). В результате терапии целевых значений САД достигли 56 (92%) пациентов, ДАД – 68 (100%). Рамиприл оказывал благоприятное влияние на уровень микроальбуминурии (МАУ) – за 16 нед. лечения он снизился у всех пациентов в целом на 30–35%. Лечение рамиприлом характеризовалось хорошей переносимостью, нежелательные явления возникли у 5 (7%) пациентов: у 3 (4%) – сухой кашель (определенная связь), у 2 (3%) на фоне лечения – частые гипертонические кризы (сомнительная связь).

В многоцентровом открытом исследовании **ХАРИЗМА-2** изучались эффективность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии, включающей различные дозы ингибитора АПФ рамиприла и ГХТ у больных АГ I–II степени [14]. При проведении исследования 70 пациентов (50% мужчин и 50% женщин в возрасте $48,1 \pm 13,5$ года) были рандомизированы в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали лечение рамиприлом 5 мг и ГХТ 25 мг; 2-й – рамиприлом 10 мг и ГХТ 12,5 мг. Препараты назначали однократно в утренние часы. Через 4 нед. (2-й визит) и через 12 нед. (3-й визит) определяли уровень клинического АД. Спустя 12 нед. лечения пациенты, не достигшие целевого АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), были выделены в отдельную группу, в которой в дальнейшем проводилось лечение рамиприлом 10 мг и ГХТ 25 мг. Общая длительность наблюдения составила 20 нед.

Полученные результаты свидетельствовали о сопоставимой по скорости нарастания и степени выраженности антигипертензивной эффективности лечения в 1-й группе (рамиприл 5 мг и ГХТ 25 мг) и во 2-й (рамиприл 10 мг и ГХТ 12,5 мг). Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) был достигнут через 20 нед. лечения у всех больных 1-й и 2-й групп и у 86% больных 3-й. Целевой уровень АД в це-

лом был достигнут у 92% больных. Оценка нефропротективного эффекта по изменению экскреции МАУ с мочой показала большую эффективность применения рамиприла 10 мг в сочетании с ГХТ 12,5 мг и 25 мг по сравнению с меньшей дозой рамиприла 5 мг с ГХТ 25 мг ($p < 0,01$). Нормализация величины МАУ наблюдалась у 41% больных с исходным ее повышением. Все 3 комбинации препаратов характеризовались хорошей и отличной переносимостью.

Наряду с антигипертензивным действием рамиприл вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных АГ [15]. В рандомизированном исследовании **RACE** (Ramipril Cardioprotective Evaluation) рамиприл (до 5 мг/сут.) и ателолол (до 100 мг/сут.) с одинаковой эффективностью влияли на снижение САД и ДАД у больных АГ. Следует отметить, что масса миокарда ЛЖ мало изменилась после 6 мес. лечения ателололом и значительно уменьшилась при лечении рамиприлом [16].

Способность рамиприла вызывать регрессию гипертрофии миокарда ЛЖ была продемонстрирована в исследовании **HYCAR** (Hypertrophie Cardiaque et Ramipril). Через 6 мес. масса миокарда ЛЖ достоверно увеличилась в группе плацебо по сравнению с рамиприлом, кардиопротективный эффект препарата проявлялся уже в дозе 1,25 мг, но более выраженное снижение отмечалось в группе с дозой рамиприла 5 мг/сут. [17]

ИБС, сердечная недостаточность, СД. Наиболее убедительные доказательства органопротективных эффектов рамиприла и его влияние на улучшение прогноза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском получены в рамках крупного многоцентрового рандомизированного исследования **HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в которое были включены 9297 больных в возрасте 55 лет и старше (26% – женщины) с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. У 80% больных была ИБС, в т. ч. у 52% – в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. У 47% больных была АГ, у 38% – СД. В анамнезе у 11% больных были указания на инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Предполагалось, что длительность наблюдения за больными составит от 4 до 6 лет.

Однако в марте 1999 г. исследование HOPE было досрочно приостановлено после того, как стало ясно, что в группе больных, принимавших рамиприл, частота сердечно-сосудистых осложнений значительно меньше, чем в контрольной [18]. Исходно средние уровни АД в сравниваемых группах были одинаковыми и составляли 139/79 мм рт. ст. В конце исследования АД у получавших рамиприл было в среднем на 3/1 мм рт. ст. ниже, чем у получавших плацебо. За время исследования смерть или развитие нефатального инфаркта миокарда, или инсульт были зафиксированы у 651 (14,0%) больного, получавшего рамиприл, по сравнению с 826 (17,8%) больными, получавшими плацебо.

Это указывает на то, что относительный риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, связанный с применением рамиприла, составляет 0,78 (95% доверительный интервал (ДИ) – от 0,70 до 0,86). Под влиянием рамиприла достоверно снизилась частота всех изучавшихся серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда и инсульт), а также общая смертность.

Дополнительной фазой исследования HOPE (его продолжением) явилось исследование HOPE-TOO (The Ongoing Outcomes, 2005). Период наблюдения в **HOPE-TOO** составил 2,6 года, в течение которых пациентам 2 групп рекомендовали принимать ингибитор АПФ, среди них доля рамиприла составила 90%. Дополнительное снижение частоты возникновения инфаркта миокарда, потребности в реваскуляризации миокарда и новых случаев СД 2-го типа в группе рамиприла наблюдалось, несмотря на сравнимую частоту приема ингибиторов АПФ в обеих группах. Частота развития инфаркта миокарда снизилась на 19%, новых случаев СД 2-го типа – на 31%, мозгового инсульта – на 21%, а сердечно-сосудистой смерти – на 14%.

Положительная оценка эффективности рамиприла с точки зрения его влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений была также доказана в исследовании **ONTARGET** (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End-point Trial), в котором сравнивалась эффективность лечения телмисартаном, рамиприлом или их комбинацией на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний [19].

В исследование включались больные с клиническими проявлениями поражения коронарных, периферических и церебральных артерий, СД, органическими поражениями. После рандомизации в рамках двойного слепого метода в течение 56 мес. 8576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг; 8542 больных – телмисартан в дозе 80 мг; 8502 больных – оба препарата в указанных дозах дополнительно к ранее проводимой терапии. В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация следующих событий: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью. В течение исследования события первичной конечной точки возникли у 1412 (16,5%) больных в группе рамиприла и у 1423 (16,7%) – в группе телмисартана без достоверных различий между группами.

В рандомизированном двойном слепом исследовании **SECURE** (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E), продолжавшемся 4,5 года, были изучены антиатеросклеротические эффекты рамиприла у 732 пациентов старше 55 лет с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (у 61,2% из них имели место ишемическая болезнь сердца, АГ и гиперхолестеринемия) [20]. После рандомизации больные принимали рамиприл в дозах 2,5 и 10 мг/сут. или плацебо. При ультразвуковой локализации сонных артерий осуществлялось измерение толщины слоя интима-медиа в 2 сегментах (в области общей сонной артерии и бифуркации). Было обнаружено, что при отсутствии достоверных различий в реакции АД на прием рамиприла в дозах 2,5 и 10 мг/сут. (обе дозировки препарата обеспечивали достоверное по сравнению с плацебо снижение АД) только максимальная доза рамиприла вызывала значимое по сравнению с плацебо замедление прогрессирования толщины комплекса интима-медиа сонной артерии.

Так, в группе плацебо прирост толщины интима-медиа сонной артерии составил 0,022 мм в год, а у пациентов с высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, принимавших рамиприл в дозах 2,5

ДИЛАПРЕЛ®

рамиприл

капсулы 2,5, 5 и 10 мг №14 и №28



- **Повышает толерантность к физической нагрузке**
- **Способствует обратному развитию гипертрофии миокарда при длительном применении**
- **Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда**
- **Усиливает коронарный и почечный кровоток**
- **Однократный приём в сутки вне зависимости от приёма пищи**

ДИЛАПРЕЛ® – современный отечественный препарат для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, диабетической и недиабетической нефропатии

телефон горячей линии
8-800-2000-305

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

199106, Россия
Санкт-Петербург
В. О., 24 линия, д. 27 А
тел.: +7 (812) 329 3040
vertex@vertex.spb.ru
www.vertex.spb.ru

На правах рекламы.

и 10 мг/сут., – 0,018 мм в год (н.д.) и 0,014 мм в год (на 37% меньше по сравнению с плацебо, $p=0,028$) соответственно. Антиатеросклеротическому эффекту рамиприла, наблюдаемому при приеме 10 мг препарата, соответствовали наименьшие значения первичной конечной точки, принятой в исследовании HOPE (инфаркт миокарда + инсульт + смерть от сердечно-сосудистых причин): 16,8% в группе плацебо против 13,9 и 12,7% в группах больных, принимавших рамиприл в дозах 2,5 и 10 мг/сут.

По данным исследований, проведенных в Оренбургской государственной медицинской академии М.О. Пугаевой и соавт. [21], при сравнении действия рамиприла и изосорбида мононитрата на гемодинамические показатели ЛЖ и ионовывделительную функцию почек у больных с СН доказано, что рамиприл сопоставимо с изосорбидом мононитратом улучшает клиническое состояние при монотерапии у больных с ХСН II ФК или добавлении к лечению дигоксинном и фуросемидом у пациентов с ХСН III ФК. Рамиприл положительно влияет на диастолическую функцию ЛЖ у больных с ХСН II и III ФК и способствует улучшению его сократимости при включении в базисную терапию у пациентов с ХСН III ФК. Рамиприл повышает диурез и натрийурез и оказывает благоприятное влияние на ионовывделительную функцию почек у больных с СН II и III ФК [21].

Рамиприл продемонстрировал высокую клиническую эффективность у больных с перенесенным острым инфарктом миокарда, осложненным развитием ХСН. Данный факт был доказан и в исследовании **AIRE** (Acute Infarction Ramipril Efficacy), в которое были включены 2006 больных, у которых в остром периоде инфаркта миокарда имелись клинические или рентгенологические признаки СН (влажные хрипы в нижних отделах обоих легких, рентгенологические признаки отека легких, III тон сердца на фоне тахикардии). Рамиприл (до 5 мг/сут.) или плацебо назначались на 3–10-й день острого инфаркта миокарда; фармакотерапию продолжали в среднем 15 мес. (до 48 мес.). За 30 сут. терапии смертность в группе больных, леченных рамиприлом, была в среднем на 30% ниже, чем в контрольной ($p=0,053$). За все время наблюдения среди получавших рамиприл наблюдались достоверное снижение смертности (в среднем на 27%) и недостоверное снижение риска развития тяжелой СН (на 29%). Риск внезапной сердечной смерти значительно снизился под влиянием рамиприла (в среднем на 30%; $p=0,011$) [22, 23].

С целью определения эффективности и безопасности рамиприла у коморбидных больных, перенесших инфаркт миокарда, А.Л. Верткиным и А.С. Скотниковым [24] была проведена оценка клинической эффективности рамиприла, субъектами которого явились 60 пациентов (34 мужчины и 26 женщин) в возрасте от 49 до 76 лет включительно (в среднем 62 ± 7 лет), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии. У всех больных в первые 24 ч с момента госпитализации, а также через 3 мес. лечения определяли уровни С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности. За время госпитализации всем больным однократно выполнялась Эхо-КГ с целью оценки фракции выброса, массы миокарда ЛЖ и размеров полостей сердца.

Все пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек в каждой. Пациентам 1-й группы в первые 24 ч с

момента развития ангинозного приступа назначался рамиприл внутрь в стартовой дозе 2,5 мг 2 р./сут. Если пациенты не переносили начальную дозу препарата (артериальная гипотензия), то доза уменьшалась до 1,25 мг 2 р./сут. Через 2 сут. доза вновь увеличивалась до 2,5 мг 2 р./сут., а спустя еще 2 сут. – до 5 мг 2 р./сут. Максимальная суточная доза не превышала 10 мг. Проводилась ежедневная оценка АД и частоты сердечных сокращений. После выписки из стационара предпочтительным был переход на однократный прием суточной дозы рамиприла, равной 5 или 10 мг в зависимости от переносимости лечения. Пациенты 2-й группы получали стандартную терапию основного заболевания, включающую в себя прием какого-либо другого ингибитора АПФ.

Терапия рамиприлом в течение 3 мес. привела к значительному (на 65%) уменьшению частоты возникновения стенокардии в раннем постинфарктном периоде. Так, у 6 пациентов исчезли загрудинные боли, единичные эпизоды стенокардии отмечались у 21 пациента, и лишь 3 больных грудная жаба продолжала беспокоить 3 раза в неделю. Суммарное количество приступов сжимающей боли в груди уменьшилось со 106 до 37 в неделю ($p<0,001$). В группе контроля стенокардия исчезла только у 2 человек, 1–2 приступа загрудинных болей в неделю сохранялись у 17 пациентов, а остальные 11 больных прибегали к незапланированному приему нитратов 3–4 раза в неделю. Безусловно, в этой группе стенокардия также стала возникать реже, но суммарное количество ангинозных болей уменьшилось всего на 35% (с 98 до 63%).

По мнению авторов, терапия сопутствующей АГ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, является неотъемлемой частью профилактики повторных ишемических событий и улучшает их прогноз. Фармакотерапия АГ с использованием рамиприла приводит к достоверному снижению как САД, так и ДАД. Средний уровень САД снизился на 13,2% и составил 137 мм рт. ст. Уровень ДАД достиг 89 мм рт. ст., снизившись на 9,7% ($p<0,001$). При этом целевого уровня АД (120–139/80–89 мм рт.ст.) достигли 18 (62%) больных. Уровень СРБ в группе рамиприла за 3 мес. терапии снизился на 87,6% ($p<0,001$) по сравнению с 36,4% в группе контроля. Необходимо также отметить, что интенсивность уменьшения концентрации СРБ в крови в группе рамиприла была намного выше, чем в группе контроля. Уже через 1 мес. терапии рамиприлом уровень основного биохимического маркера воспаления в миокарде снизился на 51,3% и на 8,3% – в группе контроля. Результаты исследования продемонстрировали, что рамиприл снижает уровень общего холестерина и его атерогенных фракций, уменьшая прогрессирование ИБС.

Нефропротективное действие. Рамиприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает благоприятное влияние на функцию почек, снижая внутриклубочковое гидравлическое давление и уменьшая экскрецию альбуминов с мочой. Несмотря на снижение системного АД, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не снижаются при лечении рамиприлом. При длительной монотерапии рамиприлом фракция фильтрации не изменяется, почечное сосудистое сопротивление уменьшается, а почечный плазматок и СКФ имеют

тенденцию к увеличению. Рамиприл уменьшает риск развития МАУ у больных СД и замедляет прогрессирующее снижение СКФ у больных с патологией почек диабетического и недиабетического генеза. Все эти данные указывают на то, что рамиприл обладает ренопротективными эффектами и потому его можно считать препаратом первого ряда для лечения больных СД и МАУ или без него, а также у больных с недиабетическими заболеваниями почек [1–3].

Так, в исследовании **DIABHYCAR** (The Non-Insulin-Dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria, Cardiovascular Events and Ramipril Study) оценивалась эффективность применения рамиприла в дозе 1,25 мг/сут. у больных СД с нормальной функцией почек, персистирующей МАУ или протеинурией на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Выявлено достоверное уменьшение протеинурии и исчезновение МАУ у больных СД на фоне приема малых доз рамиприла [25]. Сходные результаты, подтверждающие нефропротективный эффект малых доз рамиприла, получены в исследовании **ATLANTIS** (Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group) у пациентов с СД 1-го типа (инсулинзависимый диабет) без АГ.

Эффективность рамиприла у больных хроническими недиабетическими заболеваниями почек доказана в двойном слепом исследовании REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy study of chronic nondiabetic nephropathies). В исследовании была проведена оценка эффективности рамиприла у 352 больных с хроническими недиабетическими заболеваниями почек и протеинурией более 1 г/сут. Эффекты рамиприла изучали у больных двух разных категорий – с протеинурией от 1,0 до 2,9 г/сут. и с протеинурией более 3 г/сут. [26, 27]. После рандомизации одна половина больных получали рамиприл (1,25–2,5–5,0 мг/сут.), а другая – плацебо. Для того чтобы поддерживать ДАД на уровне менее 90 мм рт. ст., разрешалось использовать другие антигипертензивные препараты, за исключением ингибиторов АПФ и блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

Вначале были опубликованы результаты исследования, касающиеся 166 больных с протеинурией не менее 3 г/сут. Показано, что при лечении современным ингибитором АПФ рамиприлом у больных с выраженной протеинурией значительно уменьшилась протеинурия (по сравнению с исходным уровнем) и гораздо медленнее снижалась СКФ по сравнению с СКФ у больных, принимавших плацебо. При назначении плацебо суточная протеинурия существенно не изменялась. Исходные сывороточные концентрации удвоились, терминальная ХПН развилась у 40 (45,4%) из 88 больных, получавших плацебо, и лишь у 18 из 78 (23,1%) больных, леченных рамиприлом. Ренопротективное действие рамиприла было тем более выражено, чем больше была исходная протеинурия и чем в большей степени суточная протеинурия уменьшалась под влиянием терапии. Ренопротективное действие длительной терапии рамиприлом было наиболее значительным у тех больных, у которых в большей степени уменьшалась протеинурия после месячной терапии.

После завершения REIN больные с выраженной протеинурией в дальнейшем наблюдались в течение 3 лет,

на протяжении которых все они получали ингибитор АПФ рамиприл. Поражение почек прогрессировало до стадии терминальной ХПН у 30% больных, первоначально рандомизированных на прием плацебо, но ни у одного из больных, первоначально рандомизированных на прием рамиприла. В группе больных с протеинурией менее 3 г/сут. СКФ снижалась в одинаковой степени у получавших рамиприл и плацебо. Протеинурия увеличилась на 15% у получавших плацебо и уменьшилась на 13% у получавших рамиприл ($p=0,003$). Нарастание протеинурии и прогрессирование заболевания почек до стадии терминальной ХПН у больных, получавших плацебо, отмечались значительно чаще, чем у больных, получавших рамиприл (относительный риск 2,72, $p=0,01$; 2,40, $p=0,005$ соответственно).

Таким образом, ингибитор АПФ рамиприл уменьшает протеинурию и замедляет прогрессирование недиабетической болезни почек до стадии терминальной ХПН, причем его ренопротективные эффекты более выражены у больных со значительной протеинурией.

Показаниями к применению рамиприла являются:

- фармакотерапия АГ;
- лечение ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ;
- вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (главным образом при наличии систолической дисфункции ЛЖ);
- лечение диабетической нефропатии и некоторых других паренхиматозных заболеваний почек.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что липофильный ингибитор АПФ длительного действия рамиприл является не только эффективным антигипертензивным средством, но и оказывает разнообразные органопротективные эффекты, улучшает качество и продолжительность жизни больных с АГ, предотвращает развитие кардиоваскулярных событий. В частности, он вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ, оказывает ренопротективные эффекты и улучшает прогноз жизни больных с постинфарктной СН.

Рамиприл, в том числе и его дженерики, достаточно давно и широко используется в клинической практике [22, 28, 29]. На российском фармацевтическом рынке представлен дженерик оригинального препарата рамиприла – **Дилапрел**[®]. Этот отечественный препарат по фармакокинетике и биоэквивалентности полностью соответствует оригинальному препарату, а с экономической точки зрения является гораздо более выгодным, что представляется несомненно важным, т. к. стоимость лечения напрямую влияет на приверженность к нему пациентов.

Литература

1. Крюков Н.Н., Качковский М.А., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник терапевта. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. 446 с.
2. Kannel W.B., Dawler T.R., Mac Gee D.L. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study // *Circulation*. 1985. Vol. 61. P. 1179–1182.
3. Щукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. Самара: Волга-Бизнес, 2008.
4. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials // *Lancet*. 2006. Vol. 368 (9535). P. 581–588.

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

Место мельдония в метаболической цитопротекции

¹ МГМСУ

² ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

В.С. Задюченко¹, Г.Г. Шехян¹, А.А. Ялымов¹,
Э.У. Асымбекова², Э.Ф. Тугеева², О.М. Шерстянникова²

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), до настоящего времени они остаются основной причиной смертности и инвалидизации населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от ССЗ умирает около 17 млн человек. В России смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) одна из самых высоких в Европе, что связано с ее высокой распространенностью среди населения (13,5±0,1%).

В настоящее время для оказания помощи больным с ИБС используются препараты, обеспечивающие предупреждение внезапной коронарной смерти и развития инфаркта миокарда, профилактику сердечной недостаточности, улучшение прогноза и качества жизни пациентов. Для реализации данной цели применяются антитромбоцитарные средства, статины, β-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), нитраты, антагонисты кальция (АК). Однако применение препаратов гемодинамического и нейрорегуляторного действия, обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой, не всегда эффективно контролирует симптомы заболевания даже при использовании 2 и более препаратов.

Более того, результаты сравнительных исследований свидетельствуют об отсутствии явных преимуществ комбинаций лекарственных средств перед монотерапией и об увеличении частоты побочных эффектов при использовании 2 и более препаратов этой группы. По-видимому, это связано с тем, что возможности терапии в этом направлении ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом.

Кроме того, для этих препаратов характерны многочисленные побочные эффекты, являющиеся, по сути, продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему и, в ряде случаев, существенно ограничивающие их применение.

Доступность кардиохирургического пособия в России пока ограничена, поэтому поиск принципиально новых путей в лечении сердечно-сосудистой патологии в связи с пониманием сущности нарушений, происходящих в метаболизме КМЦ при гипоксии, формирование новых представлений о патогенезе ИБС, описание новых адаптационных ишемических синдромов (оглушенность, гипбернация и прекондиционирование миокарда) открыли возможность для нового направления медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард – **миокардиальную цитопротекцию**.

В норме между доставкой кислорода к КМЦ и потребностью в нем имеется четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и функции клеток сердца. В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии в КМЦ служат свободные жирные кислоты (СЖК), обеспечивающие от 60 до 80% синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), и глюкоза (20-40% синтеза АТФ). Глюкоза вначале подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого (около 10%) количества АТФ и пирувата, а затем пируват поступает в митохондрии, где с помощью пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК) подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА). СЖК, поступающая в цитоплазму КМЦ, преобразуется в ацилкоэнзим А (ацил-КоА) жирных кислот, который затем подвергается β-окислению в митохондриях с образованием ацетил-КоА. Образующийся в ходе метаболизма глюкозы и СЖК ацетил-КоА поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ (рис. 1).

На биохимическом уровне ИБС представляет собой несоответствие уровня потребления миокардом кислорода (субстрат окислительного фосфорилирования для образования АТФ) объему его доставки коронарным кровотоком, а также нарушение β-окисления СЖК в митохондриях кардиомиоцитов с накоплением в митохондриях недоокисленных продуктов – ацилкарнитина и ацил-КоА – ацетил-КоА. Выраженный дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приводит к тому, что при ишемии в митохондриях КМЦ накапливается большое количество недоокисленных активных форм СЖК, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования, опосредует накопление свободных радикалов, формирование внутриклеточного ацидоза, увеличение проницаемости клеточных мембран, высвобождение внутриклеточных ферментов, накопление ионов кальция и, как следствие, нарушение сократимости сердечной мышцы. Если ишемия сохраняется более продолжи-

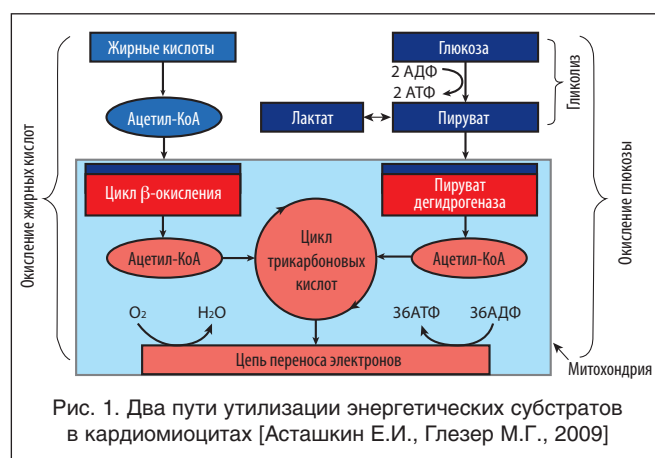


Рис. 1. Два пути утилизации энергетических субстратов в кардиомиоцитах [Асташкин Е.И., Глезер М.Г., 2009]

тельное время, то наступает повреждение митохондриальных мембран, активизация лизосомальных ферментов и гибель КМЦ (рис. 2, 3).

Миокардиальные цитопротекторы (МЦ) – препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на КМЦ, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда».

Единой классификации МЦ не существует, более удобно классифицировать препараты данной группы на основании локализации фармакологического эффекта. В 1960–1980 гг. большие надежды в этом плане вызывали такие препараты, как инозин, АТФ, цитохром С, поляризующая смесь и др. Однако их клиническое применение не имело сколько-нибудь заметной эффективности, чтобы оказать влияние на улучшение состояния больных ИБС.

Классификация МЦ [В.П. Михин, 2011]

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы.

1.1. Торможение окисления жирных кислот:

- подавление β-окисления жирных кислот (триметазидин);
- подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (мельдоний).

1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина).

1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q₁₀).

2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии (фосфокреатин, глюкозоинсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота).

3. Стимуляция анаэробного гликолиза (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат) – мало разработаны и малоэффективны.

4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

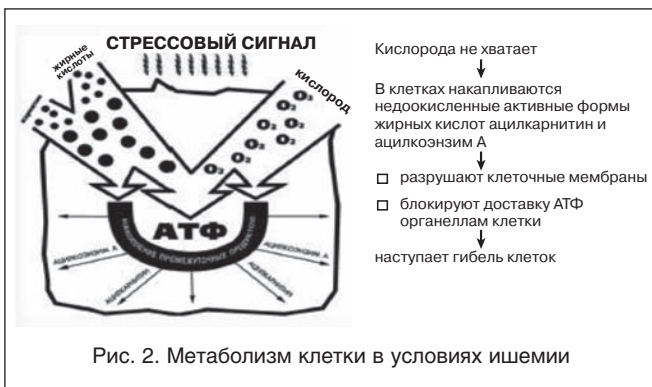
Возросший интерес к МЦ был продемонстрирован на Европейском конгрессе кардиологов в 2011 г. в Париже, где было подчеркнуто, что атеросклеротическое поражение сердца не является единственным фактором, вызывающим ишемию, и более 50% инфарктов миокарда регистрируется у пациентов, не имеющих критический стеноз. В связи с этим был предложен альтернативный подход к лечению пациентов с ИБС: сделать ак-

цент на КМЦ как на основную мишень ишемии, а не на коронарную артерию. В связи с этим выбрать стратегию защиты КМЦ от ишемического повреждения независимо от причинного механизма, т.к. достаточное насыщение миокарда кислородом является важнейшим условием продуцирования энергии, необходимой для его нормального функционирования.

Мельдоний – 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат (**Кардионат**[®]) уменьшает интенсивность β-окисления СЖК посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий. Это выгодно отличает мельдоний от триметазидина, который, являясь прямым ингибитором β-окисления СЖК, тормозит в митохондриях β-окисление длинно- и короткоцепочечных жирных кислот, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления СЖК (3-кетоацил-КоА-тиолазу), что не мешает накоплению активированных жирных кислот и их недоокисленных форм в митохондриях.

Являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов γ-бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию γ-бутиробетаина в карнитин, мельдоний тем самым снижает карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани. Это означает, что он практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, т.к. блокирует окисление не всех жирных кислот.

Установлены и другие положительные эффекты мельдония и, прежде всего, антиоксидантный. Мельдоний (**Кардионат**[®]) уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса. В эксперименте и клинике показано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса. Рассматривается и иной механизм повышения биодоступ-



ности оксида азота на фоне применения мельдония – уменьшение интенсивности его свободнорадикальной инактивации. Помимо того, он проявляет и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином. Препарат обладает целым рядом плейотропных эффектов: повышает чувствительность к инсулину, изменяет метаболизм глюкозы и липидов (табл. 1).

Антиишемическая эффективность мельдония

Высокая антиишемическая эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии (исследования **MILSS**, **MILSS I**, **MILSS II**), инфаркте миокарда, отмечены его положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов, в т.ч. у пожилых пациентов.

Вид действия	Кардионат®
Ингибирование β-окисления жирных кислот	+
Стимуляция окисления глюкозы	+
Оптимизация использования кислорода	+
Ограничение потока и активации жирных кислот	+
Гиперплазия и гипертрофия митохондрий	+
Увеличение количества крист и митохондрий	+
Индукция биосинтеза белка в кардиомиоцитах	+
Стимуляция васкуляризации миокарда	+
Восстановление механизма транспорта АТФ	+
Индукция и стимуляция Ca ²⁺ -АТФаз саркоплазматического ретикулаума	+
Торможение миграции нейтрофилов	?
Сохранение энергетического потенциала миокарда	+
Селективное действие на ишемизированный участок миокарда	+
Уменьшение ацидоза	+
Индукция биосинтеза NO	+
Уменьшение периферического сопротивления кровеносных сосудов	+
Торможение агрегации тромбоцитов	+
Свойства антиоксиданта	Опосредованные
Стимуляция активности и индукция биосинтеза гексокиназы	+
Стимуляция активности и индукция биосинтеза пируватдегидрогеназы	+
Защита от адренергических раздражителей	+
Возможность комбинирования с антиангинальными средствами	+
Синергизм с ингибиторами АКФ	+
Повышение толерантности к физической нагрузке	+
Влияние на сердечный ритм и кровяное давление	-
Уменьшение ангинальных болей	+
Уменьшение приступов стенокардии	+
Увеличение коронарного кровотока	±

В работе О.М. Посненковой и соавт. применяли Кардионат® у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST. Авторы отмечают, что применение Кардионата® повышает толерантность миокарда к острой ишемии и способствует максимальному сохранению жизнеспособного миокарда в бассейне инфаркт-зависимой артерии. Это позволяет ограничить зону некроза, сократить частоту осложнений ОИМ и улучшает качество жизни больных в раннем постинфарктном периоде. Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют, что Кардионат® оказывает положительное влияние на состояние физического и, частично, психологического компонента качества жизни у больных с ОИМ. В частности, в группе лечения Кардионатом® наблюдались менее выраженные последствия отрицательного влияния ОИМ на субъективный статус пациента (физический и психологический), чем в контрольной группе. Также было отмечено более эффективное восстановление показателей качества жизни (практически до исходного уровня) в течение 2 мес. после перенесенного ОИМ. Побочных явлений на фоне приема Кардионата® в исследуемой группе пациентов зарегистрировано не было.

Применение мельдония при лечении ИБС у больных с сахарным диабетом

Заболеваемость и смертность среди больных сахарным диабетом (СД) значительно выше по сравнению с лицами, не имеющими этого заболевания, что связано с нарушениями энергетического метаболизма в миокарде. Даже при отсутствии ишемии КМЦ больных СД поглощают меньше глюкозы и лактата. Абсолютно доминирующую роль в качестве источника энергии у этой категории больных играет β-окисление жирных кислот. Лечение больных СД и ИБС должно быть направлено на снижение интенсивности β-окисления жирных кислот и восстановление сопряженности между гликолизом и окислительным декарбоксилированием пирувата. В связи с этим представляет интерес эффективность мельдония у больных ИБС и СД.

В исследовании А.В. Кузнецовой и А.Т. Теплякова включение Кардионата® в комплексную антиангинальную терапию привело к достоверному уменьшению количества ангинозных приступов – на 55,6% (p<0,01), при этом снизилась суточная потребность в нитроглицерине на 55,1% (p<0,01). Снижился функциональный класс (ФК) стенокардии. Показатели САД, ДАД и ЧСС достоверно не изменились. По данным велоэргометрии достоверно увеличилась физическая толерантность – на 28,7% (p<0,02). Дистанция 6-минутной ходьбы также возросла на 13,2%, качество жизни улучшилось на 27,8%. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) (по Эхо-КГ) увеличилась на 4,4%. Важно отметить, что нарушения показателей углеводного и липидного обмена на фоне терапии Кардионатом® не были зарегистрированы.

Таким образом, **использование Кардионата® в комбинации с препаратами гемодинамического действия обеспечивает дополнительные возможности для лечения больных ИБС и СД** – усиление ан-

тишемиического эффекта без возникновения побочных эффектов, что обеспечивает в комплексе улучшение качества жизни.

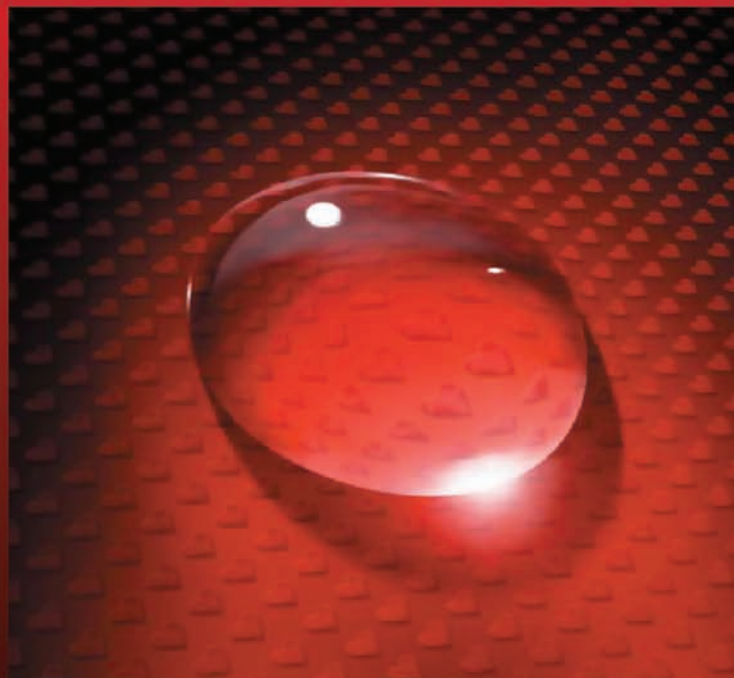
Применение мельдония при лечении ИБС у больных с метаболическим синдромом

Метаболический синдром (МС) – это комплекс различных метаболических, клинических и гормональных нарушений, образующихся в результате инсулинорезистентности и гиперинсулизма, которые изменяют углеводный, липидный и пуриновый обмены. Данное понятие объединяет в себе артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение. Главная цель лечения больных с МС – максимальное снижение риска развития ССЗ и летальности.

В исследовании М.Е. Стаценко и соавт. отмечена высокая эффективность препарата Кардионат® при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с наличием признаков МС в раннем постинфарктном периоде. Авторами обследованы 60 пациентов 45–65 лет с ХСН II–III ФК по классификации ОССН (2002 г.) в раннем постинфарктном периоде (3–4 нед. от развития ИМ). Все пациенты имели клинико-лабораторные проявления МС. После курса 12-недельной комбинированной терапии с включением препарата Кардионат® отмечено достоверное уменьшение доли больных с концентрическим и эксцентрическим ремоделированиями ЛЖ. У пациентов, дополнительно к базисной терапии принимавших Кардионат®, по окончании исследования чаще определялась нормальная геометрия ЛЖ. У всех больных, включенных в исследование, преобладала начальная стадия диастолической дисфункции (ДД) в виде замедленного расслабления миокарда: в 1-й группе – у 73,3% пациентов, во 2-й – у 70%. На 2-м месте по частоте встречаемости была псевдонормальная стадия (в 20 и 23,3% случаев соответственно). Рестриктивный тип наполнения ЛЖ (ДД тип III) исходно в обеих группах был представлен в одинаковом количестве – в 6,7% случаев. В группе больных, дополнительно принимавших препарат Кардионат®, отмечено увеличение доли I стадии ДД за счет уменьшения числа больных со II и III стадиями.

Кроме того, терапия с включением препарата Кардионат® способствовала улучшению автономной регуляции сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической активности. К концу 12-недельного наблюдения у пациентов обеих групп отмечено статистически значимое улучшение клинического статуса, более выраженное у больных 1-й группы. Добавление препарата Кардионат® к базисной терапии пациентов с ХСН и МС сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. После проведения теста 6-минутной ходьбы в 1-й группе пройденная дистанция существенно увеличилась (на 15,5% по сравнению с 9,7% в контрольной группе). Полученные данные позволяют сделать вывод, что **терапия Кардионатом® улучшает клиническое течение заболевания и толерантность к нагрузке у больных с ИБС и МС.**

Мельдоний с безупречной репутацией



- Уменьшает частоту приступов стенокардии
- Обладает кардиопротективным и вазодилатирующим действием
- Повышает работоспособность



STADA
C I S
www.stada.ru

МАКИЗФАРМА

Кардионат, раствор для инъекций, 100 мг/мл -
РУ ЛС-001951 от 01.12.2011
Кардионат, капсулы, 250 мг - РУ ЛС-000612 от 21.06.2010

Применение мeldonия при лечении ИБС у больных пожилого возраста

Согласно российской статистике, большую часть пациентов с ИБС составляют пожилые люди, причем более чем в 50% случаев смерть лиц старше 65 лет наступает именно от осложнений ИБС. По мере старения у пациентов увеличивается количество сопутствующих заболеваний, а одновременное назначение нескольких препаратов повышает риск негативного лекарственного взаимодействия. Оптимизируя энергетический обмен в миокарде, цитопротективные препараты не оказывают при этом отрицательного инотропного или хронотропного действия, благодаря указанным свойствам препараты этого класса могут быть особенно эффективны при лечении пациентов с ИБС старше 65 лет, и в этой ситуации выбор рациональной комбинации становится особенно актуальным. Кардионат® хорошо зарекомендовал себя в геронтологической практике.

В исследовании М.Н. Михайлова и соавт. продемонстрированы не только клиническая эффективность, но и хорошая переносимость Кардионата® при его использовании в комплексной терапии лиц пожилого и старческого возраста с хроническими формами ИБС.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что Кардионат® на фоне комплексного лечения в 59% случаев положительно влиял на клиническую симптоматику у больных с хроническими формами ИБС. Отмечено улучшение общего самочувствия, в ряде случаев – прекращение ангинозных болей. Среднее количество приступов стенокардии в течение суток у всех испытуемых на фоне приема Кардионата® к концу 4-й нед. сократилось с 19,5 (0,7 на человека) до 11 (0,4 на человека), что составило 43,5%. Также достоверно уменьшилось количество принимаемых таблеток нитроглицерина с 17,5 (0,6 на человека) до 10 (0,3 на человека), что составило 42,8%. Отмечалось уменьшение одышки при прежних темпах физической нагрузки по сравнению с одышкой при ранее получаемой терапии без применения Кардионата®. Улучшение качества жизни отметили 30% больных (оценка проводилась по Миннесотскому опроснику). Достоверно сократились число ангинозных приступов в течение суток, их продолжительность, интенсивность, а также потребность в нитроглицерине, что сопровождалось достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением показателей теста с 6-минутной ходьбой (в начале лечения – в среднем 280 м, по окончании терапии – 288 м). У 56% больных, включенных в исследование, имело место уменьшение степени депрессии сегмента ST. Клинический эффект применения препарата проявлялся на 5–7 сут. лечения и достигал максимума к концу 3 нед.

Среди нежелательных явлений во время применения Кардионата® отмечено развитие синусовой тахикардии у 2 (6,6%) пациентов, что привело к отмене препарата, в 3 (10%) случаях синусовая тахикардия на фоне уменьшения дозы препарата до 750 мг/сут. перешла в нормосистолию. Также у 3 (10%) пациентов уменьшились диспепсические явления (тошнота, снижение аппетита) при снижении суточной дозы до 750 мг. Отмеченные положительные эффекты препарата Кардионат®, отсутствие влияния

на центральную гемодинамику позволяют рекомендовать его в качестве дополнительного средства в комплексной терапии пожилых больных со стабильной стенокардией, особенно в тех ситуациях, когда имеется непереносимость основных групп лекарственных препаратов или противопоказания к их назначению.

Применение мeldonия при лечении хронической сердечной недостаточности

Лечение ХСН представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины в связи с неуклонным ростом заболеваемости, инвалидизации и смертности. Результаты многочисленных контролируемых клинических исследований выдвинули на первый план в лечении ХСН нейрогормональную «разгрузку» с применением иАПФ и ББ. Однако сохраняющийся неблагоприятный прогноз для пациентов с ХСН диктует необходимость поисков путей оптимизации терапии у данной категории пациентов с учетом воздействия на вновь выявленные патофизиологические механизмы. На сегодняшний день накоплен целый ряд доказательств того, что мeldonий при добавлении к гемодинамической терапии оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией и систолической дисфункцией ЛЖ.

Так как основным патологическим состоянием, возникающим при ИБС, является гипоксия, логичным представляется использование МЦ как препаратов, повышающих устойчивость миокарда к кислородной недостаточности путем оптимизации синтеза АТФ в митохондриях КМЦ при меньшем потреблении кислорода. Таким образом, МЦ, воздействуя на механизмы образования, транспорта и утилизации энергии, позволяют повысить эффективность работы миокарда и предотвратить развитие и прогрессирование ХСН. Кроме того, недавно установлено, что МЦ могут также положительно влиять на обмен липидов и углеводов.

В исследовании М.Е. Стаценко и соавт. продемонстрирована **высокая эффективность препарата Кардионат® при лечении ХСН ишемической этиологии у больных с МС**. 30 больным с ХСН к базисной терапии был добавлен Кардионат® в дозе 1,0 г/сут. Наблюдение продолжалось 12 нед. Было показано, что цитопротектор Кардионат® способствует снижению степени выраженности сердечной недостаточности, улучшению переносимости физической нагрузки, было обнаружено увеличение ФВ ЛЖ. Отмечено также благоприятное влияние Кардионата® на функциональное состояние почек. Важно, что Кардионат® оказал положительное влияние на липидный и углеводный обмены и уменьшил степень выраженности инсулинорезистентности, определяемой по индексу НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности).

Применение мeldonия для лечения цереброгенной астении

Астенические расстройства широко представлены в клинической практике многих специалистов: терапев-

тов, неврологов, психиатров, инфекционистов и др. Неспецифичность жалоб астенического круга, отсутствие четких диагностических критериев заболевания, низкая информированность специалистов о коморбидности астении многим заболеваниям соматического и психоневрологического профилей нередко определяют сложности идентификации этиологии и патогенетических механизмов астении. Клинический полиморфизм, трудности диагностики и дифференциации астений ведут к сложностям в подборе эффективных средств для лечения этого состояния.

В исследовании В.В. Гусева при применении препарата Кардионат® у 28 (93,3%) пациентов достоверно уменьшились проявления астении по шкале MFI-20, хотя при этом степень выраженности общей астении, оцениваемой по шкале 1-5-12-16, снизилась у 25 (83,3%) пациентов. Уровень психологического благополучия, оцениваемый по индексу общего психологического благополучия, достоверно повысился у всех 30 (100%) больных, при этом у всех пациентов также уменьшились проявления депрессии по соответствующей субшкале. Нарушения вегетативной регуляции, оцениваемые по шкале А.М. Вейна, уменьшились у 24 (80%) больных, при этом суммарный показатель таких нарушений уменьшился, в частности, за счет улучшения работоспособности (один из критериев астении). Когнитивный статус оценивался с помощью пробы Шульте (внимание) и теста запоминания 5 слов (память): показатели внимания улучшились у 26 (86,6%) испытуемых, а памяти – у 20 (66,6%), при этом следует учитывать относительно низкую чувствительность теста. Препарат показал высокую комплаентность (все пациенты закончили исследование) и переносимость: ни у одного из испытуемых не были зарегистрированы нежелательные явления.

Полученные результаты свидетельствуют об **эффективности применения препарата Кардионат® для лечения астенического синдрома**. На фоне применения Кардионата® отмечены уменьшение выраженности астении, улучшение психологического состояния и когнитивных функций, хотя, вероятно, уменьшение депрессии и улучшение внимания и памяти проявились преимущественно в результате противоастенического действия препарата. Ни у одного из испытуемых не зарегистрировано нежелательных явлений.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить еще один важный аспект дополнительных возможностей, ассоциированных с применением МЦ. В свете полученных к настоящему времени данных об их положительном влиянии на функциональное состояние почек, углеводный, липидный обмен, инсулинорезистентность представляется весьма актуальным продолжить изучение их влияния не только на патогенетические факторы ишемического процесса, но и на различные органы и системы. Сегодня миокардиальная цитопroteкция является новым, получившим доказательную базу направлением в лечении ССЗ. В связи с малым временем их изучения отсутствует серьезная доказательная база их влияния на выживаемость и смертность у больных с ССЗ. Однако

полученные к настоящему времени клинические данные, свидетельствующие о повышении эффективности лечения пациентов с ИБС, говорят о перспективности их применения в комбинированной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об универсальной способности Кардионата® оказывать оптимизирующее влияние на энергетический обмен, уменьшая потребность ткани в кислороде, независимо от ее вида и локализации. Именно это определяет показания и возможности использования Кардионата® при сердечно-сосудистой и неврологической патологии, сопровождающихся явлениями ишемии и гипоксии, активацией свободнорадикальных процессов, и позволяет назвать Кардионат® перспективным лекарственным средством и широко внедрять его в общетерапевтическую практику.

Литература

1. Артюшкова Е.В., Покровский М.В., Корокин М.В., Гурев В.В., Бобраков К.Е. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата Кардионат на ADMA-подобной модели дефицита азота при специфической блокаде NO-синтазы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2009. № 11 (1). С. 66-67.
2. Гусев В.В. Опыт применения препарата Кардионат при церебронной астении // *Справочник поликлинического врача*. 2009. № 10. С. 29-30.
3. Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Багатырова К.М., Снеткова А.А., Ялымов А.А. Терапевтическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца // *Русский медицинский журнал*. 2012. № 11. С. 548-553.
4. Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю., Снеткова А.А., Ялымов А.А. Цитопroteкция в общетерапевтической практике // *Участковый терапевт*. 2012. № 4. С. 37.
5. Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Заседателева Л.В. Микроциркуляция и морфофункциональный статус больных хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004. Т. 3. № 5. С. 74-80.
6. Киселев А.Р., Шварц В.А., Посненкова О.М. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде. ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий» // *Consilium Medicum*. 2010. № 12 (5). С. 94-98.
7. Корокин М.В., Артюшкова Е.В., Покровский М.В. и др. Исследование эндотелио- и кардиопротективных свойств препарата Кардионат при моделировании L-Name-индуцированного дефицита оксида азота // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2007. № 3. С. 5-9.
8. Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 // *Фарматека*. 2007. № 3. С. 81-84.
9. Михин В.П. Кардиоцитопroteкторы - новое направление клинической кардиологии // *Архив внутренней медицины*. 2011. № 1. С. 21-28.
10. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012. № 11 (1). С. 96-103.
11. Пустозеров В.Г., Красильникова И.П., Костромина М.А., Михайлова М.Н. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике // *Справочник поликлинического врача*. 2009. № 9. С. 20-21.
12. Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В. и др. Возможность применения миокардиального цитопroteктора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // *Consilium Medicum (кардиология)*. 2010. № 12 (10). С. 76-82.
13. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Спорова О.Е. и др. Применение препарата Кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом // *Российский кардиологический журнал*. 2010. № 4. С. 35-39.
14. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // *Consilium Medicum*. 2002. № 4 (11). С. 572-575.
15. Dzerve V., MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» // *Medicina (Kaunas)*. 2011. Vol. 47 (10). P. 544-551.
16. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? // *Cardiovasc. Res*. 2004. Vol. 61 (2). P. 218-226.

Клиника, диагностика, лечение поллинозов: фокус на лоратадин (Кларидол)

Профессор **Н.А. Дидковский**, к.м.н. **И.К. Малашенкова**

НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва

По данным литературы, в России, так же как и в большинстве других стран, во всех возрастных группах наблюдаются высокая распространенность аллергических заболеваний и устойчивый рост заболеваемости. Согласно статистическим данным, до 30% и более городского и сельского населения, проживающего в регионах с высокоразвитой экономикой, страдает аллергическими заболеваниями. В настоящее время аллергические заболевания по своей распространенности занимают 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических, а в некоторых экологически неблагоприятных регионах выходят на 1-е место.

Аллергию называют болезнью цивилизации. В высокоразвитых странах процент страдающих аллергией, преимущественно среди молодого населения, значительно выше, чем в развивающихся и слаборазвитых странах. Загрязнение окружающей среды отходами промышленного производства, неблагоприятные социальные условия, рост потребления различных лекарственных препаратов, интенсивное использование средств дезинфекции в быту и на производстве, применение пестицидов и гербицидов в сельском хозяйстве, изменение качества питания, использование генетически измененных продуктов – сочетание данных факторов на организм современного человека создает условия для высоких аллергенных нагрузок. Согласно статистическим данным многих стран мира (Германии, Великобритании, Франции и др.), от 10 до 30% городского и сельского населения, проживающего в регионах с высокоразвитым экономическим потенциалом, страдает аллергическими заболеваниями.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ГНЦ «Институт иммунологии МЗ РФ», в различных регионах России распространенность аллергических заболеваний колеблется от 15 до 35%. Экономический ущерб от аллергических заболеваний достаточно высок и определяется затратами на лечение не только пациентов с аллергопатологией, но и больных с осложненными аллергией вирусными и другими инфекциями. Учитывая тот факт, что аллергией страдает наиболее молодой, трудоспособного возраста контингент населения, аллергические болезни приводят к значительным трудовым потерям, социально-экономическому ущербу, выраженному снижению уровня здоровья населения и нации в целом.

Так называемый «западный образ жизни» с высоким уровнем санитарии, а также частое раннее начало искусственного вскармливания, бесконтрольное применение антибиотиков приводят к тому, что нарушается формирование собственной микрофлоры организма, закрепляются особые механизмы иммунного реагирования, которые лежат в основе развития аллергии. При этом, например, высокой распространенности аллергических заболеваний в странах Африки нет, там преобладают инфекционные заболевания, паразитозы. Для становления иммунной системы ранний возраст – очень важный период. Известно, что дети рождаются с определенной предрасположенностью к варианту иммунного ответа, лежащему в основе гиперчувствительности.

Термин «аллергия» происходит от двух греческих слов: «аллос» – «другой, иной» и «эргос» – «действие». Буквальный перевод слова означает, таким образом, «действие по-другому». В современной науке данное понятие определяется следующим образом: аллергия – это состояние патологически повышенной реакции организма на какие-либо вещества чужеродной природы, в основе которой лежат иммунологические механизмы. Патологические состояния, характеризующиеся образованием антител и специфически реагирующих лимфоцитов, развиваются в ответ на контакт с соответствующим аллергеном (или аллергенами), который рассматривается как этиологический фактор (или факторы) болезни. Аллергены принято делить на 2 группы: эндоаллергены, образующиеся в самом организме, и экзоаллергены, попадающие в организм извне.

Причиной развития аллергических болезней наиболее часто является аллергическая реакция I типа – реакция гиперчувствительности анафилактического типа. В ее основе лежит реактивный механизм повреждения тканей, протекающий обычно с участием IgE, реже IgG на поверхности мембран тучных клеток. При этом в ткани и кровь высвобождается ряд биологически активных веществ (гистамин, серотонин, брадикинины, гепарин и др.), которые приводят к нарушению проницаемости мембран, интерстициальному отеку, спазму гладкой мускулатуры.

Характерными паттернами аллергических (атопических) иммунопатологических реакций являются увеличение количества и гипертрофия тучных клеток сли-

зистых оболочек и кожи, эозинофилия, повышение сывороточной концентрации IgE и тромбоцитоз.

Термин «атопия» (от греч. *atopos* – необычный) был введен в 1923 г., чтобы выделить понятие, определяющее повышенную чувствительность к каким-либо аллергенам, состояниям, возникающим при воздействии разнообразных факторов у здоровых лиц. Тем самым подчеркивалось наличие у такой категории лиц генетически опосредованной предпосылки, отсутствующей у большинства людей, к развитию заболевания. Под атопией принято подразумевать заболевания, развивающиеся по механизмам аллергической реакции I (немедленного) типа с гиперпролиферативным синдромом – повышением содержания отдельных звеньев иммунограммы (IgE, В-лимфоцитов и др.). Природа атопии комплексна, в ее развитии участвуют как генетические факторы, так и факторы внешней среды. В основе атопии лежат нарушения иммунитета, при которых наблюдается дисбаланс между Th-1 и Th-2 клетками в сторону повышения активности последних. Th-2 клетки синтезируют ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, которые стимулируют В-клеточную продукцию IgE, индуцируют активность и пролиферацию эозинофилов, увеличивая экспрессию антигенов гистосовместимости II класса, служат фактором роста тучных клеток. Тучные клетки опосредуют раннюю фазу аллергического ответа путем выброса биологически активных веществ (медиаторов аллергии) и триптазы, которая активизирует специфические рецепторы на эндотелиальных и эпителиальных клетках. Активация этих рецепторов запускает каскад реакций, повышающих экспрессию молекул адгезии, вызывающих хемотаксис эозинофилов, которые в свою очередь запускают позднюю фазу аллергического ответа и участвуют в поддержании воспалительной реакции в тканях.

В настоящее время выделяют **3 стадии истинной аллергической реакции**.

I. **Стадия иммунных реакций (иммунологическая)**. Начинается с 1-го контакта организма с аллергеном и заключается в образовании и накоплении в организме аллергических антител (или сенсибилизированных лимфоцитов). В результате организм становится сенсибилизированным, приобретает повышенную чувствительность к специфическому аллергену. При повторном попадании в организм специфического аллергена происходит образование комплекса аллерген – антитело (или аллерген – сенсибилизированный лимфоцит), которые и обуславливают следующую стадию аллергической реакции.

II. **Стадия биохимических реакций (патохимическая)**. Заключается в выделении готовых и образовании новых биологически активных веществ (медиаторов аллергии) в результате сложных биохимических процессов, запускаемых комплексами аллерген – антитело или аллерген – сенсибилизированный лимфоцит. На данной стадии происходит взаимодействие клеток-мишеней аллергии, несущих комплексы IgE или антитела других классов, со специфическим аллергеном.

III. **Стадия клинических проявлений (патофизиологическая)**. Представляет собой ответную реакцию

клеток, органов и тканей организма на образовавшиеся в предыдущей стадии медиаторы. Высвобождение медиаторов, обладающих высокой биологической активностью, сопровождается повышением их уровня в крови, что приводит к развитию ряда клинических симптомов (гиперемия кожи, зуд, кожные высыпания, чувство жара, головная боль, затруднение дыхания и др.). Одним из наиболее частых аллергических заболеваний являются поллинозы.

Поллинозом (ПЛ) (от лат. *pollen* – пыльца) называется аллергическое заболевание с поражением слизистых оболочек (преимущественно носа и глаз), обусловленное гиперчувствительностью к аэрозольным аллергенам пыльцы растений и спор грибов, концентрация которых в воздухе периодически становится причинно-значимой. Первое официальное сообщение о случае сезонного поражения глаз сделано англичанином Дж. Бостоком (Bostock) в 1819 г. и названо им «сенной лихорадкой», поскольку причиной заболевания ученый считал сено. В 1873 г. англичанин Ч. Блэкли (Blackley) впервые доказал, что причиной этой патологии является пыльца растений. Он же первым поставил на себе кожный тест с пыльцой и получил доказательства возможности диагностики ПЛ путем кожного тестирования. Болезнь также известна под такими названиями, как «пыльцевая аллергия», «пыльцевая ринопатия», «пыльцевая бронхиальная астма». Однако в настоящее время в большинстве стран в качестве аллергенов при ПЛ рассматриваются не только пыльца растений, но и споры грибов. ПЛ является мультифакториальным заболеванием, на распространенность и развитие которого существенное влияние оказывают генетические, биологические, средовые факторы. ПЛ – широко распространенное сезонное аллергическое заболевание, лечение и профилактика которого находятся в наиболее тесной зависимости от природно-климатических условий.

Наиболее распространенным среди аллергических заболеваний является аллергический ринит (АР), в основе которого лежит IgE-зависимая воспалительная реакция, развивающаяся при попадании аллергенов на слизистую оболочку полости носа и проявляющаяся такими симптомами, как зуд в полости носа, чихание, выделения из носа и затруднение носового дыхания. Как уже указывалось, в процессе этой реакции высвобождается ряд биологически активных веществ, поэтому рекомендации по назначению (применению) блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов имеют четкую патогенетическую основу.

Период обострения ПЛ совпадает с периодом цветения определенных растений. Пыльцевой сенсибилизации способствует ряд факторов риска: наследственная предрасположенность по атопическим заболеваниям, высокий уровень IgE в сыворотке крови, место рождения (зона высокой концентрации пыльцы растений), месяц рождения (большую вероятность заболеть имеют дети, рожденные в сезон пыления), искусственное вскармливание, частые респираторные инфекции, курение, загрязнение атмосферного воздуха промышленными и химическими поллютантами, вступающими в

реакцию с компонентами пыльцы и вызывающими их модификацию.

В последние годы наблюдается увеличение числа пациентов, у которых ПЛ сопровождается симптомами перекрестной пищевой аллергии (ПА). В настоящее время ПА представляет собой одну из наиболее актуальных проблем, с которой сталкиваются как аллергологи-иммунологи, так и педиатры, гастроэнтерологи, дерматологи. ПА чаще встречается в детском возрасте, она диагностируется более чем у 3% детей. Взрослые обычно страдают ПА с детства и составляют примерно 1% населения. Механизм развития ПА до конца не изучен, однако имеются указания на участие Т- и В-клеточных системных изменений (клональная анергия, клональное стирание и активация супрессии CD8+ Т-клеток). Обычно IgE-опосредованная анафилаксия, вызванная приемом пищи, влечет за собой систематическое высвобождение медиатора из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов. У пациентов с IgE-зависимым механизмом ПА обычно имеются указания на личный или семейный анамнез atopических заболеваний. Клиническая картина у них характеризуется появлением симптомов в сроки от нескольких минут до 2–3 ч после приема пищи, вовлечением в процесс более одного органа (например, зуд или отек в полости рта, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, ринит, крапивница, астма, отек Квинке). В некоторых случаях, например при пищевой анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, способность вызывать реакции зависит от времени между моментом приема пищи и физической нагрузкой, обычно в течение 2 ч. Кроме того, у больных с ПА часто удается установить конкретный аллерген.

Хотелось бы привлечь внимание к **клиническим синдромам, нередко возникающим при ПА**. Это эозинофильный эзофагит, который представляет собой эозинофильное воспаление пищевода. У детей он проявляется в виде пищевых расстройств, рвоты, симптомов рефлюкса и болей в желудке, у подростков и взрослых – в виде расстройств глотания и задержки пищевых остатков в желудке. Эозинофильный гастроэнтерит также является IgE-опосредованным и неопосредованным, выступает проявлением ПА. Симптомы его крайне разнообразны и зависят от вовлеченного участка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и патологической инфильтрации ЖКТ эозинофильными клетками, которые могут быть локализованы или широко распространены. Эозинофильный гастроэнтерит нередко встречается при ПА. Синдром энтероколита, вызываемый пищевым белком (СЭВПБ), является еще одним IgE-опосредованным расстройством, которое обычно возникает у маленьких детей, проявляется в виде хронической тошноты, диареи и плохой прибавки в весе. Молочный и соевый белок – наиболее частая причина аллергического энтероколита, хотя другие продукты также могут вызывать это состояние (рис, овес, прочие злаки и др.). Похожее состояние также зарегистрировано у взрослых, чаще всего оно связано с употреблением в пищу ракообразных и моллюсков.

Кожные реакции на прием пищи являются самыми распространенными проявлениями ПА и включают в се-

бя IgE-опосредованные (крапивница, отек Квинке, гиперемия, зуд), клеточно-опосредованные (контактный дерматит, герпетиформный дерматит) и смешанные IgE- и клеточно-опосредованные (атопический дерматит) реакции. Острая крапивница – обычное проявление IgE-опосредованной ПА, несмотря на то, что ПА не является наиболее частой причиной возникновения острой крапивницы и редко – причиной развития хронической крапивницы. Очаги повреждения возникают вскоре после употребления в пищу проблемных продуктов и представляют собой полиморфные круглые или неправильной формы зудящие волдыри, различающиеся по размеру (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров). Отек Квинке чаще всего возникает в сочетании с крапивницей и в пищевой форме обычно является IgE-опосредованным. Он представляет собой ярко выраженную отечную опухоль, появляющуюся на подкожной основе (например, лице, руках, ягодицах и гениталиях), органах брюшной полости или верхних дыхательных путях. В случае повреждения верхних дыхательных путей отек гортани – неотложное состояние, требующее оперативного вмешательства. И острая крапивница, и отек Квинке являются частыми характеристиками анафилаксии.

Атопический дерматит, также называемый atopической экземой, связан со сложным взаимодействием дисфункции кожного барьера и факторов окружающей среды, таких как раздражители, микробы и аллергены. Аллергический контактный дерматит является формой экземы, вызываемой клеточно-опосредованными аллергическими реакциями на гаптены химического происхождения, используемые в качестве пищевых добавок или являющиеся естественной составляющей пищевых продуктов, таких как манго. Клинические проявления включают в себя ярко выраженный зуд, покраснение, узелки, везикулы и водянку. Контактная крапивница может носить иммунологический (IgE-опосредованные реакции на белки) или неиммунологический характер (вызывается прямым выбросом гистамина).

Следует также остановиться на синдроме оральной аллергии, также называемом пыльцевым ПА-синдромом, который представляет собой форму локализованной IgE-опосредованной аллергии, чаще всего возникающей к сырым фруктам и овощам. Места возникновения симптомов – губы, рот и горло. Синдром оральной аллергии обычно возникает у пациентов, имеющих аллергию к пыльце. Симптомы включают в себя ощущение зуда на губах, языке, небе и в горле, с отеком или без, а также покалывания на губах, языке, небе и в горле.

IgE-обусловленные пищевые реакции обычно являются фиксированными, т.е. после нескольких месяцев или даже лет исключения из пищи проблемного продукта употребление даже небольшого его количества может снова вызвать аллергическую реакцию. В патогенезе IgE-зависимой ПА принимает участие механизм, аналогичный иммунологическому механизму при ПЛ, имеет место реакция немедленного типа. При первичном воздействии пищевого аллергена IgE прикрепляется к поверхности мастоцитных клеток, базофилов, макрофагов

кожи, респираторного и ЖКТ. Повторная экспозиция аллергена приводит к связыванию IgE-молекул на поверхности мастоцита, что ведет к высвобождению гистамина и других медиаторов воспаления. Способность циркулирующих антител IgE оседать на тучных клетках при ПА предрасполагает к аллергическим реакциям далеко за пределами ЖКТ.

Перекрестные реакции между пылью и пищевыми аллергенами обусловлены наличием общих антигенных детерминант, содержащихся в этих аллергенах. Так, например, при сенсibilизации к пыльце березы, ольхи и лещины может наблюдаться перекрестная ПА на лесные орехи, миндаль, яблоки, груши, вишню, абрикосы, персики, плоды киви, сельдерей и картофель. Пациенты с сенсibilизацией к пыльце полыни нередко дают реакцию на сельдерей, морковь, фенхель, пастернак, анис, укроп, красный перец, семечки подсолнечника, напитки, при изготовлении которых используют полынь (вермуты, бальзамы). При ПЛ, обусловленном пылью подсолнечника, может наблюдаться ПА на подсолнечное масло, халву, майонез, горчицу. Амброзийному ПЛ может сопутствовать непереносимость дыни и бананов. Аллергия на пыльцу злаков нередко сопровождается пищевой непереносимостью таких продуктов, как помидоры, дыня, земляной орех, зерновые, соя. Тщательно собранный анамнез в этих случаях приобретает принципиальное значение, поскольку пациенты с перекрестной ПА нуждаются в назначении не только антигистаминных

препаратов, но и элиминационной диеты, а также и проведении специфического иммунологического лечения с подключением сублингвальной иммунотерапии, т.к. именно этот вид комплексного лечения является наиболее эффективным.

В большинстве рекомендаций по диагностике и терапии AP в качестве базовой терапии предлагаются неседативные блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов II поколения. Так, Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) в сотрудничестве с рабочей группой ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact to Asthma – аллергический ринит и его влияние на астму) выдвинули следующие требования к блокаторам гистаминовых H₁-рецепторов: сильная и селективная блокада H₁-рецепторов, выраженный противоаллергический эффект, быстрое наступление клинического эффекта, продолжительность действия 24 ч, отсутствие тахифилаксии и клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарствами, транспортными белками, системой цитохромов, отсутствие у таких препаратов седации и влияния на когнитивные и психомоторные функции. Некоторые антигистаминные препараты вызывают сонливость (цетиризин – в 10%, левоцетиризин – в 6% случаев).

Среди антигистаминных препаратов II поколения в последние годы важная роль заслуженно принадлежит **лоратадину (Кларидол)**. Лоратадин (этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11Н-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-b]пиридин-11-илиден)-1 пиперидин карбоновой кисло-

Реклама

Ваша аллергия — не повод для расставаний

Кларидол

Лоратадин

- Таблетки 10 мг №7
- Сироп 1 мг/мл 100 мг

Препарат выбора для лечения аллергии различного генеза:

- Аллергический ринит, конъюнктивит
- Пищевая аллергия
- Атопический дерматит
- Крапивница

ДЕЙСТВУЕТ 24 ЧАСА, ПРИЕМ — 1 ТАБЛЕТКА В СУТКИ.



ты) является блокатором H₁-гистаминовых рецепторов длительного действия, подавляет высвобождение гистамина, лейкотриена C₄ из тучных клеток. Препарат предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противоаллергическим, противозудным, противоэкссудативным действием. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазм гладкой мускулатуры. Противоаллергический эффект развивается через 30 мин., достигает максимума через 8–12 ч и длится 24 ч. Важно отметить, что лоратадин не влияет на центральную нервную систему (не проникает через гематоэнцефалический барьер) и не вызывает привыкания.

В ряде исследований показана высокая эффективность лоратадина (**Кларидол**) в контроле симптомов АР. Это сопровождалось улучшением качества жизни с уменьшением выраженности ряда общих симптомов, особенно характерных для случаев тяжелого течения сезонного аллергического ринита, таких как общий дискомфорт, повышенная раздражительность или развитие экзогенного депрессивного состояния, снижение дневной активности, нарушения сна.

В последние годы большое внимание уделяется изучению взаимосвязи повышенной проницаемости гистогематических барьеров (слизистых ЖКТ и респираторного тракта, а также кожи) к аллергенам и развития аллергических болезней. Представляется важным фактом, что у лиц с аллергией соответствующей локализации проницаемость повышена во всех барьерных тканях не только при обострении заболевания, но и в состоянии стойкой клинической ремиссии. Весьма интересными в плане разработки новых подходов к лечению аллергических заболеваний являются указания на то, что некоторыми воздействиями на уровне барьерных тканей удается видоизменить сенсибилизирующее действие аллергена на толерогенное. Данные литературы об усилении аллергической сенсибилизации при респираторной вирусной инфекции также свидетельствуют о повышении проницаемости слизистых оболочек и облегчении представления аллергена дендритным клеткам. Важными представляются также данные о развитии системной сенсибилизации, возникающей при чрескожном поступлении антигена и индукции преимущественно Th2-зависимого ответа. Нарушение целостности кожного барьера и повышение барьерной проницаемости в современных условиях микроокружения человека значительно более распространено, чем принято считать – это и разнообразные детергенты, шампуни, удаляющие кожные липиды и раздражающие кожу, и психогенные воздействия (и многие другие факторы). Современное состояние биотехнологии позволяет говорить о возникновении нового направления в аллергологии – аллерген-

ной проницаемости (проводимости) гистогематических барьеров, имеющей большие перспективы создания принципиально новых методов профилактики и лечения аллергии. Учитывая вышесказанное, можно предположить, что данный механизм играет важную роль также и в патогенезе ПЛ.

В заключение следует отметить, что антигистаминные средства II поколения, и в частности **Кларидол** (лоратадин), обладают важными преимуществами перед блокаторами гистаминовых рецепторов I поколения и являются в настоящее время препаратами выбора для надежного контроля симптомов большинства аллергических и псевдоаллергических заболеваний. При контроле симптомов острой или хронической аллергической реакции значительно повышается качество жизни больных, сохраняется работоспособность, восстанавливается эмоциональная сфера.

Литература

1. Бельбот Ю.К. Аллергия – болезнь цивилизации. Механизмы развития заболеваний и подходы к терапии // *Здоровье ребенка*. 2009. № 2 (17).
2. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Биседугова Е.Р. Лечение поллинозов // *Лечащий врач*. 2004. № 3. С. 22-26.
3. Гуштин И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей – стратегическая проблема аллергологии // *Пульмонология*. 2006. № 3. С. 5-13.
4. Гуштин И.С. Физиология иммунитета и аллергия // *Физиология и патология иммунной системы*. 2004. № 9. С. 17–19.
5. Дробик О.С. Эффективность антигистаминного препарата Кларидол в лечении сезонного аллергического ринита // *Лечащий врач*. 2005. № 3. С. 76-77.
6. Зайков С.В. Современные представления о лечении поллиноза // *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология*. 2008. № 3 (14). С. 49-54.
7. Караулов А.В. *Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие*. М.: МИА, 2002. 651 с.
8. Осипова Г.Л. Поллиноз – аллергическое сезонное заболевание // *РМЖ*. 2000. Т. 8. № 3. С. 151-156.
9. Порядин Г.В. *Молекулярные клеточные механизмы иммунопатологии*. М., 2008. 48 с.
10. Пухлик Б.М. Сезонные аллергические риноконъюнктивиты: распространенность, методы диагностики и лечения // *Здоровье Украины*. 2007. № 9. С. 65-69.
11. Порядин Г.В., Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М. и др. Особенности иммунного ответа в процессе воспаления при атопии // *Клиническая патофизиология*. 2002. № 1. С. 5–11.
12. *Вестник РАМН* / под ред. проф. Р.М. Хаитова. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 623 с.
13. Ревякина В.А., Гамалева А.В., Мещерякова Л.П. Оценка эффективности и переносимости антигистаминного препарата кларидол (лоратадин) у детей с аллергическим ринитом // *Русский аллергологический журнал*. 2004. № 4. С. 79-83.
14. Трескунов В.К., Дидковский Н.А., Захаржевская Т.В. и соавт. Продолжительная аспириновая десенсибилизация формирует стойкую толерантность к нестероидным противовоспалительным препаратам у больных с аспириновой астмой // *Пульмонология*. 1992. № 2. С. 70-71.
15. Федоскова Т.Г. Основные принципы диагностики лечения круглогодичного аллергического ринита // *РМЖ*. 2007. № 7. С. 2-6.
16. Montoro J. Effect of H1 antihistamines upon the central nervous system // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006. Vol. 16 (Suppl 1). P. 24-28.

Влияние осложненного течения заболеваний на характер иммунопатологии и эффективность лечения

Профессор А.М. Земсков, профессор В.М. Земсков, Г.В. Добросоцких, Д.И. Коруняк, А.В. Толмачева, к.м.н. В.А. Земскова

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», Воронеж,
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», Москва

Введение

Главными постулатами клинической иммунологии в настоящее время являются доказательства феномена индукции иммунопатологических реакций практически при всех заболеваниях, утяжеляющих, осложняющих, хронизирующих течение патологических процессов, и повышение эффективности лечения последних с выздоровлением или достижением устойчивой клинической ремиссии после дополнительного назначения больным профильной иммунокоррекции [1].

Назначение иммуномодулирующих воздействий (адресной иммунотерапии) основывается на: традиционной клинико-лабораторной диагностике заболеваний у больного, определении (диагностике) характера иммунологических расстройств у конкретного пациента, его совпадении с мишенями действия предполагаемого корректора, наличии данных об эффективности модулятора при данной патологии [1,2].

При этом необходимо различать собственно заболевания иммунной системы, при которых изменения реактивности являются устойчивыми, патогенетическими, требующими коррекции, и компенсированные временные нарушения иммунной системы в результате различных причин, не нуждающиеся в лечении [3].

Высокая приспособительная способность иммунной системы, ее многокомпонентность и многоуровневая организация затрудняют направленное изменение ее функций при достаточно высоком риске индукции иммунных реакций. Поэтому реализация свойств иммунотропных препаратов никогда не бывает линейной, она зависит от заболевания, характера и степени нарушения иммунной системы, стадии, фазы патологического процесса и многих других причин. Это требует проведения точного иммунологического анализа у конкретного пациента с учетом всех особенностей развития патологического процесса/процессов [2,4].

Цель исследования – определение влияния различных осложнений заболеваний на характер изменений лабораторного статуса у больных, эффективности традиционного лечения заболеваний с выявлением ключевых параметров – формул расстройств лимфоидной системы и мишеней иммунокоррекции.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились более 400 больных, страдающих гнойной инфекцией мягких тканей (ГИМТ) и ГИМТ + аллергический дерматит (ГИМТ+АД); глубокой пиодермией (ГП) и ГП + аллергический дерматит (ГП+АД); острым сальпингоофоритом (ОСО), обострением хронического сальпингоофорита (ОХСО), ОХСО + дисбактериоз влагалища (ОХСО+ДВ), ОХСО с осложненным течением – вульвиты, цервициты и др. (ОХСО+ОТ); острым пиелонефритом (ОПН), обострением хронического пиелонефрита (ОХПН), ОХПН с мочекаменной болезнью (ОХПН+МКБ); бронхиальной астмой смешанного генеза (БА), БА с псевдоаллергическими реакциями (БА+ПАР).

Иммунологическое обследование больных реализовывали до и после традиционного для каждой нозоформы лечения. Содержание клонов и субклонов лимфоцитов осуществляли иммунофенотипированием методом проточной цитометрии. Для идентификации Т-В-клеток, их регуляторных субпопуляций, фагоцитов, НК-клеток использовали моноклональные антитела СУТО-STATtetraCHROM. Согласно рекомендациям Р.М. Хаитова и соавт., 2000, Д. Мейл и соавт., 2007, Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасовой, 2005, Л.А. Хайдукова, 2008, определяли следующие фенотипы лимфоцитов: Т-лимфоциты – CD45+CD3+; Т-хелперы – CD45+CD3+CD4+; Т-цитотоксические лимфоциты, цитотоксические киллерные Т-лимфоциты – CD45+CD3+CD8+; НК-клетки – CD3-CD16+CD56+; В-клетки – CD19+; лимфоциты с экспрессией интегриновых молекул адгезии Mac-1- CD11b+. Для оценки фагоцитарной способности нейтрофилов использовался метод проточной цитометрии (Van Eedenetal, 1999) с набором Phagotest. Для оценки функциональной активности нейтрофилов использовали спонтанный и активированный индукторами фагоцитоза – липополисахаридами тесты с нитросиним тетразолием. Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов осуществлялось спектрофотометрическим методом по Haskova. Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G реализовывалось методом радиальной иммунодиффузии в геле с помощью моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека производства НИИ эпиде-

миологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (Москва). Концентрацию цитокинов: интерлейкинов – 4,6,8 (ИЛ–4,6,8), фактора некроза опухоли альфа (α -ФНО) в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом с наборами фирмы «Протеиновый контур», «Цитокин» (Санкт–Петербург), ЗАО «Биохим-МАК» на иммуноферментном анализаторе УНИПЛАН ЗАО «Пикон» (Москва).

Достоверность полученных данных обеспечивалась предварительной рандомизацией пациентов в группы, репрезентативностью выборки, стандартизацией клинико–лабораторного мониторинга, лечения больных, адекватного математического анализа полученных результатов – выравнивание цифровых рядов с помощью поправки Йетса, определение степени изменений лабораторных показателей, использование частотного, результирующего частотного, корреляционного, графического, рангового анализов, с помощью коэффициента диагностической значимости, исходной, итоговой формул расстройств иммунной системы, мишеней иммунокоррекции, рейтинга эффективности воздействий, разработкой лабораторных показаний для назначения вариантов модуляции. Перед проведением статистического анализа предварительно определялась «нормальность» распределения полученных показателей, и с учетом этого избирался соответствующий критерий – Стьюдента или Вилкоксона–Манна–Уитни.

Алгоритм выявления характера иммунных расстройств у больных включал: определение достоверно измененных параметров от нормативного уровня здоровых лиц до и после традиционного лечения; отбор из их числа с помощью коэффициента диагностической значимости (Kj) ключевых слагаемых исходной и итоговой формул расстройств иммунной системы (ФРИСисх, ФРИСит), на основании математически значимой дина-

мики показателей от исходного уровня в группах и использования Kj определяли состав формул мишеней иммунокоррекции для традиционного лечения заболевания (ФМИ).

Результаты и обсуждение

Полученные данные обобщены в таблице 1. Как следует из данных таблицы, общая количественная динамика иммунных параметров в остром периоде заболевания, оцененная процентом измененных показателей от нормативного уровня, оказалась следующей.

Например, у больных с неотягощенной и отягощенной аллергией инфекцией мягких тканей процент изменения тестов составил 30 и 20,8% соответственно; при глубокой пиодермии – 25 и 34,2% соответственно; в 4–х вариантах клинического течения сальпингофорита – острого, хронического, хронического с дисбактериозом влагалища и прочими осложнениями – от 23,3 до 36,1%. В то же время острый пиелонефрит, обострение хронического пиелонефита и ОХПН с мочекаменной болезнью обусловили вариации процента параметров с 16,7 до 33%. Динамика слагаемых иммунного статуса у пациентов с бронхиальной астмой и ее комбинацией с псевдоаллергическими реакциями также оказалась недостоверной – 45–35%. Эти данные свидетельствуют, что анализ количественных изменений составляющих лабораторного статуса больных 13 вариантами заболеваний оказался недемонстративным, что послужило основой для оценки качественных вариаций изменения параметров с помощью определения ключевых тестов формул расстройств иммунной системы и мишеней коррекции.

Установлено, что отягощение ГИМТ кожным аллергозом практически полностью модифицирует состав исходной ФРИС: с $Tc_3^+ T_x_2^- B_2^-$ на $IgM_3^+ Hkc_3^+ FЧ_3^-$. Анализ формул показывает, что избыточное содержание цито-

Таблица 1. Диагностически значимые параметры иммунных расстройств и мишеней коррекции у больных с различными осложнениями заболевания до и после традиционного лечения

Заболевание	Сроки исследований					
	исходный		после традиционного лечения			
	%	ФРИС исх.	%	ФМИ	%	ФРИС ит.
ГИМТ	60	$Tc_3^+ T_x_2^- B_2^-$	30	$T_x_2^+ IgG_2^+ ФП_2^+$	40	$IgM_2^+ MCM_2^+ B_2^+$
ГИМТ+АД	62,5	$IgM_3^+ Hkc_3^+ FЧ_3^-$	20,8	$IgM_3^- ФНО_3^- ЦИК_3^-$	41,7	$Hkc_3^+ ИЛ8_3^+ IgG_3^-$
ОСО	60,9	$ЦИК_3^+ T_x_2^- Tc_2^+$	36,1	$B_3^+ ЦИК_2^- IgG_2^-$	43,5	$ЦИК_3^+ B_3^+ HCTак_2^-$
ОХСО	55,6	$Tc_3^+ IgM_3^+ ЦИК_2^+$	30	$T_x_2^- Tc_2^- IgG_2^+$	61,1	$T_2^- IgM_3^+ IgG_2^+$
ОХСО+ДВ	62,5	$Hkc_3^+ ЦИК_3^+ Так_3^-$	29,2	$B_3^+ FЧ_2^- Hkc_3^-$	58,3	$IgG_3^+ B_3^+ Tc_3^+$
ОХСО+ОТ	66,6	$ЦИК_3^+ T_x_2^- Так_2^-$	23,3	$Tc_2^- Hkc_2^- IgM_2^+$	56,7	$Tc_3^+ IgM_3^+ T_3^+$
ОПН	90,5	$T_x_2^- IgG_3^+ Tc_2^-$	33,3	$B_3^- MCM_2^- ИЛ4_2^-$	81	$T_3^- B_2^- IgG_2^+$
ОХПН	66,4	$B_3^+ MCM_3^+ HCTсп_3^-$	16,7	$IgM_3^- MCM_3^- ЦИК_3^-$	62,5	$MCM_3^+ Hkc_3^+ IgG_2^-$
ОХПН+МКБ	75	$B_3^+ ЦИК_3^+ Tc_3^+$	16,7	$B_3^- Так_3^- ЦИК_2^-$	66,7	$Tc_3^+ Hkc_3^+ ИЛ6_3^+$
ГП	70,8	$ИЛ8_3^- ЦИК_3^+ HCTак_3^-$	34,2	$F_3^+ ФП_3^+ ИЛ8_3^-$	70,8	$IgM_3^+ ИЛ8_3^+ T_2^-$
ГП+АД	83,3	$ИЛ8_3^- MCM_3^+ Tc_3^-$	25	$ФП_3^+ Tc_2^- HCTак_3^+$	50	$IgM_2^+ ФНО_3^- IgG_2^+$
БА	75	$B_2^+ T_x_2^- T_2^-$	45	$T_2^- IgM_2^+ T_x_2^-$	30	$T_3^- T_x_3^- ЦИК_3^+$
БА+ПАР	85	$ЦИК_2^+ T_2^- HCTак_2^+$	35	$HK_2^+ IgM_2^+ ИЛ4_2^-$	66,7	$FЧ_3^- IgA_3^+ MCM_3^+$

Обозначения: ФРИС – формула расстройства иммунной системы, ФМИ – формула мишеней иммунокоррекции, Tc – цитотоксические киллерные T–лимфоциты, Tx – T–лимфоциты хелперы, T – T–лимфоциты, B – B–лимфоциты, IgG – иммуноглобулин G, IgM – иммуноглобулин M, IgA – иммуноглобулин A, Hkc – натуральные киллеры, Ф – периферические фагоциты, FЧ – фагоцитарное число, ФП – фагоцитарный показатель, ФНО – фактор некроза опухоли, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, MCM – молекулы средней массы, HCTсп. – тест с нитросиним тетразолием спонтанный, HCTак. – тест с нитросиним тетразолием активированный, ИЛ8 – интерлейкин, знак «+» или «-» – вектор достоверной динамики показателя от нормативного уровня, цифры – степень изменения параметров, остальные – см. выше.

токсических киллерных Т-лимфоцитов, дефицит Т-хелперов и В-клеток у пациентов с ГИМТ сменилось на гипериммуноглобулинемию по классу М, накопление цитотоксических натуральных киллеров и снижение поглотительной способности фагоцитов периферической крови. В свою очередь развитие кожного аллергоза на фоне другого гнойно-воспалительного заболевания – глубокой пиодермии – обеспечило вариацию ключевых параметров – ИЛ-8, ЦИК и активированного НСТ-теста – на тот же провоспалительный интерлейкин и молекулы средней массы, а также цитотоксические киллерные Т-лимфоциты.

Как оказалось, первичное острое и вторичное обострение хронического воспалительного процесса на клинических моделях сальпингоофорита и пиелонефрита обусловили дифференцированный характер иммунопатологии. Так, при ОСО исходная ФРИС включала избыток ЦИК, дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, при ОХСО – стимуляцию уровня цитотоксических киллерных Т-лимфоцитов, «тяжелых» иммунных глобулинов класса М, циркулирующих иммунных комплексов; при ОПН – подавление Т и стимуляцию гуморального звена иммунитета, при ОХПН+МКБ – увеличение содержания В-клеток, ЦИК и цитотоксических киллерных Т-лимфоцитов.

В то же время комбинация ОХСО с кандидозом влагалища или прочими вторичными заболеваниями – цервицитами, вагинитами и др. в каждом случае способствовала различной качественной типовой реакции иммунной системы больных женщин (табл. 1). У пациентов с бронхиальной астмой и ее комбинацией с псевдоаллергическими реакциями состав исходной ФРИС отличался по двум слагаемым из трех соответственно – $V_2^+T_x^-T_2^-$ и $ЦИК_2^+T_2^-HCTак_2^+$. Как следует из полученных данных, количественный мобильный эффект лечения больных всеми видами заболеваний от исходного уровня по проценту измененных параметров оказался математически несущественным и монотонным, поскольку измерялось 16,7–45% показателей.

Более информативно емким оказалось определение изменений качественных типовых характеристик иммунопатологии с помощью итоговой ФРИС и ФМИ в острой стадии заболеваний, при наличии и отсутствии осложнений, острого или хронического воспалительного процесса. Как следует из данных таблицы, ФМИ традиционного лечения ГИМТ, ГИМТ+АД; ОСО, ОХСО, ОХСО+ОТ; ОХСО, ОХСО+ДВ; ОПН, ОХПН были принципиально различными; ОХПН, ОХПН+МКБ, БА, БА+ПАР – дифференцировались по двум слагаемым формул мишеней из трех и т.д.

Указанная закономерность отразилась на дифференциации состава итоговых формул расстройств иммунной системы пролеченных больных с различными заболеваниями, отражая уровень измененной иммунной реактивности пациентов при выписке из стационара. Так, в группе больных, страдающих ГИМТ, после традиционного лечения преимущественные изменения относились к гумо-

ральному иммунитету; то же – ГИМТ+АД – к параметрам клеточного, интерлейкинового и В-зависимого звеньев; то же – ГП – к иммунным глобулинам М, ИЛ8, Т-клеткам; то же – ГП+АД – IgM, ФНО, IgG; то же – ОСО и ОХСО, соответственно – к двум гуморальным и одному фагоцитарному или клеточному показателям; то же – ОХСО+ДВ и ОХСО+ОТ – к иммунным глобулинам класса G, В-клеткам, цитотоксическим киллерным Т-лимфоцитам или цитотоксическим киллерным Т-лимфоцитам, IgM, Т-клеткам; то же – ОПН – Т-В-клеткам, IgG; то же – ОХПН – МСМ, Нкк, IgG; ОХПН+МКБ – цитотоксическим киллерным Т-лимфоцитам, цитотоксическим натуральным киллерам, ИЛ6; то же – БА – к Т-клеткам, Т-хелперам, ЦИК; то же – БА+ПАР – ФЧ, иммунные глобулины класса А, молекулы средней массы.

Таким образом, на различных клинических моделях широкого спектра заболеваний показано, что их отягощение истинной или ложной аллергией, дисбактериозами, вторичными патологическими процессами, наличием острого или хронического воспаления способствует качественной вариации типовых реакций иммунной системы, изменению мишеней действия традиционного лечения.

Выводы

Формирование истинной и ложной аллергии у больных, страдающих ГИМТ, глубокой пиодермией, БА, обуславливало существенную вариацию иммунопатологии, мишеней действия, лечения, специфического для каждого варианта заболевания.

Индукция вторичных заболеваний – дисбактериоза, цервицитов, кольпитов, мочекаменной болезни и др. также являлась модифицируемым фактором иммунных расстройств и механизмов их устранения у больных.

Характер инфекционного воспаления (острое, обострение хронического) оказывал дифференцированное качественное влияние на процессы изменения и коррекции защитных реакций иммунной системы пациентов.

Литература

1. Иммуноterapia. Руководство для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. и др. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей. – М.: Триада-Х, 2011.
3. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. – М.: Медицинская литература, 2009.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Мамчик Н.П. и др. Энциклопедический справочник оперативной информации по иммунологии, аллергологии и вакцинологии. Рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей. – Воронеж: Изд-во «Ассоциация Королева», 2011.

Фотоаллергический контактный дерматит как следствие наружного применения НПВП

к.м.н. О.В. Котова, к.м.н. И.В. Рябоконт

1 МГМУ имени И.М. Сеченова

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – широко используемая в практике врача (пожалуй, любой специальности) группа лекарственных средств для терапии боли различного происхождения [1].

НПВП по уровню потребления относятся к наиболее популярным лекарствам в мире [2]. Этот факт объясняется высокой эффективностью НПВП при болевом синдроме различной этиологии и различной интенсивности, воспалении, лихорадке. Многие НПВП в аптеках отпускаются без рецепта, поэтому они легкодоступны для населения [3]. В развитых странах эти препараты получают 20–30% лиц пожилого возраста, среди которых около 30% вынуждены принимать НПВП, несмотря на наличие факторов риска развития нежелательных явлений как со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой системы [4]. В современном мире увеличивается распространенность заболеваний, требующих применения НПВП (ревматические поражения мягких тканей, воспалительно-дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата), поэтому, скорее всего, их потребление будет расти. И этот тезис относится как к системно применяемым НПВП (перорально, внутримышечно, ректально), так и к локальным формам (кремы, мази, гели) [5].

В зависимости от конкретного больного и его заболевания врач выбирает лекарственные средства для него, в т.ч. и НПВП. О системных побочных эффектах НПВП врачи обычно хорошо осведомлены и учитывают их в клинической практике, а локальная терапия чаще всего представлялась весьма безопасной и не требующей особого контроля со стороны доктора, и это, к сожалению, большое заблуждение многих специалистов. Так, современные данные дерматологов свидетельствуют о возросшей частоте нежелательных реакций на кожу некоторых местно применяемых НПВП [6, 7]. Теперь нельзя забывать даже о таких, казалось бы, мелочах, как наступающее время года. Все более актуальным становится вопрос о развитии нежелательных явлений вследствие применения лекарств, особенно наружных форм, в связи с наступлением лета и связанного с ним воздействия солнца на человека.

В современном мире число лекарственных препаратов, использующихся локально, увеличилось, и в итоге возросло число нежелательных реакций преимущественно со стороны кожи [8]. Например, фотоаллергический контактный дерматит (ФАД) раньше считался редкостью, однако, учитывая необычные клинические проявления, наблюдающиеся в некоторых случаях, распространенность ФАД, возможно, существенно недооценивается [9].

Система фармаконадзора Испании (SEFV) начала регистрировать в своей базе подобную информацию о неблагоприятных реакциях со стороны НПВП для местного

применения в 1996 г. и закончила сбор информации в 2001 г. Чаще всего случаи выявления фотодерматита были связаны с применением кетопрофена. На 2-м месте оказался пироксикам, на 3-м – этофенамат. Кетопрофен являлся основной причиной фотоаллергии (в 81,9% случаев), другие НПВП были далеко позади. Это обстоятельство можно объяснить тем, что под действием ультрафиолетового света происходит превращение кетопрофена в молекулу, ответственную за фотоаллергию. С другой стороны, в исследовании было установлено, что другие представители НПВП нечасто вызывают подобные осложнения. Этот факт может быть объяснен особенностями их реакции на ультрафиолет. Так, диклофенак под действием ультрафиолетового облучения преобразуется в вещество со слабым фототоксическим действием [10].

Бельгийские дерматологи в 2004 г. провели исследование, в котором описывается увеличение числа случаев развития ФАД при локальном применении кетопрофена. Кожные проявления ФАД характеризовались островоспалительными проявлениями и отличались длительностью течения. Практически у всех пациентов имелись сведения о солнечном облучении. Авторы наблюдали 20 больных, жалующихся на высыпания на коже после местного применения кетопрофена. Патологический процесс носил островоспалительный полиморфный характер: зудящий папуловезикулярный дерматит наблюдался у 10 пациентов; изменения буллезного характера отмечались у 6; выраженный отек, напоминающий рожу, имелся у 2 больных; 1 пациент жаловался на высыпания, напоминающие многоформную эритему. Очаги располагались на месте аппликации, но у 11 пациентов возникла диссеминация процесса. Тяжелое течение наблюдалось у 9 больных, которым потребовалась системная кортикостероидная терапия, и 5 пациентов были госпитализированы. Длительная фоточувствительность (4 мес.) прослеживалась у 1 пациента [11].

ФАД является следствием классической реакции гиперчувствительности кожи, опосредуемой Т-лимфоцитами (реакция замедленной гиперчувствительности), в ответ на действие фотоаллергена или фотоантигена у человека, который ранее был sensibilized тем же химическим соединением или веществом, перекрестно реагирующим с этим соединением. Четко ограниченные и чаще симметричные изменения кожи обычно возникают на поверхностях, которые подвергаются воздействию света. Но возможна и другая локализация этих изменений, что зависит от той части тела, на которую воздействовал свет, или от перемещения аллергена с одной части тела на другую. Иногда в месте первоначальной аппликации изменения не возникают, а солнечное излучение вызывает реакцию со стороны поверхностей, как подвергавшихся, так и не подвергавшихся локальному воздействию. Как и при аллергическом контактном дер-

матите, изменения обычно проходят после прекращения контакта с фотоаллергеном. Но иногда при воздействии солнечного света изменения могут продолжаться возникать даже после устранения фотоаллергена. Возможны рецидивирующие транзиторные или стойкие реакции на свет (хронический актинический дерматит).

Механизм образования фотоаллергена под действием ультрафиолета или света видимой части спектра изучен недостаточно. Исследователи предполагают 2 механизма:

1. Специфический хромофор (молекула, способная поглощать свет) может переходить в возбужденное нестабильное состояние. Энергия, высвобождаемая после возвращения этой молекулы в исходное состояние, может приводить к конъюгации ее с носителем.

2. Возможно образование стабильного фотосоединения, которое действует как гаптен, способный конъюгироваться с носителем и приводить к образованию полного антигена.

После образования полного антигена патогенез ФАД становится полностью похожим на патогенез аллергического контактного дерматита: эпидермальные клетки Лангерганса процессируют этот антиген и презентуют его (вместе с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса) в лимфатических узлах антигенспецифичным Т-лимфоцитам. Кожные изменения возникнут после того, как циркулирующие активированные Т-клетки будут доставлены к тем областям кожи, на которые осуществлялось воздействие, и распознают данный фотоаллерген [9, 12].

Для большинства фотоаллергенов спектр действия находится в УФ-А диапазоне, но некоторые из них вызывают реакции при воздействии УФ в диапазонах А и В, как, например, НПВП [13].

Продолжительность реакции на действие света после прекращения аппликации известного фотоаллергена варьирует и зависит от конкретного фотосоединения. НПВП, такие как кетопрофен, могут быть причиной сохранения реакции пациентов на солнечный свет на протяжении до нескольких недель после прекращения местной аппликации [6]. Скорее всего, это объясняется задержкой данной

молекулы в эпидермисе на срок, составляющий как минимум 17 дней [14].

Как и при аллергическом контактном дерматите, **устранение фотоаллергена обычно приводит к стиханию дерматита**. Но иногда даже после устранения фотоаллергена дерматит может при воздействии солнечного света продолжаться, протекать в виде кратковременных рецидивов, длящихся до нескольких недель или месяцев, например, при использовании кетопрофена, или в виде персистирующих реакций на свет (хронический актинический дерматит), что также характерно для кетопрофена [15]. Некоторые авторы объясняют этот феномен эндогенным образованием фотосенсибилизаторов [16].

Иногда контактные аллергические реакции под действием света усиливаются (фотоагgravация). Фотоагgravация может иногда смениться транзиторными или пер-

Моя жизнь ... Мой НАЙЗ гель!



DR. REDDY'S

Найз® 
Гель

- От боли в спине, мышцах и суставах
- Быстрое действие и долгий эффект¹
- Произведен компанией-лидером в лечении боли²

Найз Гель для наружного применения 50 г

Найз Гель для наружного применения 20 г

* Л. М. Акимова, д.м.н., профессор, НИИ Ревматологии, Москва, «Место локальной терапии в лечении остеоартроза», ревматология, февраль 2012г.
Репортер: Ринатметт, Декабрь 2012. Категория: МОИД
Представительство фирмы «Др. Редди'с Лабораторис Лтд.» - 115035, Москва, Орбенинская наб., д. 20, стр. 1; тел.: (495) 946 3839, 783 2901; факс: (495) 796 3808; www.drreddys.ru; e-mail: info@drreddys.ru; Реклама. Рег. № ПД012824/02 от 20.06.2008

в упаковках по 20 и 50 грамм

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

систирующими реакциями на свет. Кроме того, персистирующая фоточувствительность (хронический актинический дерматит) может возникнуть на фоне хронической контактной аллергии, что известно в случае воздействия некоторых растений, например, из семейства сложноцветных, ароматизирующих веществ, лишайников, а также канифоли и кетопрофена [17].

Клинические проявления ФАД такие же, как и при экзематозной реакции; гистопатологическая картина идентична другим формам аллергического контактного дерматита. Они могут быть острыми, подострыми или хроническими.

ФАД обычно характеризуется четко отграниченными областями изменений, соответствующими поверхностям, подвергающимся воздействию света: лицо, шея, верхняя часть грудной клетки (зона декольте), тыл кистей и предплечий и иногда голени. Может возникать односторонняя реакция в случае аппликации фотоаллергена на какой-либо определенный участок тела и последующего воздействия солнца [16]. Кроме того, изменения в месте первоначальной аппликации могут отсутствовать, а последующее воздействие солнца приводит к реакции как на подвергавшихся, так и на не подвергавшихся этому воздействию областях, что характерно для кетопрофена [17].

Иногда могут возникать особые клинические проявления, такие как высыпания, напоминающие мультиформную эритему, лейкомеланодермия и лихеноидные фоточувствительные высыпания. Также были описаны уртикарные реакции и изменения, вызванные зудом (особенно на нижних конечностях), при использовании кетопрофена.

Сообщалось о системных реакциях, сопровождавших ФАД, таких как лихорадка, ознобы, диарея и даже нарушения функции печени [18, 19].

Для минимизации риска развития ФАД прежде всего необходимо применять локальные формы НПВП, у которых риск развития этой кожной реакции сведен к нулю: пациент может просто забыть о предостережениях врача не подвергать кожные покровы инсоляции и в результате получить серьезное нежелательное явление от применения лекарственного средства.

В последние годы разработаны специальные требования для НПВП, применяемых локально:

- местно применяемый препарат должен быть эффективен при подлежащей лечению патологии,
- не должен вызывать местных токсических и аллергических реакций,
- должен достигать ткани-мишени,
- концентрация препарата в сыворотке крови не должна достигать уровня, приводящего к зависимым от дозы неблагоприятным эффектам,
- метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как при системном применении.

Всем этим требованиям как нельзя более полно соответствует **нимесулид**. При локальной терапии нимесулидом врач может быть уверен в отсутствии местных побочных реакций, в частности ФАД.

Эффективность местного применения нимесулида была доказана в целом ряде клинических исследований, в которые включались больные с различными заболеваниями суставов и патологией внесуставных мягких тканей. Например, F. Erdogan et al. проводили локальную терапию гелем

нимесулида у 63 больных с остеоартрозом коленных суставов [20]. Аппликации выполнялись на область КС 3 р./сут. Через 1 нед. после начала лечения было зафиксировано достоверное улучшение по всем шкалам WOMAC. H. Ergun et al. сопоставляли эффективность 1% геля нимесулида и плацебо у 74 больных с остеоартрозом коленных суставов [21]. Препараты наносились на кожу в области коленных суставов 3 р./сут. в течение 30 дней. Нимесулид обеспечивал значительное клиническое улучшение и достоверно превосходил плацебо по динамике индекса WOMAC, общей оценке эффективности лечения больным и врачом.

Помимо противовоспалительного действия локальное применение НПВП, в т.ч. нимесулида, обеспечивает и отчетливый обезболивающий эффект как у здоровых добровольцев, так и у ревматологических больных. S. Sengupta et al. оценивали анальгетический эффект локальных аппликаций нимесулида, диклофенака, пироксикама и плацебо у здоровых добровольцев [22]. Болевой раздражитель применялся до нанесения препарата на кожу предплечья и через 15, 30, 60, 120 и 240 мин. после него. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Нимесулид более эффективно уменьшал боль, чем диклофенак, пироксикам и плацебо. Он действовал быстрее, чем другие препараты и давал максимальный эффект через 120 мин. после аппликации.

Среди нимесулидов для местного применения лидером является **Найз® гель** (1% нимесулид). Найз® гель – единственный селективный ингибитор ЦОГ-2 в местной форме выпуска, эффективен при болях в спине, мышцах и суставах. Препарат быстро всасывается, оказывает выраженное местное обезболивающее и противовоспалительное действие, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений. Найз® гель не содержит раздражающих компонентов и может быть использован в острый период заболеваний. Препарат показывает высокую эффективность самостоятельно, а также оптимален как дополнение в комплексной терапии НПВП.

Одновременное применение системных и местных форм Найз® усиливает и ускоряет обезболивающий и противовоспалительный эффект, сохраняет концентрацию нимесулида непосредственно в очаге воспаления, обеспечивает хондопротекторное действие.

В отличие от других НПВП местного действия при применении Найз® геля отсутствует риск возникновения фотосенсибилизации, поэтому он рекомендован при выборе НПВП как наиболее безопасный, особенно в летние месяцы и пору отпусков.

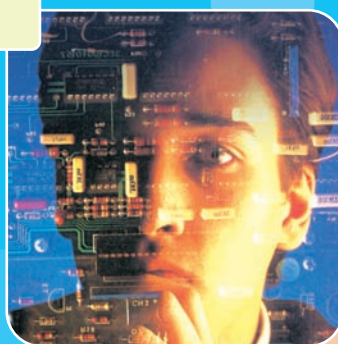
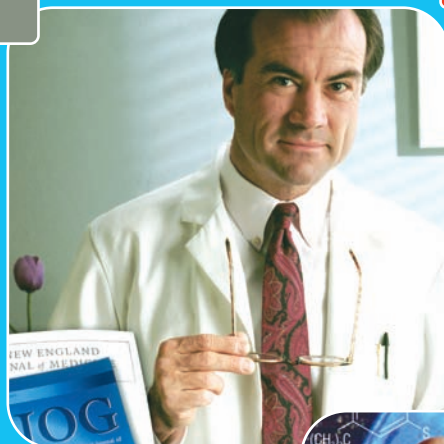
Литература

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-пресс, 2009. 167 с.
2. Pirmohamed M., James S., Meakin S. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients // *BMJ*. 2004. Vol. 329. P. 15-18.
3. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 340. P. 1888-1891.
4. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих НПВП: влияние стандартных факторов риска // *Тер арх*. 2008. № 5. С. 62–66.
5. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение эффективности/безопасность // *Consilium medicum*. 2012. №1. С. 79-82.

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

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

ДУПЛЕКОР

амлодипин + аторвастатин

Яркое слияние,

двойное влияние



5/10мг



5/20мг



10/10мг



10/20мг



ГЕДЕОН РИХТЕР

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

реклама