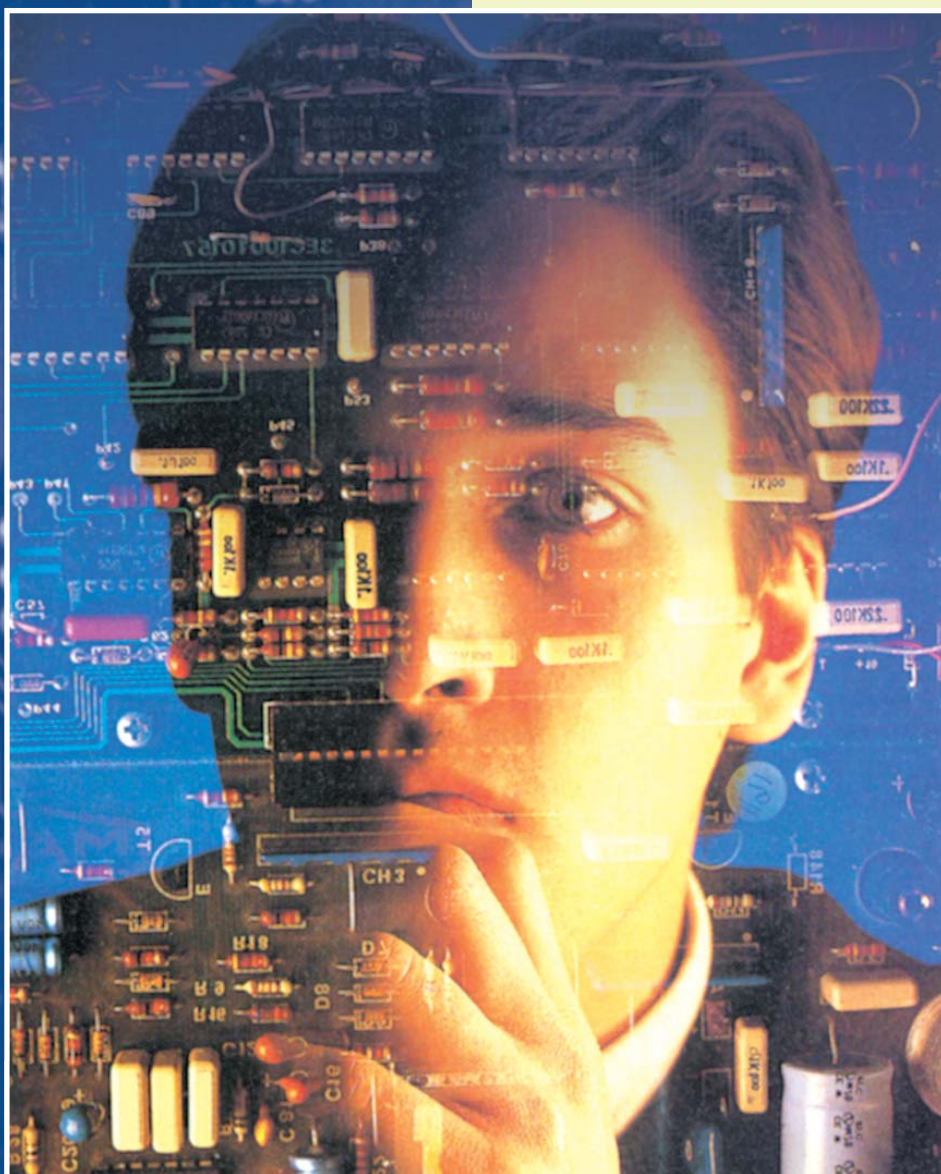


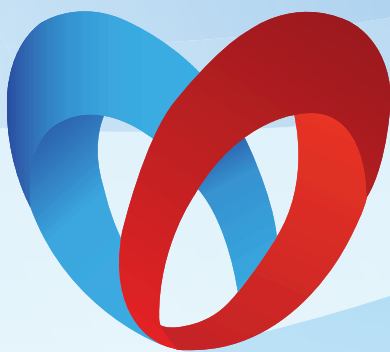


# МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 12, 2016



**КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ  
И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ  
КАРДИОЛОГИЯ**



**РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**

**20-23 сентября 2016 года  
Екатеринбург**

**[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)**





# Жизнь в ритме сердца



В июле 2016 г. отмечает юбилей лидер кузбасской школы кардиологов, доктор медицинских наук, профессор **Ольга Леонидовна Барбараш**.

Ольга Леонидовна является представителем славной династии врачей-кардиологов, ученых и педагогов высшей школы. Отец Ольги Леонидовны, академик РАН Леонид Семенович Барбараш, – основатель кузбасской кардиохирургии, мама, Нина Алексеевна Барбараш, – профессор и известный в России физиолог, дочь Ирина после окончания высшей школы тоже выбрала направлением деятельности кардиологию.

Обучение в Кемеровском государственном медицинском институте у Ольги Леонидовны совпало с первыми шагами в науке, посвященными проблемам патологической физиологии сердечно-сосудистой системы, – докладами на научных конференциях и исследовательскими работами в студенческих сборниках. Обучение в клинической ординатуре на базе Всесоюзного кардиологического научного центра под руководством академика Е.И. Чазова во многом было связано с освоением науки и практики острого инфаркта миокарда, хронических форм ишемической болезни сердца. Эта тема стала основой последующих научных исследований. В 1989 г. Ольга Леонидовна после успешного обучения в аспирантуре во 2-м МОЛГМИ

им. Н.И. Пирогова защищает кандидатскую, а в 1996 г. – докторскую диссертацию, посвященную механизмам повреждения миокарда при остром инфаркте миокарда, стрессе. Все эти годы ее наставником была доктор медицинских наук, профессор И.И. Чукаева.

По возвращении из Москвы Ольга Леонидовна работала ассистентом, с 1997 г. возглавила одну из старейших кафедр Кемеровской государственной медицинской академии – факультетской терапии, а в 2007-м – кафедру кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Все эти годы обучающиеся в Кемеровской медицинской академии студенты были под властью блестящего лекторского и преподавательского таланта Ольги Леонидовны. Для многих студентов и молодых врачей общение с ней, работа над научными темами и диссертациями стали определяющими в выборе жизненного пути и профессии врача-кардиолога. Все ученики Ольги Леонидовны отмечают, что никто другой не умеет так, как она, вдохновить на научный поиск и направить на верное решение «неразрешимой» научной задачи. За время преподавательской работы Ольга Леонидовна стала не только прекрасным лектором, но и мастером научных дискуссий, способным задавать и решать нелегкие научные задачи вместе со своими учениками.

По инициативе О.Л. Барбараш с 1999 г. на базе кафедр медицинской академии и клиник г. Кемерова организованы центры международных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности новых лекарственных средств, проведено более 150 исследований от I до IV фазы.

С именем Ольги Леонидовны Барбараш связаны организация и становление отдела мультифокального атеросклероза в составе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», сформированного в 2009 г. С 2011 г. О.Л. Барбараш является его директором. Многие из учеников Ольги Леонидовны влились в коллектив нового института и продолжили под ее руководством свой научный поиск и диссертационные исследования.

Успешно руководя большим научным коллективом молодого и динамично развивающегося научного учреждения, сразу занявшего одно из лидирующих позиций в рейтинге Федерального агентства научных организаций, Ольга Леонидовна имеет возможность реализовать научные замыслы уже на более высоком уровне. Фокус научных интересов О.Л. Барбараш и руководимого ею коллектива сосредоточен на изучении клинических особенностей и участия различных факторов в механизме формирования мультифокального поражения при атеросклерозе, разработке эффективной программы вторичной его профилактики. Результаты проводимых Ольгой Леонидовной и ее учениками исследований регулярно докладываются на научных форумах и конгрессах в России и за рубежом.

В настоящее время плоды научной деятельности О.Л. Барбараш представлены более чем в 800 научных работах, в том числе в 19 монографиях. Ольга Леонидовна – автор 15 охраняемых объектов интеллектуальной собственности. В общей сложности под ее руководством защищено 11 докторских и 61 кандидатская диссертация.

О.Л. Барбараш снискала признание и мировую известность как ученый-исследователь, она является экспертом и членом президиума правления Российского кардиологического общества (РКО), членом правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), участвует в работе секций острого коронарного синдрома, вегетативной дисфункции, кардиореабилитации, атеротромбоза РКО, руководит Кузбасским отделением РКО и секцией кардиосоматики. Ольга Леонидовна участвовала в подготовке Национальных клинических рекомендаций РКО по ведению больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (2007 г.), стандартов Минздрава России по артериальной гипертензии (2008 г.), антитромбоцитарной терапии (2009 г.), по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (2010 г.), по реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (2014 г.).

Ольга Леонидовна Барбараш много времени уделяет редакторской деятельности в ведущих научно-практических журналах терапевтического профиля, будучи членом редколлегий таких изданий, как «Кардиоангиология и ревматология», «Атеросклероз», «Креативная кардиология», членом редакционного совета и заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», а также членом редакционных советов журналов: «Сибирское медицинское обозрение», «Проблемы женского здоровья», «Медицина в Кузбассе», «Сибирский медицинский журнал» (г. Томск), «Кардиологический вестник», «Неотложная кардиология», «РМЖ».

Ольга Леонидовна Барбараш – опытный врач-кардиолог, чуткий и отзывчивый к проблемам своих пациентов, пользующийся заслуженным авторитетом как среди сотрудников научно-исследовательского института, так и коллег-клиницистов в России и за рубежом. Каждый ее рабочий день начинается с обхода пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Профессионально и вдумчиво участвует она в консилиумах с разбором пациентов с тяжелой патологией.

Ученики О.Л. Барбараш, коллектив Кузбасского кардиологического центра и редакция «РМЖ» сердечно поздравляют Ольгу Леонидовну с юбилеем и желают дальнейших достижений на научном, преподавательском и лечебном поприще, крепкого здоровья, реализации огромного творческого потенциала, а также позитивных эмоций от успехов многочисленных «выпускников» ее научной школы!



# Содержание:

## КАРДИОЛОГИЯ

К юбилею Ольги Леонидовны Барбараш

729

<b>Что мы знаем о миокардитах? (Проблемный обзор на основе открытых данных)</b> Ю.С. Игнатова, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш	<b>731</b>	<b>Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения</b> Ж.М. Сизова, В.Л. Захарова, Н.В. Козлова, Т.С. Кучкина	<b>744</b>
<b>Фармакоэкономический анализ использования азилсартана медоксомила в лечении мягкой и умеренной эссенциальной гипертензии</b> С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк, В.О. Смирнова	<b>734</b>	<b>Оригинальный бисопролол и дженерики. Можно ли слепо доверять воспроизведенным лекарственным препаратам?</b> М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева	<b>749</b>
<b>Кровотечения при инвазивной тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом: распространенность, современные подходы к оценке риска и профилактике (обзор литературы)</b> В.В. Кашталап, А.М. Кочергина, Н.А. Кочергин, В.И. Ганюков, О.Л. Барбараш	<b>739</b>	<b>Частота встречаемости вновь выявленных изменений на МРТ у больных со стойкими нарушениями ритма и/или проводимости</b> С.И. Гетман, С.Д. Рудь	<b>753</b>

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

### СОБЫТИЕ

<b>Конференция «Боль: современные подходы в диагностике и лечении»</b> Х. Кресс, А.Е. Каратеев, М.Л. Кукушкин	<b>757</b>
--	------------

### ХИРУРГИЯ

<b>Ургентная хирургическая патология: возможности лапароскопии и консервативной терапии</b> Ю.С. Винник, Е.В. Серова, Д.В. Стратович, А.О. Широбоков, И.А. Прусов, А.П. Фокина, М.Ю. Бичурина	<b>765</b>
<b>Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению</b> В.А. Кисляков, В.Н. Оболенский, И.А. Юсупов	<b>768</b>

### АЛГОРИТМ

<b>Памятка по ведению пациентов с артериальной гипертензией</b>	<b>772</b>
---	------------

### НЕВРОЛОГИЯ

<b>Пациент с неспецифической болью в нижней части спины: алгоритм диагностики и терапии</b> Н.В. Титова	<b>775</b>
--	------------

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

<b>Эффективность и безопасность использования Ринсулина Р и Ринсулина НПХ в условиях амбулаторной практики</b> Н.А. Демидов, О.А. Мишра	<b>782</b>
--	------------

### БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

<b>Современный взгляд на режимы антимикробной терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей</b> А.А. Зайцев	<b>786</b>
<b>Ингаляционные глюкокортикостероиды/ длительно действующие <math>\beta_2</math>-агонисты в лечении ХОБЛ: дискуссия продолжается</b>	<b>791</b>
<b>Грипп. Клинические рекомендации по профилактике и лечению</b> Р.З. Габдуллина	<b>795</b>
<b>Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние</b> С.В. Царев	<b>800</b>

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

<b>Эффективность применения безрецептурных препаратов для лечения табачной зависимости: обзор литературы</b> Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова	<b>804</b>
<b>Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога</b> Е.Н. Карева	<b>811</b>



# Что мы знаем о миокардитах? (Проблемный обзор на основе открытых данных)

Ю.С. Игнатова<sup>1</sup>, д.м.н. В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, профессор О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Для цитирования. Игнатова Ю.С., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Что мы знаем о миокардитах? (Проблемный обзор на основе открытых данных) // РМЖ. 2016. № 12. С. 731–733.

## Определение термина «миокардит»

Впервые феномен воспаления сердца и трудности в его распознавании были описаны французским врачом Жан-Батистом Сенаком в 1749 г. в работе «*Traité des Maladies du Coeur*» («Трактат о болезни сердца»). Однако сам термин «миокардит» был введен в медицинскую литературу Джозефом Зобернхаймом в 1837 г. До 1980-х годов этот термин подразумевал и другие, кроме собственно воспалительных, поражения миокарда, включая кардиомиопатии при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни (гипертоническое сердце) [1].

В настоящее время под термином «миокардит» понимают совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоцитов, клеток проводящей системы, соединительнотканых структур), когда доказаны или обоснованно предполагаются воспалительные изменения миокарда (инфильтрация мононуклеарными клетками) инфекционной или аутоиммунной природы, которые определяются гистологическими или иммуногистохимическими методами [2].

## Эпидемиология

Распространенность миокардита серьезно недооценивается из-за часто бессимптомного течения заболевания или неспецифических симптомов его проявления. Результаты недавних исследований, проведенных специалистами Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) и Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology, ACC), определили миокардит в качестве третьей ведущей причины внезапной сердечной смерти у спортсменов после гипертрофической кардиомиопатии и феномена «спортивного сердца».

Недавнее эпидемиологическое исследование определило глобальную распространенность миокардита – 22 100 000 пациентов ежегодно [3].

Заболеваемость миокардитом различается в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности [4]. Молодые люди имеют достаточно высокую частоту заболеваемости, особенно лица мужского пола, что предположительно может быть вызвано защитным влиянием половых гормонов в отношении реактивности иммунного ответа у женщин [5].

В то же время если миокардит развивается у женщин, то он характеризуется более тяжелым течением, чем у мужчин, большей частотой развития жизнеугрожающих нарушений ритма и асистолии, особенно у женщин пожилого возраста [6].

У новорожденных и детей миокардит протекает молниеносно, и, как правило, они более восприимчивы к миокардиту вирусного генеза [7].

Миокардит может быть вызван широким спектром инфекционных агентов, включая вирусы, бактерии, хламидии, риккетсии, грибы и простейшие, а также неинфекционных триггеров (токсины, аутоантитела) [8].

Среди этих триггеров вирусные инфекции считаются самыми распространенными причинами развития миокардитов, особенно у детей. Спектр вирусных геномов, идентифицированных в образцах эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) с помощью анализа на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и вирус-специфической гибридизации, включает энтеровирус, парвовирус В19 (PVB19), аденовирус, вирус гриппа А, вирус герпеса человека, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус гепатита С и ВИЧ-инфекцию [9].

## Классификация миокардитов по течению

Различают молниеносный (фульминантный), острый, хронический активный, гигантоклеточный и эозинофильный миокардиты. В случае молниеносного миокардита у пациентов проявляются гриппоподобные симптомы с систолической дисфункцией левого желудочка и кардиогенный шок. Молниеносный миокардит протекает с множественными очагами активного миокардита, который обычно может разрешиться в течение 6 мес. В образцах крови больных определяют лейкоцитоз, эозинофилию (в том числе редкие случаи эозинофильного миокардита), повышенные значения скорости оседания эритроцитов и высокие уровни кардиомаркеров. Нефульминантный миокардит может быть острым или хроническим. Острый миокардит манифестирует с явлений сердечной недостаточности и может привести к развитию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), в то время как хронический активный миокардит характеризуется умеренным снижением сократительной способности миокарда и постепенным развитием фиброза, который можно выявить гистологически.

## Диагностика миокардита

Серологические методы диагностики миокардита по-прежнему остаются недостаточно разработанными, с относительно низким прогностическим значением. Развитие новых молекулярных методов диагностики, таких как определение микроРНК кардиомиоцитов, анализ вирусного генома на основе ПЦР, гибридизация *in situ*, в перспективе улучшит выявление ряда гистологических подтипов миокардита с низкой клинической активностью, таких как эозинофильный и гигантоклеточный миокардит [10].

Маркеры воспалительного ответа (уровень лейкоцитов, С-реактивного белка) неспецифичны для миокардита и указывают лишь на наличие воспалительного процесса в организме пациента. Биомаркеры некроза

миокарда (креатин-фосфокиназа МВ-фракции, тропонины) могут использоваться для выявления поврежденной миокарда (некроза), однако также неспецифичны. Ранее предпочтительным биомаркером для диагностики миокардита была креатинкиназа, однако чувствительность метода в целях выявления поздних стадий заболевания с низкой клинической активностью была недостаточной, т. к. концентрация креатинкиназы в плазме крови возвращается к базальному уровню уже через 36 ч от начала повреждения миокарда [11]. В настоящее время предпочтительным методом детекции повреждения миокарда являются тропонины. Для диагностики миокардита, сопровождающегося сердечной недостаточностью, могут быть полезны новые биомаркеры миокардиальной дисфункции – ST2 и интерлейкин-33 [12].

Диагностическая ценность электрокардиографии (ЭКГ) для выявления миокардита низкая, поскольку ЭКГ-изменения у больных с подтвержденным миокардитом несут неспецифический характер (отрицательный зубец Т, транзиторные девиации сегмента ST) [13].

Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет определить размеры полостей сердца, толщину стенок, систолическую и диастолическую функции миокарда, но не наличие миокардита. Следует напомнить, что у пациентов с молниеносным миокардитом при ЭхоКГ часто отсутствует дилатация полостей сердца, а только утолщена межжелудочковая перегородка, тогда как у больных с острым миокардитом проявляется выраженная дилатация полостей сердца. В первом случае значение ЭхоКГ для диагностики миокардита будет еще более низким [14].

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в основном используется для обнаружения значительно сниженной фракции выброса левого желудочка и уточнения аномалий движения стенки миокарда. МРТ с контрастным усилением – более чувствительная методика выявления миокардита и может обнаружить зоны повреждения миокарда у больных с острым миокардитом [15].

Следует отметить, что чувствительность и специфичность МРТ с контрастированием в отношении миокардита составляют 100 и 90% соответственно, что подтверждается данными гистологического анализа при ЭМБ [15]. У больных с острым миокардитом участки миокарда с контрастным усилением расположены в боковой стенке эпикардиальной поверхности миокарда левого желудочка, тогда как в случае ишемизированного миокарда контрастное усиление будет чаще определяться в субэндокардиальных слоях миокарда [16].

Отрицательным моментом в МРТ-диагностике является невозможность определить объем повреждения миокарда [17].

Чувствительность МРТ высока только в случаях острого миокардита, поскольку морфологические признаки хронического миокардита разрешаются через несколько недель или месяцев. Тем не менее ввиду способности МРТ определять участки воспаления миокарда данный метод диагностики может служить в качестве основного для отбора пациентов на ЭМБ [18].

### Эндомиокардиальная биопсия

«Золотым стандартом» диагностики миокардита является ЭМБ. Результат ЭМБ считается положительным в случае выявления лимфоцитарной инфильтрации миокарда в сочетании с некрозом кардиомиоцитов (Далласские критерии) [19].

В случае выявления лимфоцитарной инфильтрации при отсутствии некроза кардиомиоцитов ведут речь о так называемом «пограничном миокардите» [20].

Европейское общество кардиологов рекомендует использовать ЭМБ как можно раньше для проведения гистологических исследований, иммуногистохимии и анализа вирусного генома на основе ПЦР [21], в то время как американские клинические рекомендации подразумевают выполнение ЭМБ после оценки клинического статуса, возможных рисков и использования неинвазивной диагностики [22].

Тем не менее следует отметить, что чувствительность ЭМБ для выявления миокардита остается довольно низкой [23].

### МикроРНК-профилирование

Развитие молекулярных технологий обогатило представления о различиях профилей микроРНК для острого, хронического и молниеносного миокардитов, в т. ч. в зависимости от степени тяжести миокардиального повреждения. Например, miR-208b и miR-499 РНК активируются после повреждения миокарда и могут быть обнаружены в плазме крови больных миокардитом. Вместе с тем одновременное повышение концентраций miR 208b и miR-499 РНК наблюдается только при молниеносном вирус-индуцированном миокардите [24]. Значения других микроРНК (miR-155, miR-21, miR-146b, miR-511, и miR-212) могут быть повышены у пациентов с острым миокардитом. Однако до сих пор не обнаружены микроРНК, которые были бы специфическими для пациентов с хроническим миокардитом [25].

### Патогенез миокардита

Патогенез вирусного миокардита включает три стадии: острую (внедрение и репликация вируса); подострую (воспалительный клеточный инфильтрат); хроническую (патологическое ремоделирование сердца).

Общеизвестно, что патогенез вирусного миокардита вызван прямым повреждением кардиомиоцитов, опосредованным вирусной инфекцией и вторичным иммунным ответом. Для внедрения вируса в различные типы клеток требуется присутствие Коксаки-аденовирусного рецептора (*Coxsackie adenoviral receptor, CAR*) [26].

Установлено, что экспериментальная элиминация CAR полностью блокирует распространение вирусных инфекций в кардиомиоцитах и вирус-индуцированное воспаление в миокарде. Повышенная экспрессия CAR в миокарде пациентов с ДКМП и высокий уровень CAR в кардиомиоцитах пациентов молодого возраста может объяснить повышенную частоту развития миокардитов у последних [27].

Механизмы, лежащие в основе прямого повреждающего действия вирусов на кардиомиоциты, хорошо изучены. Энтеровирусы кодируют две протеиназы – 2A и 3C, – которые играют решающую роль в завершении полного жизненного цикла этих организмов. Далее вирусные протеиназы расщепляют незаменимые белки кардиомиоцитов, регулирующих в последних трансляцию, транскрипцию и сокращение [28].

В результате неправильно собранные белковые субстраты становятся высокотоксичными для кардиомиоцитов. Таким образом, в результате активности вирусной протеиназы происходят нарушение клеточного гомеостаза, сократительная дисфункция и апоптоз клеток, что может способствовать прямому повреждению инфицированных клеток [29].

Вирусная инфекция сердца вызывает активацию противовирусного иммунного ответа, который характеризуется инфильтрацией клеток-киллеров, макрофагов и противовирусных Т-лимфоцитов. С одной стороны, активация иммунного ответа ограничивает вирусное распро-



странение, с другой – постоянный и избыточный иммунный ответ способствует прогрессированию миокардита и последующему развитию ДКМП. Так, устойчивое повышение концентрации провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-1, может усугубить повреждение миокарда, приводя к нарушению сократительной функции его клеток [30].

Действие иммунного ответа опосредовано через цитокины, включая интерлейкины, ФНО- $\alpha$ , интерфероны (ИФН). Структура распознавания рецепторов, в т. ч. *toll*-подобных рецепторов, может распознавать вирусный геном CVB3 (*Coxsackievirus B3*) и вызывать внутриклеточный сигнальный каскад, ведущий к генерации ИФН первого типа и провоспалительных цитокинов. ИФН, в т. ч. ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , служат важным противовирусным медиатором для подавления репликации CVB3.

После внедрения вирусной инфекции происходит экспозиция аутоантигенов, таких как миозин, что может вызывать перекрестную реакцию с Коксаки-вирусными антигенами и повреждение кардиомиоцитов посредством выработки аутоантител и аутоиммунных клеток [31].

Феномен молекулярной мимикрии вирусных антигенов и антигенов клеток хозяина является причиной аутоиммунного повреждения миокарда [32].

## Лечение

В лечении миокардита выделяют три направления: этиотропное, иммуномодулирующее и симптоматическое. В клинических исследованиях в качестве противовирусных средств ИФН показали положительные эффекты. Так, в одном из исследований ИФН- $\beta$  применяли у 22 больных с тяжелой дисфункцией левого желудочка на фоне развития энтеровирусной или аденовирусной инфекции. Получен положительный результат в виде устранения вiremии у всех больных, а также улучшение миокардиальной функции у 15 больных [33].

Другие противовирусные препараты в настоящее время проходят доклинические испытания в эксперименте, и перспективы их клинического применения остаются спорными ввиду неясных механизмов действия и побочных эффектов.

Имеются данные, что некоторые химические соединения могут подавлять репликацию вирусов в миокарде. Так, астрагалозид IV может значительно снижать титры CVB3 путем регулирования ИФН- $\gamma$ , а также уменьшать инфильтрацию миокарда мононуклеарными клетками [34]. Это, в свою очередь, уменьшает развитие фиброза миокарда в экспериментальном исследовании.

Применение иммунодепрессантов при миокардите можно считать оправданным, т. к. его развитие в подостром периоде обусловлено аутоиммунным механизмом. В клиническом исследовании использование иммуносупрессорного препарата азатиоприна и преднизолона улучшало показатели насосной функции миокарда и функциональный класс сердечной недостаточности у больных миокардитом с продолжительностью симптомов больше 6 мес. [35]. Однако применение иммунодепрессантов при острых миокардитах не показало эффективных и безопасных для пациента результатов и потому в настоящее время отвергнуто [36].

Что касается применения нестероидных противовоспалительных средств, было доказано, что они могут увеличивать воспаление миокарда и смертность на модели с мышами с острым вирусным миокардитом [37], однако вполне могут применяться для лечения перикардита. Остается нерешенным вопрос о том, может ли внутривенное введение иммуноглобулина оказывать

эффективный противовирусный эффект, который был ранее показан в экспериментальных моделях на животных [38].

Симптоматическая терапия сердечной недостаточности является основной стратегией лечения миокардитов и включает применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -блокаторов, антагонистов альдостерона и блокаторов кальциевых каналов [8].

В различных экспериментальных моделях на животных ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II значительно уменьшали воспаление, некроз и фиброз миокарда и улучшали функцию левого желудочка. Протективное действие каптоприла, лозартана и олмесартана в отношении кардиомиоцитов реализуется в виде подавления процессов воспаления, некроза и фиброза миокарда на фоне аутоиммунного миокардита, что показано в ряде экспериментальных работ [39–43].

В целом  $\beta$ -блокаторы улучшают сократительную функцию миокарда и предотвращают развитие жизнеугрожающих нарушений ритма при миокардите, осложненном сердечной недостаточностью [8]. В то же время не все  $\beta$ -блокаторы ведут себя в этом отношении одинаково. Так, карведилол в экспериментальной модели у крыс с аутоиммунным миокардитом проявлял кардиопротективную функцию, подавляя генерацию провоспалительных цитокинов и оксидантов [44], в то время как применение метопролола ассоциировалось с усилением воспаления миокарда и смертностью на модели миокардита у мышей [45].

В случае терминальной стадии сердечной недостаточности, обусловленной миокардитом, следует рассматривать вопрос о применении методик механической поддержки кровообращения, а затем трансплантации сердца [46].

## Выводы

1. Миокардит остается одним из серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы, которое значительно ухудшает прогноз и качество жизни больных.
2. Вирусная инфекция и аутоиммунные факторы играют значимую роль в возникновении миокардита.
3. Сохраняются нерешенными проблемы в отношении точной диагностики миокардита, которые обусловлены разнообразием его клинических проявлений и недостатками современных методов выявления этого заболевания.
4. Перспективные методы лечения миокардита проходят клинические испытания на животных, поэтому в настоящее время еще не могут активно использоваться в лечении миокардита у человека.

## Литература

1. Fung G., Luo H., Qiu Y. et al. Myocarditis // *Circulation Research*. 2016. Vol. 118. P. 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
2. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 841–842.
3. GBD 2013 Risk Factors Collaborators; Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 743–800.
4. Kyo V., Sipila J., Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood // *Heart*. 2013 Nov. Vol. 99(22). P. 1681–1684. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304449.

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

# Фармакоэкономический анализ использования азилсартана медоксомила в лечении мягкой и умеренной эссенциальной гипертензии

д.м.н. С.В. Недогода, к.м.н. И.Н. Барыкина, к.м.н. А.С. Саласюк, В.О. Смирнова

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Для цитирования. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ использования азилсартана медоксомила в лечении мягкой и умеренной эссенциальной гипертензии // РМЖ. 2016. № 12. С. 734–738.

Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание XXI века. При этом не только само заболевание, но и, главным образом, его осложнения имеют большую клиническую и социальную значимость. Считается, что АГ – одно из самых дорогих сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому особую важность приобретают фармакоэкономические исследования эффективности терапии данного заболевания, поскольку показано, что непосредственно стоимость фармакотерапии занимает только 30% всей стоимости лечения.

Сегодня все рекомендации по лечению АГ главной задачей антигипертензивной терапии считают достижение целевого уровня артериального давления (АД). Следующей по значимости задачей являются защита органов-мишеней и положительное воздействие на факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом успешное лечение артериальной гипертензии остается сложной проблемой, несмотря на наличие нескольких классов антигипертензивных препаратов и усилия по борьбе с влиянием нездорового образа жизни на уровень артериального давления [1].

Мировой опыт последних десятилетий показал, что в ряду рекомендуемых современных гипотензивных лекарственных средств блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) занимают заслуженное место в качестве препаратов первого выбора наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, бета-блокаторами и антагонистами кальция [2].

Азилсартана медоксомил (Эдарби, «Такеда») является самым новым БРА II, одобренным FDA (*Food and Drug Administration*) 25 февраля 2011 г. для лечения АГ. Эффективность азилсартана медоксомила подтверждена массивом данных клинических исследований III фазы с участием более 6000 пациентов с АГ [3–6].

Помимо основного целевого эффекта – снижения АД – отмечены и плейотропные эффекты: кардиопротекторное действие [7], способность уменьшать инсулинорезистентность и проявления метаболического синдрома [8], антиатеросклеротическое действие [9]. Обладая хорошим профилем переносимости, азилсартана медоксомил способен обеспечивать высокую приверженность к лечению и длительный прием [10].

В последние годы в зарубежных исследованиях проведен фармакоэкономический анализ применения азилсартана медоксомила при лечении АГ, показавший его высокую затратную эффективность по сравнению с другими препаратами из группы сартанов [11, 12]. Однако российских фармакоэкономических исследова-

ний, ставивших целью сравнение азилсартана медоксомила как нового представителя БРА II с другими хорошо известными лекарствами этой же группы, до настоящего времени не было выполнено. В РФ применяются следующие представители БРА II: валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, олмесартана медоксомил, телмисартан, эпросартан, азилсартана медоксомил.

Нами был проведен информационный поиск в базах данных *Medline*, *Pubmed*, *healthconomics.ru*, *rspor.ru*, *hta-rus.ru* и др. по ключевым словам «азилсартана медоксомил», «валсартан», «ирбесартан», «кандесартан», «лозартан», «олмесартан», «телмисартан», «эпросартан», «артериальная гипертензия». Были отобраны прямые сравнительные рандомизированные клинические исследования применения азилсартана медоксомила и других БРА II у пациентов с умеренной эссенциальной АГ. Поскольку такие исследования были найдены только для препаратов азилсартана медоксомила, валсартан [5, 6, 13] и олмесартана медоксомила, анализ «затраты-эффективность» проведен для препаратов азилсартана медоксомила и валсартан. Олмесартана медоксомила в анализ не включали в связи с его небольшой долей на рынке гипотензивных препаратов. Показатель «затраты-эффективность» выражает затраты, понесенные плательщиком для достижения определенных показателей эффективности.

Исходя из изложенного целью настоящего исследования стал фармакоэкономический анализ применения БРА II азилсартана медоксомила в сравнении с оригинальным и дженерическим валсартаном при лечении пациентов с эссенциальной умеренной АГ.

## Методология

Фармакоэкономический анализ проведен согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования».

По дизайну исследование являлось ретроспективным и сопровождалось выполнением по стандартной методике анализа «затраты-эффективность» и одностроннего анализа чувствительности.

Эффективность применения азилсартана медоксомила в дозировке 40 мг и 80 мг в сравнении с валсартаном в дозировке 320 мг/сут в течение 6 нед. изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *W.B. White et al.* [6]. В исследование был рандомизирован 1291 пациент с умеренной эссенциальной АГ, средний возраст – 56 лет, среднее систолическое АД (САД) – 145 мм рт.ст. К окончанию исследования среднее



снижение амбулаторного САД/ДАД составило -16,4/-7,0 мм рт.ст. в группе азилсартана медоксомила 40 мг, -16,7/-8,3 мм рт.ст. в группе азилсартана медоксомила 80 мг, -11,3/-5,1 мм рт.ст. в группе валсартана 320 мг/сут. Процент пациентов, достигших целевого АД (<140/90 мм рт.ст. или снижение САД более чем на 20 мм рт.ст.) составил 58% в группе азилсартана медоксомила 80 мг/сут и 49% в группе валсартана в дозе 320 мг/сут ( $p < 0,05$ ).

Процент пациентов, достигших целевого АД при приеме азилсартана медоксомила в дозировке 40 мг/сут в течение 6 нед. взят по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования *G.L. Bakris et al.* [13]. В исследование было включено 1275 пациентов с умеренной эссенциальной АГ, к окончанию исследования 50% пациентов, принимавших азилсартана медоксомил в дозе 40 мг, достигли целевого АД. --

Эффективность применения азилсартана медоксомила в дозировке 40 и 80 мг/сут в сравнении с валсартаном в дозировке 320 мг/сут в течение 24 нед. изучалась *D. Sica et al.* [5] в рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании, включившем 984 пациента (средний возраст - 58 лет, среднее амбулаторное САД - 145,6 мм рт.ст.). Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие в течение 24 нед. азилсартана медоксомил в дозе 40 и 80 мг/сут или валсартан в дозе 320 мг/сут: среднее снижение амбулаторного САД к концу исследования составило -14,9 мм рт.ст., -16,9 мм рт.ст. и -11,6 мм рт.ст. соответственно. Процент достижения целевого АД в группах составил 56, 59 и 47% соответственно ( $p < 0,001$ ).

В нашем исследовании препаратами сравнения являлись оригинальные препараты, т. к. они использовались в рандомизированных клинических исследованиях, по которым проводился анализ эффективности, а также дженерические препараты валсартана - Валз (компания-изготовитель «Актавис») и Вальсакор (компания-изготовитель «КРКА»). Поскольку для данных препаратов были проведены сравнительные исследования с оригинальным препаратом валсартана (Диован) у пациентов с АГ 1-2-й степени, которые не выявили статистически значимых отличий между параметрами эффективности и безопасности оригинального валсартана и дженерических препаратов Валз («Актавис») [14] и Вальсакор («КРКА») [15] и продемонстрировали их полную терапевтическую эквивалентность, их также включили в проведенный фармакоэкономический анализ.

**Анализ затрат.** При расчете затрат учитывали только прямые затраты на следующие лекарства: азилсартана медоксомил (Эдарби, «Такеда») и валсартан (Диован, «Новартис»; Валз, «Актавис»; Вальсакор, «КРКА»). В качестве источника данных о средних розничных ценах на препараты сравнения использовался интернет-ресурс с открытым доступом [www.pharmindex.ru](http://www.pharmindex.ru).

Определяли средневзвешенную стоимость 1 мг действующего вещества и затраты на 1 день терапии (табл. 1).

Затраты на один день лечения минимальны для оригинального препарата азилсартана медоксомил (Эдарби), применяемого в дозировке 40 мг/сут, и составляют 16,40 руб. (рис. 1).

При подсчете затрат было сделано допущение, что частота визитов к врачу и объем лабораторно-инструментальных исследований при использовании препаратов сравнения одинаковы, следовательно, этой составляющей в расчетах можно пренебречь.

**Анализ эффективности затрат (Cost-effectiveness Analysis/CEA).** Для каждого из исследуемых препаратов был проведен расчет показателя соотношения «затраты-эффективность» (*cost-effectiveness ratio, CER*). В рамках данного исследования эффективность была выражена в способности препаратов сравнения снижать САД по данным амбулаторного измерения за 6 и 24 нед. терапии, а также процент пациентов, достигших целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) или снижения САД более чем на 20 мм рт.ст. за 6 и 24 нед. терапии. Учитывались только прямые затраты на фармакотерапию.

**Таблица 1. Затраты на терапию лекарственными препаратами валсартана и азилсартана медоксомил**

Дозировка	Цена за 1 упаковку, руб.	Стоимость 1 мг, руб.	Средняя стоимость 1 мг, руб.	Суточная доза, мг	Затраты на 1 день лечения, руб.
<b>Валсартан (Диован)</b>					
таб. п/обол. 80 мг № 28	1574,38	0,70	0,57	320	182,40
таб. п/обол. 160 мг № 28	1972,33	0,44			
<b>Валсартан (Валз)</b>					
таб. п/обол. 40 мг № 28	271,94	0,24	0,13	320	41,60
таб. п/обол. 80 мг № 28	327,36	0,15			
таб. п/обол. 80 мг № 98	800,72	0,10			
таб. п/обол. 160 мг № 28	392,03	0,09			
таб. п/обол. 160 мг № 98	995,73	0,06			
<b>Валсартан (Вальсакор)</b>					
таб. п/обол. 80 мг № 28	234,73	0,10	0,07	320	22,40
таб. п/обол. 80 мг № 30	214,21	0,09			
таб. п/обол. 80 мг № 90	464,44	0,06			
таб. п/обол. 160 мг № 30	305,11	0,06			
таб. п/обол. 160 мг № 90	658,51	0,04			
таб. п/обол. 320 мг № 28	443,64	0,05			
<b>Азилсартана медоксомил (Эдарби)</b>					
таб. 40 мг № 28	560,13	0,5	0,41	40	16,40
таб. 80 мг № 28	723,8	0,32		80	32,80

Примечание: таб. п/обол. – таблетки покрытые оболочкой.

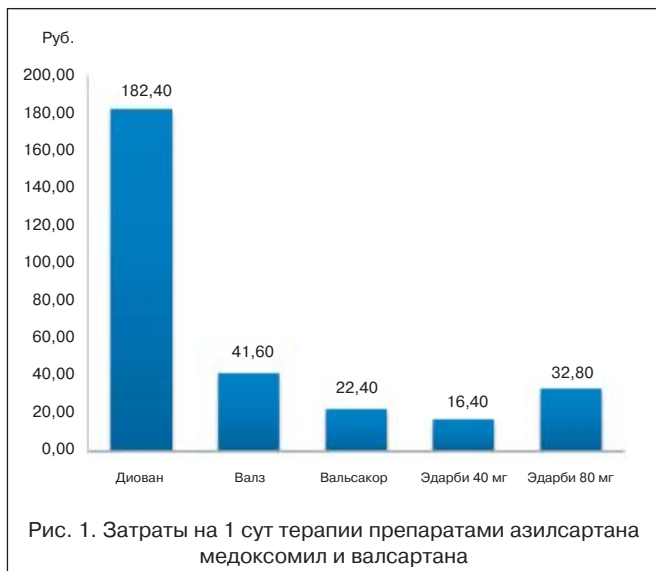
Доминирующим считался препарат, обладающий наименьшим показателем «затраты-эффективность». Расчет показателя «затраты-эффективность» осуществлялся по следующей формуле [16]:

$$CER = DC/Ef,$$

где CER – показатель «затраты-эффективность»;

DC – прямые затраты на фармакотерапию;

Ef – эффективность терапии.



В случае когда применение более эффективного препарата сопряжено с увеличением затрат, целесообразен расчет инкрементального (доавленного) соотношения «затраты-эффективность» (*Incremental cost-effectiveness ratio, ICER*), отражающего дополнительные затраты на каждую дополнительную единицу эффективности, связанные с применением более эффективного препарата. Данный показатель рассчитывали по следующей формуле [16]:

$$ICER = C_1 - C_2 / Ef_1 - Ef_2,$$

где ICER – показатель инкрементального (доавленного) соотношения «затраты-эффективность»;

$C_1 - C_2$  – разница затрат на сравниваемые препараты;

$Ef_1 - Ef_2$  – разница в эффективности сравниваемых препаратов (по выбранным критериям эффективности).

**Анализ фармакоэкономической целесообразности.** Для преодоления формальных ограничений, свойственных анализу эффективности затрат, в анализ был также включен расчет порогового значения «готовность общества платить» (*willingness to pay ratio, WTP*) за положительное изменение клинических исходов (в данном случае снижение САД по данным амбулаторного измерения за 6 и 24 нед. терапии, а также процент пациентов, достигших целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.)), рассчитанного как размер трехкратного внутреннего валового продукта на душу населения [20]. В РФ в 2014 г. готовность общества платить составляло:  $WTP = 71\,406\,399$  млн руб./143 666 931 человек = 497 027 руб./чел в год  $\times 3 = 1\,491\,082$  руб./год.

Таблица 2. Результаты анализа эффективности препаратов для лечения АГ

Препарат	6 нед. терапии		24 нед. терапии	
	Снижение САД, мм рт.ст.	Процент достижения целевого АД	Снижение САД, мм рт.ст.	Процент достижения целевого АД
Валсартан	-11,3 [6]	49% [6]	-11,6[5]	47%[5]
Азилсартана медоксомил 40 мг	-16,4 [6]	50% [13]	-14,9 [5]	56%[5]
Азилсартана медоксомил 80 мг	-16,7 [6]	58% [6]	-16,9[5]	59%[5]

Таблица 3. Затраты на препараты для лечения АГ в течение 6 и 24 нед.

МНН	Торговое наименование	Затраты на лечение в течение 6 нед., руб.	Затраты на лечение в течение 24 нед., руб.
Валсартан	Диован	7660,80	30 643,20
	Валз	1747,20	6988,80
	Вальсакор	940,80	3763,20
Азилсартана медоксомил	Эдарби 40 мг	688,80	2755,20
	Эдарби 80 мг	1377,60	5510,40

Таблица 4. Результаты анализа «затраты-эффективность»

Торговое наименование	Затраты на терапию, руб.	Эффективность		«Затраты-эффективность»	
		снижения САД, мм рт.ст.	достижения целевого АД, %	снижения САД, мм рт.ст.	достижения целевого АД
<i>Терапия в течение 6 нед.</i>					
Диован	7660,80	11,3	49	677,95	156,34
Валз	1747,20	11,3	49	154,62	35,66
Вальсакор	940,80	11,3	49	83,26	19,20
Эдарби 40	688,80	16,4	50	42,00	13,78
Эдарби 80	1377,60	16,7	58	82,49	23,75
<i>Терапия в течение 24 нед.</i>					
Диован	30 643,20	11,6	47	2641,66	651,98
Валз	6988,80	11,6	47	602,48	148,70
Вальсакор	3763,20	11,6	47	324,41	80,07
Эдарби 40	2755,20	14,9	56	184,91	49,20
Эдарби 80	5510,40	16,9	59	326,06	93,40



**Таблица 5. Величина инкрементального коэффициента эффективности приращения затрат (ICER) для сравниваемых препаратов**

Значение ICER	Эдарби 80 мг в сравнении с Вальсакором
ICER при снижении САД (24 нед.)	329,66 руб.
ICER при достижении целевого АД (24 нед.)	145,6 руб.

Применительно к данному фармакоэкономическому анализу «готовность общества платить» – это показатель, выражающий ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения препаратов, т. е. являющуюся экономически приемлемой в рамках системы компенсаций затрат на лекарственные препараты льготным категориям граждан.

При анализе чувствительности затрат на лечение АГ нами моделировалось изменение цены на азилсартана медоксомил (Эдарби).

## Результаты

По данным анализа эффективности, все БРА II эффективно снижали АД (табл. 2). Как видно, наибольшее число пациентов, достигших целевого АД, оказалось в группе азилсартана 80 мг/сут, наименьшим – в группе валсартана.

Исходя из дизайна исследования были рассчитаны прямые затраты на БРА II в течение 6 и 24 нед. у пациентов с умеренной АГ (табл. 3).

Полученные данные позволили рассчитать показатель «затраты-эффективность» по критериям снижения амбулаторного САД и достижения целевого АД в течение 6 и 24 нед. терапии (табл. 4).

По данным анализа эффективности показано, что наименьший показатель «затраты-эффективность» для сравниваемых критериев эффективности наблюдается при применении азилсартана медоксомила (Эдарби) в течение 6 нед. При этом во всех случаях данный показатель ниже в сравнении азилсартана медоксомила 40 мг/сут (Эдарби) не только с оригинальной формой (Диован), но и дженерическими (Валз, Вальсакор) формами валсартана. При 24-недельном применении препарат Эдарби 40 мг сохраняет преимущество по показателю «затраты-эффективность» в сравнении с оригинальной (Диован) и дженерической (Валз, Вальсакор) формами валсартана (рис. 2, 3).

В связи с тем что прямые затраты на лекарственную терапию при использовании Эдарби 80 мг/сут оказались выше, чем при использовании Вальсакора в дозе 320 мг/сут, при большей антигипертензивной эффективности, был рассчитан ICER по каждому из критериев эффективности для Эдарби 80 мг/сут в сравнении с Вальсакором (табл. 5).

Как показал анализ, во всех случаях величина ICER для анализируемых параметров эффективности при использовании азилсартана медоксомила не только ниже 1 491 082 руб. («порог готовности платить») (ППП)



НОВОЕ РЕШЕНИЕ  
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**  
ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ УЖЕ  
НА 2-Й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ<sup>1-5</sup>

**ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ САРТАНЫ\***  
В СНИЖЕНИИ АД<sup>1-5</sup>

**НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ АД**  
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ<sup>1-5</sup>

**УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО\*\***

  
**эдарби®**  
азилсартана медоксомил  
40 мг / 80 мг таблетки

\* Валсартан, кандесартан, олмесартан  
\*\* Уверенное превосходство в снижении клинического и среднесуточного АД по сравнению с препаратами валсартан, кандесартан и олмесартан

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по применению препарата.
2. Bakris G. et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81-8.
3. Sica D. et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467-472.
4. White W. et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413-20.
5. Rakugi H. et al. Hypertens Res. 2012; 35(5): 552-8.



**Сокращенная информация по назначению**

**Торговое название:** Эдарби® **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма:** таблетки 40 мг, 80 мг. **Показания:** Эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата. **Беременность:** одновременный прием противопоказан у пациенток с сахарным диабетом; возраст до 18 лет; тяжелые нарушения функции печени. **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимается внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приема очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, миалгические спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отеки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** **С осторожностью:** тяжелая хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность тяжелой степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояние, сопровождающееся снижением объема циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкальциемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом Эдарби® обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, тел. +7 (495) 933 5511; факс: +7 (495) 502 1625. Рег. Уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: июль 2015

в РФ за 2014 г.), но и ниже 1/3 ППП (497 027 руб.). Таким образом, применение азилсартана медоксомила (Эдарби) является экономически эффективным и выгодным [17, 18].

Учитывая суммарные данные анализа эффективности затрат, можно сделать вывод, что терапия умеренной АГ препаратом Эдарби фармакоэкономически це-

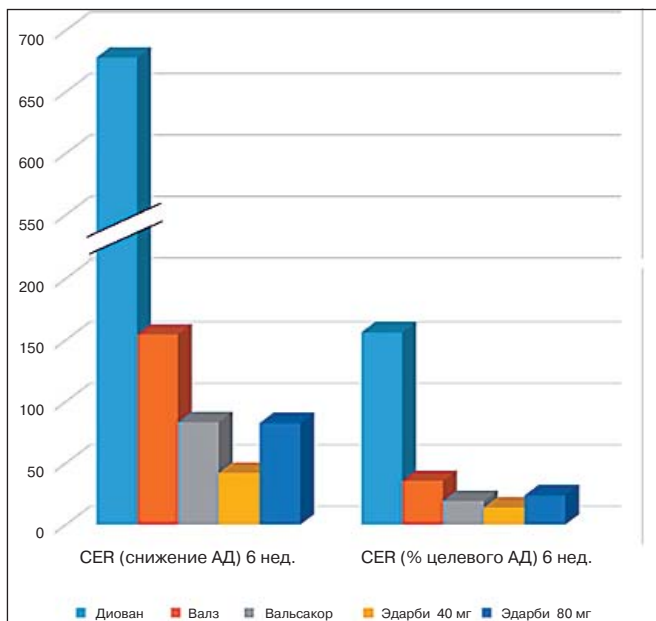


Рис. 2. Величина «затраты-эффективность» для сравниваемых препаратов при 6-недельной терапии

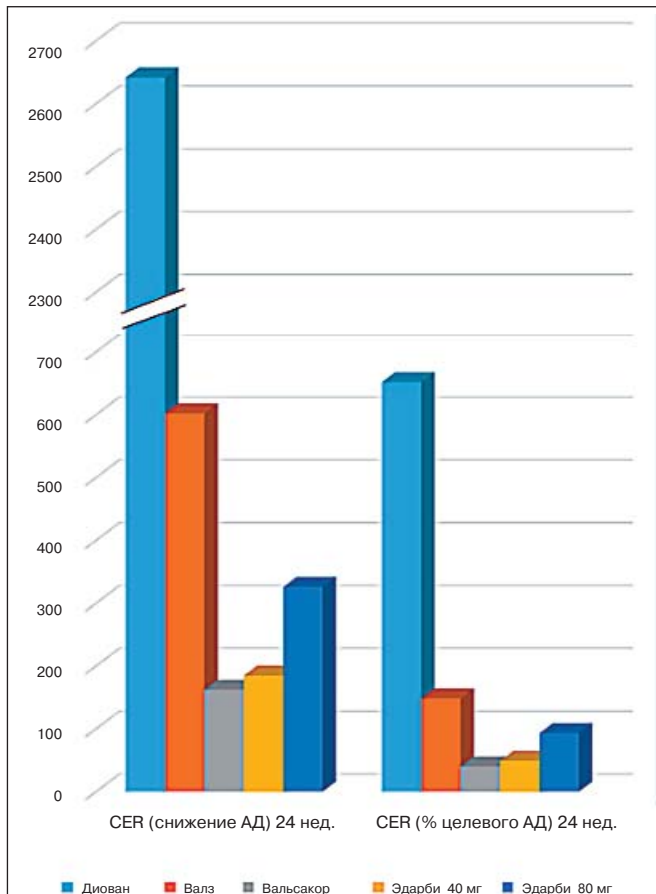


Рис. 3. Величина «затраты-эффективность» для сравниваемых препаратов при 24-недельной терапии

лесообразней по сравнению с Диованом, Валзом и Вальсакором.

### Анализ чувствительности

Для оценки устойчивости модели был выполнен однофакторный анализ чувствительности, который проводится при отсутствии необходимости более подробного анализа в рамках предпринятого объема исследования [19].

Результаты анализа чувствительности для азилсартана медоксомила показали, что при снижении цены на оригинальный препарат Эдарби отмечается увеличение разрыва в сравнении с затратами на оригинальный препарат валсартана – Диован и приближение к затратам на Валз – дженерик валсартана.

### Выводы

Фармакоэкономический анализ применения азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном при лечении пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ показал следующие преимущества.

1. Применение азилсартана медоксомила сопряжено с наименьшими суточными затратами. Один день лечения Эдарби в суточной дозировке 40 мг составляет 16,40 руб.

2. По данным прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований, применение азилсартана медоксомила сопряжено с лучшими результатами по показателям снижения САД и проценту пациентов, достигших целевого уровня артериального давления, по сравнению с эффектами валсартана.

3. Анализ показателя «затраты-эффективность» выявил, что наименьшее его значение по выбранным критериям эффективности наблюдается при применении азилсартана медоксомила (Эдарби) в течение 6 нед. При этом во всех случаях данный показатель ниже в сравнении с таковым при применении оригинальной (Диован) и дженерических (Валз, Вальсакор) форм валсартана. При 24-недельном лечении препарат Эдарби сохраняет преимущество по показателю «затраты-эффективность» в сравнении с оригинальной (Диован) и дженерической (Валз) формами валсартана.

### Заключение

Проведенный анализ демонстрирует клинико-экономические преимущества азилсартана медоксомила (Эдарби) не только по сравнению с оригинальным препаратом валсартана – Диованом, но и с дженерическим валсартаном – Валзом. При сопоставлении рассмотренных стратегий лечения умеренной АГ очевидно клинико-экономическое преимущество препарата Эдарби, применение которого представляется целесообразной альтернативой из-за более высокой клинической эффективности и меньших финансовых затрат.

### Литература

1. Кобалава Ж.Д. и др. Перспективы лечения артериальной гипертонии // Артериальная гипертония. 2013. Т. 19. № 4.
2. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Blood pressure. 2013. Vol. 22. №. 4. P. 193–278.
3. B inner G. et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril: PP. 16.112 // J of Hypertension. 2010. Vol. 28. P. e283.
4. Rakugi H. et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study // Hypertension Research. 2012. Vol. 35. № 5. P. 552–558.

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



# Кровотечения при инвазивной тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом: распространенность, современные подходы к оценке риска и профилактике (обзор литературы)

д.м.н. В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, А.М. Кочергина<sup>1,2</sup>, Н.А. Кочергин<sup>1</sup>,  
д.м.н. В.И. Ганюков<sup>1</sup>, профессор О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

<sup>2</sup>ГБУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Для цитирования: Кашталап В.В., Кочергина А.М., Кочергин Н.А. и др. Кровотечения при инвазивной тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом: распространенность, современные подходы к оценке риска и профилактике // РМЖ. 2016. № 12. С. 739–743.

**Актуальность.** В Российской Федерации показатели смертности от болезней системы кровообращения, в т. ч. от острых коронарных синдромов (ОКС), превышают таковые в странах Западной Европы и Северной Америки [1, 2]. Оптимизация ведения пациентов с ОКС остается одной из основных задач здравоохранения нашей страны [3]. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются общепризнанным методом реваскуляризации при ОКС, оптимальным по соотношению эффективности и безопасности [4, 5]. Однако геморрагические осложнения у пациентов с ОКС продолжают быть актуальной и до сих пор не решенной проблемой [6].

По результатам ряда исследований, показатели летальности среди пациентов с ОКС, при развитии кровотечений в госпитальном периоде, значительно отличаются от таковых в популяции больных без геморрагических осложнений, достигая 11% в зависимости от тяжести заболевания. При этом в группах без кровотечений частота госпитальной летальности не превышала 6% [7]. Неблагоприятный эффект «больших» кровотечений, развившихся у пациентов с ОКС на госпитальном этапе, сохраняется и в отдаленном периоде заболевания. Так, по результатам 3-летнего этапа наблюдения у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в исследовании HORIZONS-AMI смертность среди больных с развившимся на госпитальном этапе лечения «большим» геморрагическим осложнением составила 5,8% в группе с использованием в качестве антикоагулянта бивалирудина и 14,6% в группе с использованием гепарина и эпифибатида ( $p=0,025$ ) [8].

Механизмы неблагоприятного влияния геморрагических осложнений на исход ОКС включают ухудшение гемодинамики на фоне кровотечения, необходимость отмены дезагрегантов и антикоагулянтов, что провоцирует рецидив коронарной недостаточности, активацию провоспалительного статуса на фоне гемотрансфузии и резорбции крови [9].

С одной стороны, кровотечения при ОКС – неизбежная расплата за активное внедрение инвазивных методов лечения и агрессивной антитромбоцитарной терапии, при этом прогнозирование развития геморрагиче-

ских осложнений в реальной клинической практике ведения пациентов с ОКС почти не осуществляется. С другой стороны, практикующие врачи часто сознательно отказывают пациентам в применении эффективных методов реперфузии и агрессивной антитромбоцитарной терапии, если предполагают у них возможность развития геморрагических осложнений, ухудшая таким образом течение основного заболевания [10].

Особенно опасна такая «дискриминация» для пожилых пациентов. Установлено, что, переоценивая риск развития кровотечений у пациентов с ОКС высокого сердечно-сосудистого риска (пожилой возраст, фибрилляция предсердий, сахарный диабет), практикующие врачи в реальной клинической практике предпочитают не назначать двойную антиагрегантную терапию более чем в 70% случаев [11]. Однако назначение второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС может повысить риск развития геморрагических осложнений не более чем на 7–15% в зависимости от исходного риска развития кровотечений [12]. При этом польза от назначения полного объема дезагрегантной и антикоагулянтной терапии для пациента с ОКС, в т. ч. пожилого возраста, с точки зрения улучшения ближайшего и отдаленного прогноза не вызывает сомнений и подтверждена результатами клинических исследований [13, 14]. Вышеперечисленные факты требуют от практикующего врача объективной оценки риска кровотечений у пациентов с ОКС и возможности применения всех доступных методов их профилактики [15].

В поиске решения изложенной проблемы выполнен обзор литературы, цель которого – получить объективную информацию о риске развития кровотечений у пациентов с ОКС при инвазивном ведении в условиях реальной клинической практики, о современных подходах к оценке риска геморрагических осложнений и имеющихся возможностях их профилактики.

## Частота геморрагических осложнений у пациентов с ОКС

В настоящее время под геморрагическими осложнениями понимают любое внутреннее или внешнее кро-

вотечение у пациентов с ОКС, в т. ч. все посткатетеризационные гематомы как осложнение сосудистого доступа при проведении коронарографии [4].

Частота геморрагических осложнений при ОКС значительно варьирует в зависимости от типа проводимого исследования – рандомизированного клинического или регистрового [16]. Согласно зарубежным регистровым исследованиям частота развития «больших», или «тяжелых», кровотечений при ОКС может составлять от 1 до 10% в зависимости от вида выполняемой реваскуляризации и применяемой терапии [17].

По результатам регистрового исследования CRUSADE, дизайн которого предусматривал рутинное выявление геморрагических осложнений, частота любых кровотечений при ОКС без подъема сегмента ST составила от 3,1 до 19,5% в зависимости от исходной клинической тяжести заболевания и избранной стратегии ведения (инвазивной или консервативной) [18].

В регистре ОКС – ACTION Registry-GWTG, который функционирует с 2007 г., частота «больших» кровотечений при любом типе ОКС составляет от 5,5 до 10,8%. При этом максимальная частота геморрагических осложнений зарегистрирована в группе больных с тяжелой коморбидной патологией, без выполнения коронарографии [19]. По результатам другого регистрового исследования, частота геморрагических осложнений более 10% характерна для группы пациентов с ОКС и высоким риском кровотечений, включая так называемых «хрупких» пациентов пожилого возраста, с низкой массой тела и наличием почечной дисфункции [20].

Результаты оценки геморрагических событий у пациентов с ОКС в рамках многоцентровых клинических исследований дают сходные данные. Сравнительная частота общего количества кровотечений по результатам ряда зарубежных клинических исследований у пациентов с ОКС представлена на рисунке 1.

Столь широкий диапазон показателей частоты геморрагических событий у пациентов с ОКС (от 0,5 до 10%) можно объяснить отсутствием единых подходов к классификации кровотечений, различием схем назначаемой антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, используемых в этих исследованиях, многообразием подходов к реваскуляризации (ферментативной или эндоваскулярной), разными типами сосудистого доступа, различиями в технологии и инструментарию при выполнении коронарографии, а также включением в метаанализ пациентов с различными типами ОКС. В одном из метаанализов проведенных в конце 1990-х – начале 2000-х годов клинических исследований с участием пациентов с ОКС сообщается, что частота «больших» кро-

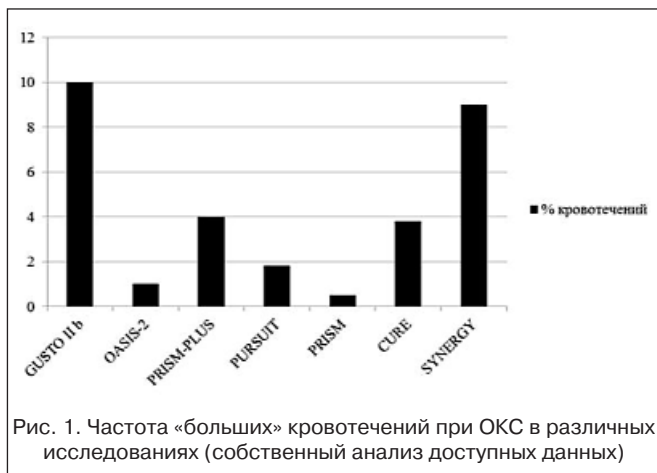


Рис. 1. Частота «больших» кровотечений при ОКС в различных исследованиях (собственный анализ доступных данных)

вотечений может достигать 9,5%, а общее число геморрагических осложнений («больших» и «малых») – 17% (в исследовании ASSIST в группе пациентов с ОКС с применением агрессивной схемы антитромбоцитарной терапии – гепарина и эпитифибатида – выявлена максимальная частота геморрагических осложнений) [21].

В клинических исследованиях, выполненных в последние годы относительно пациентов с ОКС, зарегистрированная частота «больших» кровотечений снизилась до 5,5%, что эксперты связывают, прежде всего, с использованием трансрадиального сосудистого доступа для проведения экстренной коронарографии [22].

Действительно, переход при выполнении сосудистого доступа у пациентов с ОКС от трансфеморальной техники к трансрадиальной позволил снизить смертность, частоту развития повторных сердечно-сосудистых событий и «больших» кровотечений у пациентов с ОКС и инвазивной тактикой ведения. Этот факт был подтвержден в метаанализе 17 многоцентровых клинических исследований с включением более 17 тыс. пациентов с ОКС, выполненном G. Ando et al. [23].

Отечественных работ, посвященных оценке частоты развития геморрагических осложнений при ОКС, недостаточно, в основном это данные многоцентровых регистровых исследований (РЕКОРД-1-3) [24] или результаты одноцентровых ретроспективных исследований [25], в которых частота общего количества геморрагических осложнений при всех типах ОКС оценена как 10%. В этих исследованиях, как правило, кровотечения не классифицируются с помощью известных шкал оценки их тяжести, поскольку рутинная клиническая практика российских стационаров этого не требует. В основном российские регистровые исследования позволяют разделить все кровотечения на «большие» и «малые» в зависимости от уровня снижения гемоглобина и потребности в гемотрансфузии.

Официальные показатели статистики здравоохранения РФ, посвященные проблеме ОКС, не требуют выделения геморрагических осложнений, поэтому перспективные регистровые исследования, направленные на уточнение частоты геморрагических осложнений при ОКС, в российской клинической практике достаточно актуальны и значимы для практического здравоохранения.

### Подходы к классификации кровотечений у пациентов с ОКС

В настоящее время для оценки тяжести геморрагических осложнений при ОКС известно множество шкал: TIMI, GUSTO, REPLACE-2, ACUTY, PLATO, HORIZONS-AMI. Все они разработаны авторами протоколов одноименных клинических исследований, посвященных чаще всего изучению антитромбоцитарных препаратов при ОКС [26, 27].

Наиболее часто для оценки тяжести кровотечений в рамках клинических исследований и в реальной клинической практике используются шкалы TIMI и GUSTO [4]. Классификация TIMI основана на клинико-лабораторных показателях. Так, «большими» кровотечениями согласно этой шкале являются интракраниальные, а также любые кровотечения, которые обусловили снижение уровня гемоглобина на 50 г/л и более от исходного значения. «Тяжелым» кровотечением по шкале GUSTO считается интракраниальное, а также любое другое геморрагическое событие, компрометирующее системную гемодинамику и требующее медицинского вмешательства (гемотрансфузия, хирургическая остановка кровотечения).

Несколько более широкий круг «больших» кровотечений предлагается авторами шкалы REPLACE-2 [28]:



интракраниальное, приведшее к падению гемоглобина на 30 г/л и более от исходного значения, любое кровотечение, потребовавшее переливания 2 и более единиц донорской крови, а также забрюшинные гематомы.

Едиными принципами определения тяжести кровотечения руководствовались и в исследованиях ACUTY [29] и HORIZONS-AMI [30]. К «большим» кровотечениям эти шкалы относят интракраниальные, внутриглазные, забрюшинные, кровотечения из места сосудистого доступа, потребовавшие хирургического вмешательства, постпункционные гематомы диаметром 5 см и более, снижение уровня гемоглобина на 30 г/л и более от исходного значения, любую потребность в гемотрансфузии.

Для преодоления возникших разногласий при сравнении результатов различных клинических исследований в отношении геморрагических осложнений Исследовательский академический консорциум по кровотечениям (BARC) предложил свою стандартизованную классификацию геморрагических осложнений [31] для использования у пациентов с проведением elective и экстренных ЧКВ при всех типах ОКС. Классификация оценки тяжести кровотечений BARC подразумевает их разделение на 5 типов в зависимости от выраженности, клинических и лабораторных проявлений, а также последствий этого осложнения, начиная с типа 0 – отсутствия всяких признаков кровотечения и заканчивая типом 5 – фатальным кровотечением. В особый тип 4 выделяются все кровотечения, ассоциированные с коронарным шунтированием [32]. В настоящее время классификация BARC предлагается в качестве унифицированного стандарта для оценки тяжести геморрагических осложнений при планировании дизайна протоколов клинических исследований у пациентов с ОКС [33].

По результатам исследования TRACER определено, что использование у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST шкалы BARC для оценки тяжести кровотечений позволяет дополнительно прогнозировать риск развития сердечно-сосудистой смерти, частота которой пропорциональна исходной тяжести госпитального кровотечения [34]. Результаты этого исследования позволяют использовать шкалу BARC не только в качестве оптимальной модели оценки тяжести кровотечения у пациентов с ОКС, но и для прогнозирования отдаленного исхода заболевания.

Тем не менее даже шкала BARC не учитывает возраста пациента с ОКС в качестве фактора, усугубляющего тяжесть состояния при развитии кровотечений. Вопреки этому практические наблюдения показывают, что одинаковое по тяжести геморрагическое событие может иметь значительно более негативные последствия у пожилых больных, чем у пациентов молодого возраста.

### **Возраст как фактор риска развития кровотечений и их тяжести**

Несмотря на большое количество работ, посвященных ведению пациентов с ОКС, рандомизированные исследования по проблеме выявления геморрагических осложнений у пожилых пациентов носят единичный характер. Вместе с тем эти исследования указывают на высокую распространенность среди пожилых известных факторов риска кровотечений: хронической болезни почек, предшествующей анемии, гастроэнтерологических заболеваний, сахарного диабета [35, 36].

Бесспорно, что возраст пациента является значимым фактором как неблагоприятного течения коронарного атеросклероза, так и риска геморрагических

осложнений [37]. По данным M. Zielinska et al., у пациентов с ОКС старше 85 лет частота «больших» кровотечений, связанных с местом доступа при проведении коронарографии, достигала 5,5%, тогда как у больных до 85 лет – только 2,3% [38]. При этом пациенты с ОКС старше 85 лет чаще нуждались в пролонгировании госпитального лечения и проведении гемотрансфузии. При этом госпитальный прогноз их был закономерно хуже, чем у более молодых больных.

Вместе с тем, несмотря на большую частоту развития геморрагических осложнений при выполнении первичных ЧКВ у пожилых пациентов, потенциальное снижение госпитальной летальности и улучшение отдаленных результатов у них оправдывают возможные риски. Согласно данным одного из одноцентровых исследований, относительный риск развития геморрагических осложнений при ОКС с подъемом сегмента ST увеличивается с возрастом, однако эффективная реперфузия в пожилом возрасте снижает число летальных исходов больше, чем у пациентов более молодого возраста [20].

Факт состоявшегося кровотечения у пожилого пациента может быть рассмотрен как триггер для дополнительной активации протромбогенного цитокинового каскада системного воспалительного ответа, спазма артериол и развития гемической гипоксии, что в совокупности способно усугубить ишемию миокарда при ОКС и ухудшить прогноз [39].

Вышеназванные обстоятельства следует рассматривать в качестве аргументов для максимальных усилий в улучшении подходов к риск-стратификации и профилактике кровотечений при проведении ЧКВ у пациентов пожилого возраста с ОКС.

### **Современные подходы к риск-стратификации и методы снижения риска геморрагических осложнений**

Риск-стратификация повторных ишемических событий при ОКС в последние годы заняла довольно прочные позиции в клинических рекомендациях. В то же время стратификация риска геморрагических осложнений вызывает затруднения и редко используется «у постели больного». Вместе с тем известная в настоящее время шкала риска развития кровотечений CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes), разработанная в ходе исследования, включившего 71 277 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, имеет серьезную доказательную базу [18]. Для подсчета баллов по этой шкале учитывают такие показатели, как исходный уровень гематокрита менее 36%, клиренс креатинина, частота сердечных сокращений (ЧСС), женский пол, наличие признаков застойной сердечной недостаточности при поступлении, систолическое артериальное давление менее 110 мм рт.ст. или более 180 мм рт.ст., заболевания сосудов и сахарный диабет. Полученный суммарный балл в диапазоне от 1 до 100 позволяет прогнозировать риск кровотечений в госпитальный период ОКС. Риск развития осложнений, выражаемый в процентах, возрастает в зависимости от набираемых баллов: от 3,1% – очень низкий риск (20 баллов) до 19,5% – очень высокий риск (50 баллов). Валидность модели проверена на 17 857 больных, включенных в регистр CRUSADE, и имеет равнозначную прогностическую ценность вне зависимости от выбранной стратегии ведения (консервативной или инвазивной) и объема получаемой антитромбоцитарной терапии.

Примером продолжающегося активного поиска новых факторов риска развития кровотечений является

исследование R. Mehran et al., опубликовавших на основании собственных данных шкалу риска развития «больших» кровотечений при ОКС [40].

В основу этой шкалы легли результаты логистического регрессионного анализа данных 17 421 пациента, включенного в два клинических исследования, посвященных напрямую ингибитору тромбина – бивалирудину, применяемому при ОКС без подъема сегмента ST: ACUITY (Acute Catheterisation and Urgent Intervention Triage strategy) и HORIZONS-AMI (Harmonising Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction). Авторы определили семь независимых предикторов кровотечения: женский пол, возраст, повышение уровня креатинина сыворотки крови, количество лейкоцитов, наличие исходной анемии, тип инфаркта миокарда, а также применение антикоагулянта и антиагреганта и их вид. В зависимости от суммы баллов, набранной в каждом случае, риск определялся в диапазоне от 1 до 40%.

Еще одна известная шкала прогнозирования риска развития кровотечений – ACTION – была разработана по результатам дополнительного субанализа регистра ACTION Registry®-GWTG™, который включал пациентов со всеми типами ОКС. Эта шкала предусматривает довольно большое число факторов риска: ЧСС при поступлении, исходный уровень гемоглобина менее 120 г/л, женский пол, значение креатинина крови при поступлении пациента, возраст, изменения на ЭКГ, признаки острой сердечной недостаточности при поступлении, сахарный диабет, периферический атеросклероз, масса тела, уровень систолического артериального давления при поступлении. Каждому критерию присваивается балл, отражающий его вклад в риск последующих кровотечений. Условно пациенты, набравшие не более 40 баллов по шкале ACTION, считаются больными низким и среднего расчетного риска развития кровотечений, набравшие более 40 баллов – пациенты высокого расчетного риска развития кровотечений [19].

Таким образом, в настоящее время не существует общепринятой шкалы оценки риска кровотечений. Вероятно, необходимо валидизировать известные шкалы для каждой конкретной популяции пациентов с ОКС в целях определения наиболее оптимальной из них и прогностически точной шкалы.

### Медикаментозная терапия как фактор риска кровотечений и метод их профилактики

Использование агрессивных схем антитромбоцитарной терапии ОКС может повышать риск развития кровотечений, в связи с чем у пациентов с исходно высоким риском развития таковых особенно актуальным является выбор антитромбоцитарных препаратов с известным минимальным риском геморрагических осложнений [41].

В качестве антикоагулянтов в лечении ОКС до последнего времени наиболее часто использовались различные гепарины – нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины – эноксапарин, дальтепарин и др. Гепарин был открыт McLean и Howell около 100 лет назад – в 1916 г. [42]. Несмотря на широкое распространение гепарина в клинической практике ведения пациентов с ОКС, он имеет существенные ограничения: для его антикоагулянтной активации требуется определенная концентрация в плазме антитромбина III, недостаток которого может нивелировать эффекты гепарина. Вторым важным ограничением использования гепарина является развитие редкого, но достаточно тяжелого осложнения – гепарин-индуцированной тромбо-

цитопении, которая может привести к развитию жизнеугрожающих кровотечений [43].

Для снижения риска геморрагических осложнений при использовании гепарина рекомендуется расчет дозировки препарата исходя из веса пациента с ОКС (первоначальный внутривенный болюс 60–100 единиц гепарина на килограмм веса больного). У пожилых пациентов рекомендуются минимальные дозировки (60 единиц). Дальнейшее внутривенное инфузионное введение гепарина осуществляется только при обязательном контроле параметров коагулограммы. Абсолютно недопустимым является применение гепарина в виде болюсов по 5000 или 10 000 единиц независимо от веса пациента с ОКС, что достаточно часто встречается в реальной клинической практике.

Другой часто используемый антикоагулянт в лечении пациентов с ОКС – бивалирудин. Бивалирудин – синтетический аналог антикоагулянта гирудина. Еще в 1884 г. J.В. Насcraft выделил из секрета слюны пиявок и описал гирудин в качестве антикоагулянтного препарата – прямого ингибитора тромбина [44]. Гирудин характеризовался высокой антикоагулянтной эффективностью, однако и высоким же риском развития геморрагических осложнений. Его синтетический аналог – бивалирудин целенаправленно лишен эффекта избыточной антикоагуляции и впервые был использован в клинической практике 20 лет назад [45].

Первое рандомизированное клиническое исследование результатов применения гепарина и бивалирудина в качестве антикоагулянтов показало отсутствие различий по смертности и частоте рецидивов инфарктов миокарда между группами пациентов, но достоверно большее число геморрагических осложнений в группе использования гепарина [46].

В исследовании HORIZONS-AMI бивалирудин показал значимые преимущества в отношении снижения риска комбинированной конечной точки (ККТ) у пациентов с ОКС по сравнению с использованием нефракционированного гепарина в сочетании с блокаторами IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов (абциксимаб) (частота 9,2% в группе бивалирудина и 12,1% в группе гепарина и абциксимаба) [47]. Структура ККТ в этом исследовании включала и «большие» кровотечения (4,9% в группе бивалирудина и 8,3% в группе гепарина и абциксимаба). При этом значимых различий по частоте развития ишемических событий между группами выявлено не было, а по частоте тромбозов стентов группа гепарина и абциксимаба показала некоторые преимущества (1,3% в группе бивалирудина и 0,3% в группе гепарина и абциксимаба).

Подобные результаты были получены в исследовании EUROMAX, дизайн которого предусматривал разделение пациентов с ОКС на группу догоспитального применения бивалирудина и группу применения гепарина в сочетании с избирательными блокаторами IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов (63% больных). Первичная конечная точка (смерть и «большие» кровотечения, не связанные с коронарным шунтированием, в течение 30 дней наблюдения) была значительно ниже в группе догоспитального назначения бивалирудина (5,1%), чем в группе гепарина (8,5%) [48].

В исследовании REPLACE-2 [49], наоборот, частота «больших» кровотечений значительно снижалась при использовании бивалирудина (2,4%) по сравнению с таковой при использовании гепарина (4,1%) в качестве основного антикоагулянта с избирательным применением блокаторов IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов ( $p < 0,001$ ).



По результатам ряда метаанализов клинических исследований с применением бивалирудина у пациентов с ОКС в качестве альтернативы нефракционированному гепарину [50, 51] было выявлено значимое снижение 30-дневного риска развития кровотечений. Однако в этой же группе пациентов была выявлена и более высокая частота тромбозов стентов и повторных экстренных реваскуляризований [относительный риск (ОР) 1,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24–2,40;  $p < 0,001$ ], а также не было отмечено влияния на показатели 30-дневной летальности у больных с ОКС, что закономерно вызвало сомнения в целесообразности широкого использования этого препарата для надежной гипокоагуляции при ОКС.

Однако недавний метаанализ клинических исследований с включением более 11 тыс. пациентов с ОКС и стабильной ишемической болезнью сердца, подвергнутых ЧКВ [52], показал, что использование бивалирудина ассоциируется с большей частотой субоптимального эпикардимального кровотока (по шкале TIMI $\leq$ 2) по сравнению с применением нефракционированного гепарина и абциксимаба, тем не менее это не приводит к повышению риска острых и подострых тромбозов стентов и не повышает риск сердечно-сосудистой смертности в течение 12 мес. наблюдения.

Таким образом, использование бивалирудина в качестве антикоагулянта у пациентов с ОКС представляется обоснованным в целях профилактики геморрагических осложнений, особенно в группе пациентов с установленным высоким риском развития таковых.

Подводя итог, можно подтвердить, что перед практикующим врачом, оказывающим медицинскую помощь пациенту с ОКС, стоит несколько обязательных для решения задач: объективная оценка риска ишемических и геморрагических осложнений, с учетом которых пациенту назначается максимально полный объем инвазивной и медикаментозной терапии, а также проведение всех необходимых профилактических мероприятий, направленных на снижение вероятности развития кровотечений у больных с установленным высоким риском их развития.

### Литература

- Шевченко И.И., Эрлих А.Д., Исламов Р.Р. и др. от имени участников регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2. Сравнение данных регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур // Кардиология. 2013. Т. 8. С. 4–10 [Shevchenko I.I., Erlikh A.D., Islamov R.R. et al. Comparison of Data From Registries of Acute Coronary Syndromes RECORD and RECORD-2: Management of Patients and Its Results in Noninvasive Hospitals on behalf of participants of RECORD and RECORD-2 registries // Kardiologiya. 2013. T. 8. S. 4–10 (in Russian)].
- Огарков М.Ю., Барбараш О.Л., Казачек Я.В. и др. Распространенность компонентов метаболического синдрома X у коренного и некоренного населения Горной Шории // Сибирский научный медицинский журнал. 2004. Т. 24(1). С. 108–111 [Ogarkov M.Yu., Barbarash O.L., Kazachek Y.V. et al. Prevalence of metabolic syndrome X components in indigenous and non indigenous people in Gornaya Shoriya. Siberian scientific medical journal. 2004. T. 24(1). S. 108–111 (in Russian)].
- Кашталап В.В., Завурылина И.Н., Барбараш О.Л. Эндovasкулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в России: проблемы и перспективы дальнейшего развития // Креативная кардиология. 2015. Т. 3. С. 5–15 [Kashtalap V.V., Zavyurlyina I.N., Barbarash O.L. Endovascular revascularization for ST-elevation acute coronary syndrome in Russia: problems and prospects for the further development. Creative Cardiology. 2015. T. 3. S. 5–15 (in Russian)].
- Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur Heart J. 2012. Vol. 33. P. 2569–2619.
- Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1) // Неотложная кардиология. 2014. Т. 1. С. 42–64 [Diagnostics and treatment of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (part 1) // Neotlozhnaya kardiologiya. 2014. T. 1. S. 42–64 (in Russian)].

- Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии. Факты и предположения // Российский кардиологический журнал. 2016. № 2(130). С. 75–83 [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Timeline for the double antiplatelet therapy // Facts and suggestions. Russ J Cardiol. 2016. № 2(130). S. 75–83 (in Russian)].
- Subherwal S., Bach R. G., Chen A.Y. et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 1873–1882.
- Stone G.W., Clayton T., Dellalgyris E.N. et al. Reduction in Cardiac Mortality With Bivalirudin in Patients With and Without Major Bleeding The HORIZONS-AMI Trial (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) // JACC. 2014. Vol. 63 (1). P. 15–20.
- Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами // Клиническая практика. 2012. № 3 (11). С. 51–62 [Zateishchikov D.A., Isaeva M.Iu. Voprosy organizatsii lecheniya antikoagulyantami // Klinicheskaya praktika. 2012. № 3 (11). S. 51–62 (in Russian)].
- Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects // Circ Res. 2016. Vol. 118. P. 1340–1347. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара // Кардиология. 2009. Т. 49(7/8). С. 4–13 [Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of patients and results of In-hospital Treatment // Kardiologiya. 2009. T. 49(7/8). S. 4–13 (in Russian)].
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. et al. WOST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 381 (9872). P. 1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
- Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial // Circulation. 2004 Sep 7. Vol. 110(10). P. 1202–1208.
- Bonaca M.P., Bhatt D., Braunwald E. et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial // Am Heart J. 2014. Vol. 167. P. 437–444.e5.
- Кашталап В.В., Кочергина А.М., Макаров С.А. и др. Ограничения для выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике // Евразийский кардиологический журнал. 2016. № 1. С. 40–46 [Kashtalap V.V., Kochergina A.M., Makarov S.A. et al. Limitations on primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the clinical practice // Eurasian Heart Journal. 2016. № 1. S. 40–46 (in Russian)].
- Choi J.H., Park K., Kim Y. Comparison of Clinical Utility between New and Old Bleeding Criteria: A Prospective Study of Evaluation for the Bleeding Academic Research Consortium Definition of Bleeding in Patients with Undergoing Percutaneous Intervention // J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 61 (10 S). doi:10.1016/S0735-1097(13)60142-4
- Rao V.S. Hemorrhage in Patients With Acute Coronary Syndrome: From Annoying Observation to Major Challenge // Rev Esp Cardiol. 2010. Vol. 63 (1). P. 1–4. doi: 10.1016/S1885-5857(10)70001-3
- Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // J Amer Coll Cardiol. 2008. Vol. 51. Suppl A. Abstr. 806–809.
- Mathews R., Peterson E.D., Chen A.Y. et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry@-GWTG™ // Am J Cardiol. 2011 Apr 15. Vol. 107(8). P. 1136–1143.
- Кочергина А.М., Кашталап В.В., Кочергин Н.А. и др. Госпитальные результаты и осложнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST у пациентов различного возраста // Кардиология в Беларуси. 2015. № 1(38). С. 100–110 [Kochergina A., Kashtalap V., Kochergin N. et al. In-hospital outcomes and complications of percutaneous coronary interventions in STEMI in different age groups. Cardiology in Belarus. 2015. T. 1(38). S. 100–110 (in Russian)].
- Le May M.R., Wells G.A., Glover C.A. et al. Primary percutaneous coronary angioplasty with and without eptifibatid in ST-segment elevation myocardial infarction: a safety and efficacy study of integrilin-facilitated versus primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction (ASSIST) // Circ Cardiovasc Interv. 2009. Vol. 2. P. 330–338.
- Kikkert W.J., Tijssen J.G.P., Piek J.J., Henriques J.P.S. Challenges in the adjudication of major bleeding events in acute coronary syndrome: a plea for a standardized approach and guidance to adjudication // European Heart Journal. Advance Access published. 2015 Nov 7. doi:10.1093/eurheartj/ehv584

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

# Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения

Профессор **Ж.М. Сизова**<sup>1</sup>, к.м.н. **В.Л. Захарова**<sup>1</sup>, **Н.В. Козлова**<sup>1,2</sup>, д.м.н. **Т.С. Кучкина**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Для цитирования. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Кучкина Т.С. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения // РМЖ. 2016. № 12. С. 744–748.

Современная оценка эффективности фармакотерапии социально значимых заболеваний уже не может ограничиваться только воздействием на патогенез, клинические проявления или прогноз заболевания. Одним из основных направлений как медикаментозного, так и немедикаментозного вмешательства является влияние на качество жизни (КЖ) больных.

КЖ – чрезвычайно многогранное понятие, которое с равным успехом может быть использовано в различных сферах жизни общества, поскольку конечной целью любой социальной деятельности является благополучие человека [1]. В здравоохранении понятие «качество жизни» отражает влияние как непосредственно самой болезни, так и ее лечения на благополучие больного.

По мнению экспертов ООН, социальная категория КЖ включает 12 параметров, среди которых на первом месте стоит здоровье. Экспертами Европейской экономической комиссии определено 8 групп социальных индикаторов КЖ, при этом здоровье также поставлено на первое место. Именно поэтому КЖ, связанное со здоровьем, можно рассматривать как обобщенную характеристику физического, психического и социального функционирования и здорового, и больного человека, которая основана на его субъективном восприятии [2, 3].

В современной практической медицине ишемическая болезнь сердца (ИБС) была одной из первых нозологий, которая подверглась изучению с точки зрения КЖ больных. Лечение больных ИБС, как и многими другими хроническими заболеваниями, продолжается на протяжении длительного времени, иногда на протяжении всей жизни пациента. Именно поэтому эффективность лечения целесообразно оценивать не только по динамике клинических, лабораторных и инструментальных показателей, но и по влиянию на различные компоненты, составляющие понятие «качество жизни больного». Современный подход к лечению больных ИБС предполагает решение задач, направленных не только на увеличение продолжительности жизни пациента, но и на улучшение ее качества [4, 5].

Чрезвычайно важным фактором, влияющим на КЖ больных, является характер проводимой медикаментозной терапии. Известно, что лекарственные препараты вызывают определенный спектр нежелательных лекарственных реакций, количество и степень выраженности которых могут существенным образом повлиять на приверженность пациента лечению. В качестве антиангинальной терапии у больных ИБС со стабильной стенокардией широко используются традиционные ле-

карственные средства, к числу которых относятся нитраты [6].

В последние годы появились новые лекарственные формы нитратов, расширился спектр их применения, однако они нередко вызывают побочные эффекты, наиболее частый из которых – головная боль. Другой причиной, ограничивающей назначение нитратов больным стабильной стенокардией, является привыкание к ним. Степень развития привыкания к нитратам в значительной мере варьируется у разных больных, причем неизвестно, какие индивидуальные особенности влияют на развитие этого явления [7, 8].

Существует ряд ограничений к применению нитратов, обусловленный противопоказаниями к применению. Так, эти препараты следует назначать с осторожностью больным ИБС с пониженным артериальным давлением, они противопоказаны при повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в головной мозг. Нитраты могут увеличить степень обструкции у больных гипертрофической кардиомиопатией, степень регургитации при гемодинамически значимом пролапсе митрального клапана.

Это диктует необходимость дальнейшего поиска и совершенствования антиангинальной терапии. В связи с этим значительный интерес представляет изучение антиангинальной эффективности препаратов перспективной группы модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил. Кроме того, никорандил заслуживает особого внимания еще и благодаря своей способности оказывать как купирующее, так и предупреждающее действие в отношении приступов стенокардии, особенно у пациентов с непереносимостью нитратов короткого действия.

Экспериментальные данные, результаты клинических исследований зарубежных авторов [9] свидетельствуют о высокой антиангинальной и антиишемической эффективности модуляторов калиевых каналов, а также о некоторых преимуществах препаратов данной группы перед другими антиангинальными средствами. Так, в отличие от существующих антиангинальных средств нитратной структуры никорандил не вызывает развития толерантности [10, 11]. Препарат улучшает доставку и увеличивает количество поступающего кислорода к сердцу без увеличения потребности сердца в нем [12]. Никорандил в отличие от блокаторов β-адренорецепторов, антагонистов кальция и нитратов практически не оказывает действия на частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводимость и сократительную способ-



ность миокарда. Никорандил не влияет на липидный обмен и метаболизм глюкозы.

Наш собственный опыт по изучению сравнительной антиангинальной эффективности применения никорандила и изосорбида динитрата для профилактики и купирования приступов стабильной стенокардии у больных ИБС показал, что никорандил в дозе 20 мг 2 раза в сутки приводит к достоверному уменьшению числа приступов стенокардии, повышает толерантность к физической нагрузке и может применяться как с целью профилактики приступов стенокардии, так и для их купирования [13, 14].

Ввиду появления данных о высокой клинической эффективности никорандила потребовалось сравнительное изучение влияния антиангинальных препаратов терапии второго ряда стабильной стенокардии – никорандила и пролонгированных нитратов [15], в частности препаратов изосорбида динитрата, на показатели КЖ больных ИБС со стабильной стенокардией.

**Целью исследования** явилось изучение показателей КЖ под влиянием добавления к стандартной медикаментозной терапии больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) активатора калиевых каналов – никорандила отечественного производства (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА») по сравнению с традиционной терапией, включающей изосорбида динитрат.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 84 больных ИБС (28 мужчин – 33,3% и 56 женщин – 66,7%; средний возраст 59,2±9,8 года) со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, получающих стандартную терапию, включающую β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, ацетилсалициловую кислоту. Функциональный класс стенокардии распределялся следующим образом: II ФК диагностирован у 58 (69%) больных, III ФК – у 26 (31%); средний ФК стенокардии составил 2,14±0,24. В анамнезе у 41 (48%) больного имелся инфаркт миокарда. Для достижения цели данного исследования были сформированы следующие группы больных: 1-я группа (принимающие никорандил) – 43 пациента (15 мужчин, 28 женщин, средний возраст 56,3±7,6 года) и 2-я группа (принимающие изосорбида динитрат) – 41 пациент (13 мужчин, 28 женщин, средний возраст 60,2±6,1 года). Группы больных были сопоставимы по основным демографическим и клиничко-анамнестическим показателям.

Оценка КЖ проводилась с использованием Опросника общего здоровья (GHQ-28) и Сиэтлского опросника для стенокардии (SAQ). Опросник GHQ предназначен для оценки психологического благополучия, эмоцио-

нальной стабильности. Изначально опросник имел 3 варианта, состоявших соответственно из 60, 30 и 12 вопросов, ответы на которые пациент давал по 4-балльной шкале: 0 – «безусловно, нет», 1 – «пожалуй, нет», 2 – «пожалуй, да», 3 – «безусловно, да». Высокие баллы, характеризующие полюс психологического дискомфорта, соответствуют утвердительным ответам на вопросы, которые раскрывают проявления психологического неблагополучия, эмоциональной неустойчивости, и отрицательным ответам на вопросы, которые связаны с выражением положительных эмоций, психологической стабильности (они оцениваются в обратном порядке). Однако в 1979 г. Д. Голдбергом и В. Хиллером был предложен новый вариант методики, состоящий из 28 вопросов (GHQ-28) и рассматривающий, по мнению авторов, психологическое благополучие как элемент более общего понятия – «качество жизни». Опросник GHQ-28 включает 4 шкалы: соматические симптомы, тревогу и бессонницу, социальную дисфункцию и депрессию. Указанный вариант опросника широко используется как за рубежом, так и в РФ, и является высоковалидным и надежным.

Опросник SAQ был представлен J. Spertus et al. в 1992 г. Автор предложил проводить оценку КЖ больных со стенокардией по следующим 5 шкалам: PL (Physical Limitation – шкала ограничений физических нагрузок), AS (Angina Stability – шкала стабильности стенокардии), AF (Angina Frequency – шкала частоты приступов стенокардии), TS (Treatment Satisfaction – шкала удовлетворенности лечением), DP (Disease Perception – шкала отношения к болезни). КЖ по всем 5 шкалам опросника SAQ измеряют в процентах: чем больше значение, тем выше КЖ. Опросники заполнялись пациентами самостоятельно.

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с помощью программы *Statistica*. Количественные переменные в двух независимых группах сравнивали непараметрическим методом при помощи U-критерия Манна–Уитни. Достоверность (p) различий независимых групп по качественным признакам – непараметрическим методом с использованием  $\chi^2$ -критерия по Пирсону. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Для оценки КЖ больных ИБС применяли субъективную оценку пациентами своего состояния. В ходе исследования установлено, что при оценке физического и психологического статусов больных по опроснику SAQ пациенты обеих групп, страдающие стабильной стенокардией напряжения II–III ФК и получающие стандартную терапию, включающую β-адреноблокаторы, антаго-

**Таблица 1. Динамика показателей КЖ больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК в исследуемых группах по данным опросника SAQ**

Шкала опросника SAQ, %	1-я группа (n=43)			2-я группа (n=41)		
	Исходно	Через 24 нед. лечения	Изменение показателя, Δ%	Исходно	Через 24 нед. лечения	Изменение показателя, Δ%
Ограничение физической нагрузки	44,6±8,9	78,6±5,9 <sup>°</sup>	76,2	45,8±7,4	71±5,4 <sup>°</sup>	55,0 <sup>**</sup>
Стабильность приступов	55,6±9,5	88,7±4,7 <sup>°</sup>	59,5	54,5±8,1	84,5±5,1 <sup>°</sup>	55,0
Частота приступов	61,2±3,4	90,6±4,2 <sup>°</sup>	48,0	59,8±5,9	86,8±3,9 <sup>°</sup>	45,2
Удовлетворенность лечением	39,7±7,2	79,2±8,8 <sup>°</sup>	99,4	41,8±5,8	77,5±7,2 <sup>°</sup>	85,4 <sup>*</sup>
Отношение к болезни	42,3±7,8	80,5±5,8 <sup>°</sup>	90,3	39,5±9,1	71,8±6,1 <sup>°</sup>	81,8 <sup>*</sup>

Примечание. Здесь и в табл. 2: КЖ — качество жизни; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс. ° — достоверность различий показателя внутри группы; \* — достоверность межгрупповых различий в изменениях показателя; °, \* —  $p < 0,05$ , °°, \*\* —  $p < 0,01$ .

нисты кальция, статины, ацетилсалициловую кислоту, имели сниженные показатели КЖ (табл. 1). Результаты оценки этих показателей по всем 5 шкалам в обеих группах больных до начала лечения никорандилом или изосорбида динитратом были сопоставимы.

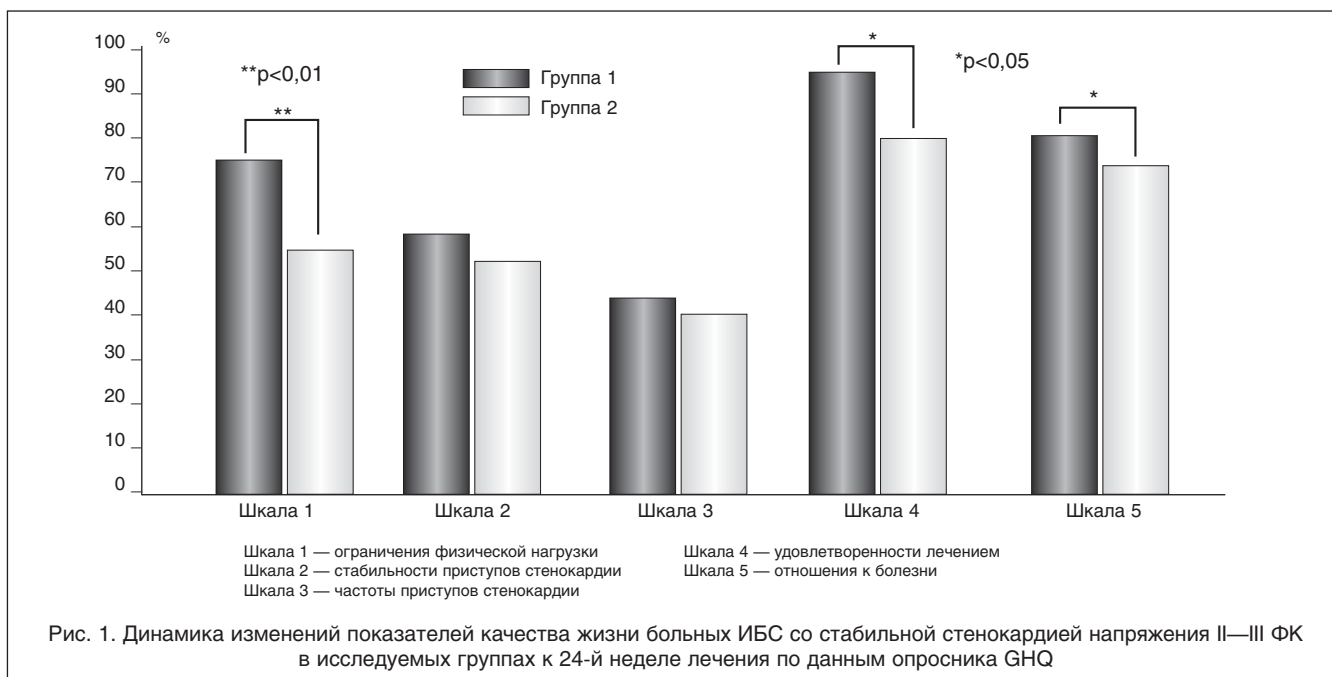
При детальном анализе исходных показателей КЖ, оцениваемых по опроснику SAQ, оказалось, что в обеих группах больных наиболее низкие значения отмечались по шкалам, отражающим психологический компонент здоровья (шкала удовлетворенности лечением и шкала отношения к болезни), тогда как по шкалам ограничения физической нагрузки, стабильности приступов и частоты приступов стенокардии показатели были значительно лучше. Это лишний раз доказывает, что уровень психологического комфорта для больного хроническим заболеванием является чрезвычайно важным.

Через 24 нед. лечения в обеих группах больных были выявлены достоверные улучшения показателей КЖ, оцениваемых с помощью опросника SAQ, по всем шкалам (см. табл. 1). При анализе динамики показателей КЖ через 24 нед. лечения отмечена интересная особенность: при относительно равноценном приросте показателей, оцениваемых по шкалам стабильности приступов и частоты приступов стенокардии (с некоторым перевесом в 1-й группе), значительный прирост показателей по шкале ограничения физической нагрузки отмечен в группе пациентов, принимавших никорандил (1-я группа). Так, по шкале стабильности приступов стенокардии прирост показателей КЖ в 1-й группе составил 59,5%, во 2-й группе – 55% (без достоверных межгрупповых разли-

чий). Аналогичная ситуация отмечена в приросте показателей по шкале частоты приступов стенокардии – 48 и 45,2% соответственно (без достоверных межгрупповых различий). Прирост показателей КЖ по шкале ограничения физической нагрузки в 1-й группе составил 76,2% и был достоверно выше, чем во 2-й группе – 55% ( $p < 0,01$ ). Значительная межгрупповая разница в оценке этого показателя, вероятно, обусловлена наличием у никорандила особого механизма – подготовки миокарда к длительным эпизодам ишемии, возникающим при физических нагрузках. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий, никорандил воспроизводит защитный эффект ишемического прекондиционирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [9, 16].

Наибольший прирост показателей КЖ в обеих группах больных зарегистрирован по шкалам, отражающим психологический компонент болезни, – шкале удовлетворенности лечением и шкале отношения к болезни (рис. 1). В группе никорандила выявлен достоверно больший прирост, чем в группе изосорбида динитрата, как по шкале удовлетворенности лечением (99,4 и 85,4% соответственно;  $p < 0,05$ ), так и по шкале отношения к болезни (90,0 и 81,8% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Заслуживает внимания тот факт, что одного лишь контроля приступов стенокардии недостаточно для улучшения физического и психологического состояния больного ИБС. Так, согласно результатам оценки по



Шкала опросника GHQ	1-я группа (n=43)			2-я группа (n=41)		
	Исходно	Через 24 нед. лечения	Изменение показателя Δ, %	Исходно	Через 24 нед. лечения	Изменение показателя Δ, %
Соматизация	11,8	6,9°	-41,5	12,1	9,7°	-19,8**
Тревога	11,3	8,6°	-23,9	11,1	8,4°	-24,3
Социальная дисфункция	13,2	9,2°	-30,3	13,5	11,3°	-16,3**
Депрессия	10,7	7,2°	-32,7	11,0	8,2°	-25,5
Общий балл	47,0	31,9°	-32,1	47,7	37,6°	-21,2*



# Кординик®

никорандил

*Активатор калиевых каналов,  
антиангинальное средство*

**Европейский  
стандарт  
здоровья**



шкалам стабильности и частоты приступов стенокардии, при относительно равных антиангинальном и антиишемическом эффектах обоих препаратов такой важный показатель, как ограничение физических нагрузок, оценивался пациентами по-разному, со значительным преимуществом у никорандила. Этот результат согласуется с ранее полученными данными проб с дозированной физической нагрузкой у пациентов со стабильно протекающей ИБС [14, 17].

Психологическое благополучие, как элемент КЖ, оценивали по 4 шкалам опросника GHQ (табл. 2).

Исходно высокие оценки, характеризующие психологический дискомфорт пациента, были выявлены в обеих группах больных без статистически значимых различий между группами. Наивысшая оценка получена по шкалам соматизации и социальной дисфункции пациента как в 1-й группе (11,8 и 13,2 балла соответственно), так и во 2-й группе (12,1 и 13,5 балла соответственно). Указанные изменения полностью отвечают клинической значимости такого заболевания, как ИБС, в адаптации пациента в социальной среде.

Анализ результатов опросника GHQ в обеих группах больных через 24 нед. лечения продемонстрировал статистически значимое улучшение всех показателей (рис. 2.)

Ангинозные приступы, ограничения физической нагрузки, обусловленные приступами стенокардии, ведут к ухудшению эмоционального состояния и, как следствие, ограничению повседневной деятельности, снижению жизненной активности больных. Высокие оценки по шкалам тревоги и депрессии свидетельствуют о низком уровне психического здоровья больных ИБС со стабильной стенокардией.

Следует отметить, что выявлено максимальное снижение уровня соматизации (улучшение) на 41,5% в 1-й группе и на 19,8% во 2-й группе при достоверном межгрупповом различии ( $p < 0,01$ ). Возможно, это преимущество применения никорандила связано с соответствующим значительным улучшением показателей, отражающих психологический компонент болезни, оцениваемых по опроснику SAQ (шкала удовлетворенности лечением и шкала отношения к болезни). Улучшение физического компонента здоровья привело к значительному улучшению показателя социальной дисфункции в 1-й группе по сравнению с таковым во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). Проявления тревожных и депрессивных состояний у пациентов обеих групп уменьшились по сравнению с их исходным уровнем без достоверных различий между группами. В целом психологическая стабильность (общая оценка по результатам опросника GHQ) больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК улучшилась в исследуемых группах под влиянием проводимого лечения с достоверно большим изменением этого показателя в 1-й группе по сравнению с таковым во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). Возможно, это преимущество никорандила обусловлено его способностью улучшать мозговое кровообращение у больных стабильной ИБС в отличие от пролонгированных нитратов при длительном применении [17].

## Выводы

Таким образом, сравнительное изучение показателей качества жизни под влиянием добавления к стандартной медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса активатора калиевых каналов – никорандила отечественного производства (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА») по

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



Per. № - ЛСР 006552/09

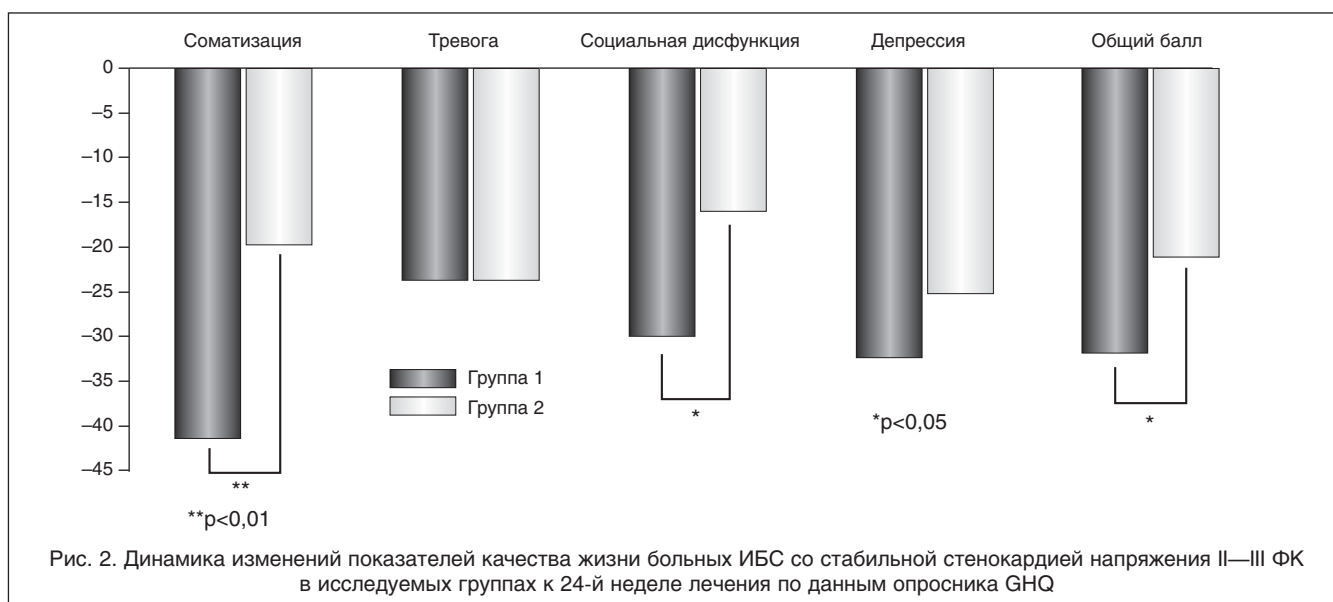
[www.nicorandil.ru](http://www.nicorandil.ru)

ПИК-ФАРМА  
[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)

## Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"





сравнению с традиционной терапией, включающей изосорбида динитрат, показало следующие результаты.

1. Ишемическая болезнь сердца со стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса приводит к значительному снижению физического и психологического компонентов качества жизни больных.

2. Применение активатора калиевых каналов никорандила и изосорбида динитрата в качестве препаратов второго ряда для лечения больных стабильной стенокардией оказывает достоверное положительное влияние на показатели качества жизни больных.

3. Улучшение показателей качества жизни обусловлено преимущественно непосредственным влиянием на физический компонент здоровья и связанный с ним психологический компонент качества жизни.

4. Применение никорандила для лечения больных стабильной стенокардией II—III функционального класса имеет достоверные преимущества перед традиционной терапией изосорбида динитратом в части влияния на показатели физического и психологического компонентов качества жизни больных.

#### Литература

- Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем // *Качественная клиническая практика*. 2010. Т. 1. С. 56–58.
- Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине* / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. СПб.: Нева; М.: Олма-Пресс Звездный мир. 2007. 320 с.
- Kind P., Williams A. *Measuring success in health care – the time has come to do it properly* // *Health Policy Matter*. 2004. Issue 9. P. 1–8.
- Кром И.Л., Еругина М.В., Сазанова Г.Ю. Оценка медицинской помощи в контексте качества жизни больных ишемической болезнью сердца // *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1–6. С. 1174–1177.
- Шальнова С.А., Конради А.О., Карлов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // *Рос. кардиологический журнал*. 2012. № 5. С. 6–11.

- Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. 6 (Приложение 2). С. 57.
- Егоров В.А., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Выбор терапии нитратами у больных стабильной стенокардией напряжения: сравнительное исследование обычных таблеток изосорбида динитрата и различных лекарственных форм изосорбида-5-мононитрата // *Рациональная фармакотерапия и кардиология*. 2008. № 2. С. 19–22.
- Жилев Е.В. Нитраты в лечении стабильной стенокардии: новые горизонты // *Consilium Medicum*. 2010. № 1. С. 14–18.
- Kinoshita M., Sakai K. *Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil* // *Cardiovasc. Drugs and Therapy*. 1990. Vol. 4. P. 1075–1088.
- Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity: an overview // *Eur Heart J*. 1993. Vol. 14(Suppl. B). P. 40–47.
- Shimbo D., Grahame-Clarke C., Miyake Y. et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a populationbased multi-ethnic cohort // *Atherosclerosis*. 2007. Vol. 192(1). P. 197–203.
- Kitakaze M., Asakura M., Kim J. on behalf of authors Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomized trials // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 1483–1493.
- Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Шамиева Е.С., Козлова Н.В. Возможности никорандила в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца // *Сердце*. 2013. Т. 12. № 2(70). С. 75–81.
- Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамеева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2015. Т. 55. № 210. С. 10–15.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. on behalf of authors 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34(38). P. 2949–3003.
- Meany T.B., Richardson P., Camm A.J. On behalf of authors Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris // *Am J Cardiol*. 1989. Vol. 63. P. 66–70.
- Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС // *Сердце*. 2013. Т. 12. № 2(70). С. 83–87.

Впервые статья была опубликована в журнале «Кардиология». 2016. Т. 56. №6. С. 81–84.

# Оригинальный бисопролол и дженерики. Можно ли слепо доверять воспроизведенным лекарственным препаратам?

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

д.м.н. М.Л. Максимов, к.м.н. А.С. Ермолаева

Для цитирования. Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Оригинальный бисопролол и дженерики. Можно ли слепо доверять воспроизведенным лекарственным препаратам? // РМЖ. 2016. № 12. С. 749–752.

*Дешево хорошо не бывает.  
(Русская пословица)*

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке обращается более 20 тыс. торговых названий лекарств, при этом количество международных непатентованных наименований (МНН) едва достигает 2500 [1, 2]. Потребителю без медицинского образования разобраться с выбором лекарственного препарата очень сложно. Иногда не ясно, почему цена двух препаратов с одним общим названием различается в несколько раз. И если пациент, проигнорировав рекомендации врача, решает купить самостоятельно препарат «подешевле», то скорее всего препарат ему либо не поможет, либо поможет, но в более высоких дозах, став причиной иногда весьма тяжелых и не всегда предсказуемых нежелательных лекарственных реакций [3–6].

На фармацевтическом рынке присутствуют оригинальные препараты (бренды, референтные препараты) и воспроизведенные препараты (дженерики, или генерики). Воспроизведенные лекарственные препараты, обладающие биоэквивалентностью, далеко не всегда равны по эффективности и безопасности оригинальным препаратам. Относительно низкая стоимость дженериков – их основное и, наверное, единственное преимущество перед оригинальными средствами, рассматриваемое в отрыве от их качества, – может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Помимо медицинских последствий, сопряженных с неадекватным контролем симптомов, существуют также финансовые потери, когда в случае ухудшения состояния приходится увеличивать объем медикаментозного и немедикаментозного вмешательства [4–6]. А потому вопрос оригинальных препаратов и их аналогов требует более широкого освещения.

Оригинальным называется лекарственный препарат, ранее неизвестный и впервые выпущенный на рынок фирмой-разработчиком, прошедший полный цикл доклинических и клинических исследований, защищенный патентом на срок до 20 лет. Преимуществами оригинальных ЛС являются: доказанные в крупных рандомизированных клинических исследованиях эффективность и безопасность, инновационность, воспроизводимость эффекта, жесткий контроль качества. Многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования включают многомесячный, более того, многолетний, период наблюдения, объективные критерии контроля и четкие конечные точки. Кроме того, в клинических исследованиях новых оригинальных препаратов участвует достаточно большое количество пациентов, что позволяет широко и с большой степенью уверенности интерпретировать и анализировать данные. Разработка, синтез, доклинические и клинические исследования эффективности, безопасности, а также продвижение на фармацевтический рынок нового ЛС – дорогостоящий, длительный процесс, который

впоследствии и определяет цену оригинального препарата [1, 4, 6–9].

Дженерик – это воспроизведенный лекарственный препарат, биоэквивалентный оригиналу, имеющий тот же состав действующих (активных) веществ, но, как правило, отличающийся от оригинального препарата по составу вспомогательных веществ. Он должен поступать на рынок после окончания срока действия патентной защиты оригинального препарата. Более низкая стоимость дженериков (хотя на российском рынке встречаются дженерики, которые дороже оригиналов) обусловлена тем, что его поступлению на рынок не предшествуют 3 этапа клинических исследований, перед регистрацией проводится только исследование биоэквивалентности. Таким образом, около 50% себестоимости дженерика составляет стоимость активной субстанции, другая половина уходит на рекламу и продвижение дженерика. Для того чтобы снизить стоимость препарата, фармацевтические компании, производящие дженерики, либо используют отличную от оригинальной технологию производства, либо ищут возможность приобретения наиболее дешевых субстанций с недостаточной степенью очистки. Обычно активная субстанция приобретается в странах, малодоступных для контроля. Также объяснением низкой стоимости ЛС – дженериков служит отсутствие важных этапов проверки лечебной эффективности: клинических исследований воспроизводимого препарата, сравнительных клинических исследований с оригиналом, изучения профиля безопасности, долгосрочных, многолетних исследований отдаленных последствий терапии [4, 6, 10, 11].

Низкая, по сравнению с оригинальным препаратом, стоимость воспроизведенного препарата должна настораживать, а не радовать. Это может говорить об использовании устаревшего оборудования, или о малоизвестном производителе, или о подделке (в лучшем случае с заниженной в несколько раз концентрацией действующего вещества). Исключением могут являться разве что достаточно «старые», известные препараты, выпускающиеся более 50 лет [12].

Замена дженериком – один из наиболее очевидных способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый во всем мире. Но не всегда снижение стоимости дженерика оставляет сохранным качество ЛС, и подобная экономия в результате оборачивается непредвиденными расходами. В Законе РФ «О лекарственных средствах» 1998 г. было введено понятие «воспроизведенные лекарственные средства», однако в нем был упущен центральный элемент: не указано, являются ли воспроизведенные ЛС копиями или аналогами оригинальных препаратов [13, 14].

В Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» до внесения изменений в 2015 г. в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов допускалась ускоренная процедура экспертизы ЛС по результатам исследования биоэквивалентности и/или терапевтической эквивалентности лекарственного препарата для медицинского применения [14, 15]. После внесения изменений Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ понятие оригинального препарата было и вовсе изменено на определение «референтный лекарственный препарат» [16].

Так можно ли сказать, что оригинальные (референтные) лекарства и дженерики полностью эквивалентны? Сопоставимость брендовых (оригинальных) и воспроизведенных (дженериковых) ЛС нередко подвергается сомнению.

Как свидетельствует реальная клиническая практика, препараты с разными торговыми названиями, имеющие в своей основе одинаковое действующее вещество, могут существенно различаться по терапевтической эффективности [14, 17, 18]. Оценка эффективности дженерика должна основываться не только на субъективных ощущениях больного и врача, но в первую очередь на достижении целевых клинических точек, объективно отражающих эффект препарата: целевой уровень артериального давления (АД) и холестерина, исчезновение аритмий, прирост показателя форсированного выдоха, сроки нормализации температуры и эрадикации возбудителя инфекции, оценка состояния больного по специальным опросникам и т. д. Следует учитывать не только число больных, достигших в результате лечения целевых показателей «уровня здоровья», но и дозу препарата, которая потребовалась для этого. Ярким примером клинической неэквивалентности дженериков служат данные, полученные в рандомизированном исследовании клинической эффективности достижения целевого уровня АД у больных артериальной гипертензией 5 препаратов эналаприла (Ренитек – оригинальный эналаприл, Энап, Эднит, Инворил и Энам – дженерики) [17]. Указанные дженерики биоэквивалентны оригинальному препарату Ренитек (производитель – MSD, Швейцария). Для достижения целевого уровня АД средняя доза Ренитека для одного больного составила 12 мг/сут, Энапа – 15 мг/сут, Эднита – 15,6 мг/сут, Инворила – 20,6 мг/сут, Энама – 36,6 мг/сут. На основании полученных результатов был сделан вывод о неодинаковой терапевтической эффективности воспроизведенных препаратов эналаприла и развеян миф о дешевизне дженериков, т. к. затраты при их применении были гораздо выше, чем при использовании оригинального Ренитека [17, 18]. Было показано, что дженерики β-адреноблокатора пропранолола на 40% отличаются от оригинального препарата. В другом исследовании отмечено, что дженерические препараты стрептокиназы имеют отличия в активности от 20,8 до 86,6% по сравнению с оригиналом [10, 14, 19].

К 2016 г. в России зарегистрировано уже более 20 дженериков бисопролола – Арител, Бидоп, Биол, Бипрол, Бисогамма, Бисомор, Корбис, Кординорм, Коронал, Нипертен и др. Эти препараты показали свою биоэквивалентность оригинальному бисопрололу (Конкор, производитель: Мерк КГаА, Германия, Такеда). Однако отсутствует достоверная доказательная база терапевтической эквивалентности дженериков Конкору. И напротив, существует несколько доказательств, что данные препараты далеко не одинаковы по эффективности и безопасности и отличаются от оригинального бисопролола даже по фармакоэкономическим параметрам далеко не в лучшую сторону [10, 23–26]. Стоит особо подчеркнуть, что

приводимые обычно данные клинических и постмаркетинговых исследований описывают свойства именно оригинального препарата Конкор (Никомед/Такеда), а не его дженериков, которые обладают признаками биоэквивалентности, но не обладают терапевтической эквивалентностью, как и большинство других дженериков, присутствующих на российском фармацевтическом рынке.

В сущности, биоэквивалентность – это эквивалентность скорости и степени всасывания (биодоступности) оригинала и дженерика в одинаковых по концентрации дозах в жидкостях и тканях организма. Тест проводится с участием 18–24 здоровых добровольцев, которые однократно принимают 1 дозу изучаемого дженерика. Затем изучается концентрация препарата в крови. Согласно российским требованиям отдельные показатели фармакокинетики могут отличаться на 20% от показателей оригинального препарата. Исследование на биоэквивалентность обязательно проводится для всех дженерических препаратов. Естественно, биоэквивалентность – это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата. Дженерик терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, только если по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и референтный препарат, чья эффективность и безопасность установлены. Полная уверенность в сходной эффективности дженериков возможна только после проведения сравнительных рандомизированных клинических исследований на группах больных, сопоставимых по возрасту, степени тяжести и продолжительности заболевания [7–11, 14].

Примерами клинической неэквивалентности дженерических препаратов могут служить многочисленные публикации для специалистов терапевтического, кардиологического, неврологического, онкологического, дерматовенерологического профиля и пр.

Исследование «Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» [20] показало, что только при назначении оригинального препарата достигаются целевой диапазон ЧСС и улучшение функции эндотелия, что позволяет реализовать долгосрочные сердечно-сосудистые эффекты и говорить о его большей клинической эффективности. Дженерический препарат не оказывал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота. Отмечено, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) только оригинальный бисопролол способен улучшить функциональное состояние эндотелия. Исходно у всех больных в исследовании имелись нарушения бронхиальной проходимости. Через 12 нед. у пациентов, принимавших оригинальный препарат, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) не изменились, что обусловлено доказанной высокой кардиоселективностью (1:75) бисопролола. У обследованных пациентов, принимавших дженерический препарат, через 4 нед. лечения не отмечалось значимой динамики показателей ФВД, однако через 12 нед. зарегистрировано статистически значимое уменьшение показателей ФВД. Ухудшение бронхиальной проходимости при приеме дженерического бисопролола, вероятнее всего, обусловлено качеством его основной молекулы и находящимися в нем вспомогательных веществ, которые могли повлиять на бронхиальную проходимость. Таким образом, с целью предупреждения развития нарушений бронхиальной проходимости больным






# Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

## Думай симпатически!



-  **Первый\* бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН<sup>1</sup>**
-  **Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов<sup>2,3</sup>**
-  **Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью<sup>4</sup>**

Сокращённая информация по назначению.

**Торговое название.** Конкор®, Конкор® Кор. МНН или группировочное название: бисопролол. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания.** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, повышенная чувствительность к бисопрололу или вспомогательным веществам, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия, артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром. Таблетки не следует разжевывать или растирать. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. При артериальной гипертензии и стабильной стенокардии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг. Предварительным условием для лечения ХСН является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. При ХСН начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. **Побочное действие.** Головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью.** Проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, строгая диета. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

\*По времени проведения исследования.

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 2; 353 (9146): 9-13.

2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11): 96-99.

3. Van de Ven L.L., van Leeuwen J.T., Smit A.J. VASA. 1994; 23 (4): 357-362.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата.

дата выхода рекламы: июнь 2015.

Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25  
www.takeda.com.ru

Реклама



ИБС, имеющим сопутствующую ХОБЛ, следует назначать оригинальный бисопролол [20–22]. В продолжение данного исследования, Н.Ю. Григорьевой и соавт. проводилась сравнительная оценка терапевтической эквивалентности оригинального бисопролола (Конкор) и его дженериков (Бипрол, Биол, Нипертен). Оригинальный бисопролол (Конкор) оказывал более выраженный эффект на ЧСС по сравнению с дженериками. Только Конкор через 12 нед. лечения, в отличие от дженериков, оказывал выраженный положительный эффект на ЭЗВД (увеличивает ЭЗВД  $(+4,9 \pm 1,51\%, p < 0,001)$ ). Снижение уровня окислительного стресса было зарегистрировано также только в группе больных, получавших оригинальный бисопролол ( $p < 0,001$ ) [21, 22].

В опубликованном в 2008 г. исследовании «Бисопролол в лечении артериальной гипертензии» [24] проводилось сравнение терапевтической эффективности и затрат на лечение оригинальным бисопрололом Конкор и дженериком Бисогамма, где была выявлена большая эффективность первого при их одинаковой переносимости. Через 2 нед. терапии целевого АД в группе Конкора достигли 62% больных, а в группе Бисогаммы лишь 43%; через 6 нед. терапии целевого АД в группе Конкора достигли 84% больных, а в группе Бисогаммы – лишь 62%, при этом число пациентов, получавших высокую дозу Конкора (10 мг), было меньше в сравнении с дженерическим препаратом: для достижения того же эффекта доза дженерика должна быть увеличена в 1,2 раза. Количество пациентов, которым пришлось добавить 2-й препарат с целью достижения контроля, в группе дженерика составило 35%, а в группе Конкора – только 13% – в 3 раза меньше. Расчет показателя стоимость/эффективность для Конкора составил 170 руб., для Бисогаммы – 202 руб. Таким образом, суммарные затраты на обеспечение эквивалентного гипотензивного эффекта оказались ниже при лечении оригинальным препаратом, чем при применении дженерика [23, 24].

Фармакоэкономический анализ использования оригинального и дженерических вариантов бисопролола у пациентов с ИБС был представлен в работах Е.И. Тарловской и Т.И. Чудиновских [25, 26]. Проводился сравнительный клинико-экономический анализ оригинального препарата бисопролола (Конкор) и его генериков (Коронал, Нипертен) у больных ИБС с сохранной фракцией выброса (более 50%) после острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST с исходом в стабильную стенокардию в сочетании с АГ I–II степени и хронической сердечной недостаточностью I–II А стадии, I–III функционального класса. Длительность наблюдения составил 6 нед. Изучали динамику ЧСС, оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-теста, рассчитывали соотношение затраты/эффективность. В результате лечения в обеих группах отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы, увеличение продолжительности нагрузки и уменьшение времени восстановительного периода. Однако было выявлено, что оригинальный бисопролол урежает ЧСС более значительно в сравнении с дженериками. Средняя доза  $\beta$ -адреноблокатора в группе А (Конкор) была меньше, чем в группах В (Нипертен) и С (Коронал) ( $p < 0,05$ ). Фармакоэкономические расчеты показали, что за 6 нед. терапии на уменьшение ЧСС на 1 удар в минуту у одного больного потрачено в группе А 48,46 руб., в группе В – 69,4 руб., в группе С – 59,06 руб. Стоимость увеличения объема выполненной работы на 1% в группе А составила 12,93 руб., в группе С – 19,3 руб., стоимость увеличения общей продолжительности нагрузки на 1% была в группе А 28,38 руб., в группе С – 30,25 руб., а уменьшения времени восстановительного периода на 1% в группе А – 26,57 руб., в группе С –

39,31 руб. За 6 нед. терапии для достижения целевой ЧСС в группе А потрачено 663,75 руб., в группе С – 816,96 руб. В заключение отмечено, что при сравнении  $\beta$ -адреноблокаторов – оригинального бисопролола и двух дженериков – у пациентов после ОКС выявлено, что оригинальный препарат значительно превосходит дженерики по пульсурежающему эффекту. Наименьшее соотношение затраты/эффективность получено для оригинального бисопролола по степени урежения ЧСС и по количеству больных с положительным клиническим эффектом. Оригинальный препарат оказался более экономичным для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий [25, 26].

На сайте Национального общества доказательной фармакотерапии <http://cardiodrug.ru/> (президент общества – председатель секции рациональной фармакотерапии Российского кардиологического общества, д.м.н., профессор С.Ю. Марцевич) представлена сравнительная таблица «Эффективность и безопасность оригинального препарата и дженерика», где из прошедших сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности 24 дженерических препаратов только 9 подтвердили полную терапевтическую эквивалентность, хотя в 1 случае сравнивались две разные соли известного  $\beta$ -адреноблокатора [27]. Таким образом, мы можем однозначно подчеркнуть необоснованность слепого следования призывам к взаимозамене оригинальных препаратов на дженерические, следуя лишь принципам экономии. Скупой платит дважды!

Лекарственные препараты, содержащие одно и то же действующее вещество, могут различаться по составу вспомогательных веществ и оболочки, по технологии их производства и ряду других факторов, а потому не могут рассматриваться как абсолютно эквивалентные. Качество наполнителей и вспомогательных веществ также имеет неоспоримо важное значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки могут существенно изменить качество препарата, его действие, привести к токсическим или аллергическим реакциям. Недопустимо автоматически переносить данные об эффективности и безопасности оригинальных препаратов на воспроизведенные лекарства [4–6, 13–15, 28–33].

Можно с уверенностью сказать, что только оригинальный бисопролол – Конкор – в отличие от дженериков, обеспечивая пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями эффективную кардио- и вазопротекцию, контроль ЧСС и АД, гарантирует высокую безопасность применения, доказанную в ходе многочисленных клинических исследований. Ошибочно утверждать, что биоэквивалентные оригинальному Конкору дженерики бисопролола так же клинически эффективны и безопасны.

Переход с оригинального препарата на дженерик может иметь непредсказуемые последствия для больного. Кажущаяся экономия средств при замене оригинального препарата на дженерик может привести к повышению частоты и утяжелению симптомов, снижению переносимости терапии и качества жизни больных и повлечь за собой значительное увеличение затрат как пациента, так и системы здравоохранения в целом. Понятие о взаимозаменяемости оригинального и воспроизведенного препарата на сегодняшний день является спорным и плохо изученным вопросом, слабо обеспеченным действующим законодательством.

... А Балда приговаривал с укоризной:  
«Не гонялся бы ты, поп, за дешевизной».  
(А.С. Пушкин)

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

# Частота встречаемости вновь выявленных изменений на МРТ у больных со стойкими нарушениями ритма и/или проводимости

к.м.н. С.И. Гетман, к.м.н. С.Д. Рудь

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования. Гетман С.И., Рудь С.Д. Частота встречаемости вновь выявленных изменений на МРТ у больных со стойкими нарушениями ритма и/или проводимости // РМЖ. 2015. № 12. С. 753–756.

Аритмии повседневно встречаются во врачебной практике. Будучи чаще всего проявлением сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), кардиомиопатии, артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца и недостаточность кровообращения), аритмии могут быть связаны с вегетативными нарушениями, дисфункциями эндокринных органов, возникать на фоне явной или скрытой инфекции, воспалительных изменений, а также носить генетически обусловленный характер [1, 2]. Примерно в 10% случаев даже тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациента не позволяет выявить этиологический фактор аритмии или блокады сердца, что дает право говорить об их идиопатическом происхождении [3]. Среди диагностических методов исследования аритмий все большую актуальность приобретают неинвазивные методы диагностики, которые способны качественно дополнить информацию о механизмах тех или иных нарушений ритма сердца [4]. Совсем недавно сердечно-сосудистая магнитно-резонансная томография (МРТ) стала высокочувствительным и специфическим инструментом для диагностики причин эктопической активности сердца [5].

**Цель исследования:** определить распространенность нарушений ритма сердца среди обратившихся за медицинской помощью к кардиологу консультативно-диагностического центра ВМедА им. С.М. Кирова.

## Задачи исследования

1. Установить клинический статус больных, обратившихся за медицинской помощью в связи с нарушением ритма и/или проводимости.
2. Выявить возможные причины и пусковые механизмы возникновения аритмий.
3. Определить частоту встречаемости идиопатических нарушений ритма.

4. Оценить функциональное и морфологическое состояние сердца пациентов с идиопатическими нарушениями ритма с помощью МРТ с контрастным усилением.

5. Проанализировать диагностические возможности МРТ с позиции природы аритмий.

## Материал и методы

В течение 2-х лет (в 2012–2014 гг.) к врачу-кардиологу консультативно-диагностического центра ВМедА им. С.М. Кирова обратились 4373 пациента. У 652 из них (522 мужчин и 130 женщин) были выявлены нарушения ритма и/или проводимости, что составило 14,9% от числа обратившихся за медицинской помощью. Эти лица и были включены в исследование. Средний возраст больных составил  $67,8 \pm 15,0$  года.

У всех пациентов при обращении на электрокардиограмме (ЭКГ) было зафиксировано то или иное нарушение ритма и/или проводимости (табл. 1).

Из 652 больных была выделена та часть пациентов (545 человек), у которых нарушения ритма при суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру были значимыми, т. е. количество желудочковых и наджелудочковых экстрасистол превышало допустимую норму по Дабровски и соавт. (1999 г.)

Данные пациенты были разделены на 3 группы:

1-я группа: пациенты с желудочковыми нарушениями ритма (количество желудочковых экстрасистол по Холтеру превышало допустимую норму) – 96 человек (80 мужчин и 16 женщин). Средний возраст их составил  $64,9 \pm 16,0$  года;

2-я группа: пациенты с наджелудочковыми нарушениями ритма (количество наджелудочковых экстрасистол по Холтеру превышало допустимую норму) – 343 человека (271 мужчина и 72 женщины). Средний возраст их составил  $67,4 \pm 14,5$  года;

**Таблица 1. Частота встречаемости различных нарушений ритма и/или проводимости при обращении за медицинской помощью к кардиологу консультативно-диагностического центра**

Нарушения ритма и/или проводимости	Обращение за медицинской помощью					
	всего		первичное		повторное	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Наджелудочковые экстрасистолы	371	56,9	234	35,9	137	21
Желудочковые экстрасистолы	357	54,8	313	48	44	6,8
Мерцательная аритмия	299	45,9	39	6	260	39,9
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	163	25	91	14	72	11,04
Пароксизмальная желудочковая тахикардия	52	8	45	6,9	7	1,07
Атриовентрикулярная блокада I	80	12,3	26	4	54	8,3
Атриовентрикулярная блокада II	17	2,6	6	0,92	11	1,7
Атриовентрикулярная блокада III	8	1,23	2	0,3	6	0,92
Синдром слабости синусового узла	65	1	5	0,77	60	9,2
Внутрижелудочковая блокада	273	41,9	24	3,68	249	38,1
Синдром удлиненного QT	3	0,46	3	0,46	0	0



3-я группа: пациенты с комбинацией наджелудочковых и желудочковых аритмий (количество желудочковых и наджелудочковых экстрасистол по Холтеру превышало допустимую норму) – 106 пациентов (94 мужчины и 12 женщин). Средний возраст их составил  $66,5 \pm 17,1$  года.

Обязательный объем обследования для пациента включал: врачебный осмотр с заполнением формализованной истории болезни; лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимическое исследование крови – калий, натрий, магний, хлор, глюкоза, липидный спектр, креатинин, общий белок, коагулограмма, гормоны щитовидной железы Т3, Т4, ТТГ); инструментальные исследования (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография).

Если по результатам перечисленных исследований причина нарушений ритма выявлена не была, пациента направляли на МРТ сердца.

За пациентами исследуемых групп вели активное наблюдение в течение 2-х лет. Контрольное обследование больных выполняли исходно (при обращении за медицинской помощью в связи с нарушением ритма), через 12 и 24 мес. после включения в исследование.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ *Statistica 6.0*.

## Результаты

Результаты исследования приведены в таблице 2.

У 48 (8,84%) обследованных больных не было выявлено каких-либо видимых причин нарушений ритма. У данных пациентов была исключена ИБС по результатам ЭКГ, нагрузочных тестов, коронарографии; отсутствовали врожденные и приобретенные пороки сердца, аномалии проводящей системы (WPW-синдром), явные признаки кардиомиопатии, эндокринные расстройства (гипер- и гипотиреоз), нарушение толерантности к глюкозе, феохромоцитома, акромегалия, симптомы сердечной недостаточности.

Именно эти больные и были направлены на МРТ сердца с целью уточнения природы аритмии.

Пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа: пациенты с преимущественным нарушением ритма по типу желудочковой экстрасистолии;

2-я группа: пациенты с преимущественным нарушением ритма по типу наджелудочковой экстрасистолии.

1-я группа пациентов с желудочковыми нарушениями ритма включала 23 пациента. У 10 пациентов из этой группы при МРТ-исследовании патология не выявлена, у 9 пациентов обнаружены признаки миокардита, у 1 – единичный участок интрамиокардиального фиброза в средних отделах заднеперегородочной области, еще у 1 – аномальный ход передней межжелудочковой артерии с формированием миокардиального мостика, у 2-х пациентов – признаки некомпактного миокарда.

Средний возраст 13 больных с выявленными на МРТ-исследовании изменениями составил 55 лет (18–57 лет), а пациентов без патологии на МРТ – 53 года (17–55 лет).

2-я группа пациентов с наджелудочковыми нарушениями ритма включала 25 больных. При МРТ-исследовании у 17 пациентов выявлены патологические изменения, у 8 пациентов патология не выявлена. При анализе выявленных изменений на МРТ у 17 пациентов были обнаружены: признаки миокардита – у 6 больных; признаки гипертрофической кардиомиопатии – у 3-х пациентов; локальный фиброз в области верхушки сердца, вероятно посттравматического генеза, – у 1 пациента; 2 дивертикула, зона некомпактного миокарда, локаль-

ный фиброз, вероятно постинфарктного происхождения, – у 1 больного; дивертикул в области задней стенки левого желудочка и локальный фиброз в области дивертикула – у 1 больного. Также у 1 пациента обнаружили признаки крупноочагового кардиосклероза в области базальных отделов боковой стенки левого желудочка с нарушением локальной сократимости в этой области и мелкоочаговый фиброз в области межжелудочковой перегородки, апикальных отделов заднебоковой стенки, средних отделов заднеперегородочной области, что является проявлением постмиокардитического кардиосклероза, и дилатацию полости левого желудочка, что является признаком дилатационной кардиомиопатии. Еще 1 пациент имел МРТ-признаки липоматоза и фиброза свободной стенки правого желудочка в эпикардальных отделах, что может являться первыми признаками аритмогенной дисплазии правого желудочка. У 2-х больных выявлены признаки некомпактного миокарда. И еще у 1 пациентки выявлена миксоматозная дегенерация створок митрального клапана с формированием пролапса задней створки и митральной регургитации.

Средний возраст пациентов с выявленной на МРТ патологией составил 55 лет (17–58 лет), а у пациентов без изменений на МРТ – 51 год (19–54 года).

Таким образом, среди 48 пациентов со стойкими нарушениями ритма и/или проводимости при МРТ-исследовании у 16 больных выявлены признаки миокардита, у 2-х – дивертикулы стенки левого желудочка, у 1 – локальный фиброз в области верхушки сердца, вероятно посттравматического генеза, и еще у 2-х – локальный фиброз, вероятно постинфарктного генеза. Один больной имел участок интрамиокардиального фиброза в средних отделах заднеперегородочной области. У 4-х пациентов выявлены признаки кардиомиопатии: у 3-х – признаки гипертрофической кардиомиопатии, у 1 – признаки дилатационной кардиомиопатии. Признаки изолированного некомпактного миокарда левого желудочка обнаружили у 4-х пациентов; признаки аритмогенной дисплазии правого желудочка – у 1; миксоматозная дегенерация митрального клапана – у 1 пациентки; аномальный ход передней межжелудочковой артерии – у 1 больного.

Выявленные на МРТ изменения могут быть причинами повышенной эктопической активности миокарда. Особенно впечатляют данные о высокой частоте встречаемости МРТ-признаков миокардита (у 16 из 48 обследованных, т. е. у 1/3 общего числа).

## Обсуждение

В нашей работе оценена клиническая характеристика большой группы пациентов с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма. Средний возраст пациентов составил  $66,3 \pm 16,0$  года. Важно, что у многих пациентов имелись те или иные факторы риска: гипертония, отягощенная наследственность, курение, ожирение, принадлежность к мужскому полу. Наиболее часто сочетались: ИБС, артериальная гипертония и психоэмоциональное перенапряжение (66,5% больных); ИБС, артериальная гипертония и сердечная недостаточность (41%); артериальная гипертония и курение (29%); артериальная гипертония, курение и стресс (23,4%).

Эти данные совпадают с данными зарубежных исследователей. Так, E.V. Palileo et al. среди провоцирующих факторов наиболее значимыми выделяют психоэмоциональные стрессы (в 30% случаев), физическую нагрузку (в 40% случаев) [6], а T. Ohe et al. – сочетание нескольких факторов (в 37% случаев) [7].

У 8,84% обследованных нами пациентов не удалось выявить явной причины нарушения ритма, что совпада-

**Таблица 2. Основные этиологические факторы и пусковые механизмы аритмий, выявленные у больных исследуемых групп**

Наличие заболеваний и факторов риска	Общее количество, n=545	1-я группа, n=96		2-я группа, n=343		3-я группа, n=106		Различия между группами, p<0,05	
		абс. число	доля	абс. число	доля	абс. число	доля		
Стенокардия	325	64	0,12	203	0,37	58	0,11	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Инфаркт миокарда, стентирование, аорто-коронарное шунтирование, маммарно-коронарное шунтирование в анамнезе	157	29	0,05	103	0,19	25	0,05	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Недостаточность кровообращения, с указанием функционального класса	190	II-28	0,05	II-130	0,24	II-32	0,06	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
	52	III-5	0,01	III-38	0,07	III-9	0,02	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
	5	IV-0	0	IV-4	0,01	IV-1	0,002	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Приобретенный порок сердца	96	13	0,02	60	0,11	23	0,04	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Кардиомиопатия:	дилатационная	6	0	0	5	0,01	1	0,002	p <sub>1-2</sub> <0,05
	гипертрофическая	8	0	0	6	0,01	2	0,004	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>1-2</sub> <0,05
	ишемическая	1	0	0	1	0,002	0	0	
	перипортальная	1	0	0	1	0,002	>0	0	
Артериальная гипертензия	454	74	0,14	293	0,54	87	0,16	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма	86	10	0,02	60	0,11	16	0,03		
Сахарный диабет:	1-го типа	6	0	0	5	0,01	1	0,002	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05; p <sub>1-3</sub> <0,05
	2-го типа	74	12	0,02	45	0,08	17	0,03	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05; p <sub>1-3</sub> <0,05
Заболевания щитовидной железы:	гипотиреоз	12	3	0,01	7	0,01	2	0,004	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05
	гипертериоз	30	2	0,004	26	0,05	2	0,004	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05
Железодефицитная анемия	20	1	0,002	17	0,03	2	0,004		
Миокардит	6	3	0,02	2	0,004	1	0,002		
Тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе	21	1	0,002	20	0,04	0	0	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Онкологическое заболевание*	39	4	0,007	32	0,06	3	0,01	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05; p <sub>1-3</sub> <0,05	
Пневмония	8	1	0,002	5	0,009	2	0,004		
Обострение подагры	6	1	0,002	4	0,007	1	0,002		
Наличие аневризмы стенки левого желудочка, аорты	11	2	0,004	5	0,009	4	0,007		
Обострение заболеваний ЖКТ (язвенной болезни, хронического холецистита, панкреатита, колита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни)	51	7	0,01	36	0,07	8	0,01	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Туберкулез легких	1	0	0	1	0,002	0	0		
Саркоидоз легких	1	1	0,002	0	0	0	0		
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе	46	9	0,02	32	0,06	5	0,01	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05; p <sub>1-3</sub> <0,05	
Синдром сонного апноэ	4	2	0,004	2	0,004	0	0		
Постоянный электрокардиостимулятор	34	3	0,006	29	0,05	2	0,004	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Протезированный аортальный клапан	7	2	0,004	4	0,007	1	0,002	p <sub>2-3</sub> <0,05	
Протезированный митральный клапан	6	0	0	3	0,006	3	0,006		
Отягощенная наследственность по ИБС	172	39	0,07	103	0,2	30	0,06	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Курение	210	45	0,1	121	0,2	44	0,1	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Избыточное употребление алкоголя	177	25	0,05	114	0,21	38	0,07	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05; p <sub>1-3</sub> <0,05	
Употребление крепкого чая, кофе – ежедневно	307	58	0,1	198	0,4	51	0,1	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Избыточная масса тела	302	58	0,1	183	0,3	61	0,1	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	
Перименопауза	63	8	0,01	49	0,09	6	0,01	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> <0,05	

Примечание. 1-я группа – пациенты с преимущественно желудочковыми нарушениями ритма; 2-я группа – пациенты с преимущественно наджелудочковыми нарушениями ритма; 3-я группа – пациенты с комбинированными желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма; \* онкологическое заболевание: рак щитовидной железы – 8, молочной железы – 3, желудка – 1, почки – 5, гортани – 2, предстательной железы – 12, толстого кишечника – 4, миеломы – 1, хронический лимфоцитарный лейкоз – 1, менингиома – 2. Различия между пациентами изучаемых групп достоверны (p<0,05). Различия между остальными группами (не указанные в таблице) оказались недостоверными.

ет с данными Е.И. Тарловской и соавт. (2011). По данным других исследователей, 2–10% всех желудочковых тахикардий выявляют у лиц без структурных заболеваний сердца, по данным инвазивных и неинвазивных методов обследования [8]. Эти тахикардии часто называют идиопатическими и относят к проявлениям «первичной электрической болезни сердца» [9]. По данным А.В. Ардашева и соавт. (2007), клинические проявления нарушений ритма абсолютно отсутствуют примерно у 13% пациентов [10]. Неишемические (некоронарогенные) желудочковые аритмии составляют 10–30% всех желудочковых нарушений ритма сердца и представляют собой весьма неоднородную группу [11]. По нашим данным, количество некоронарогенных желудочковых аритмий составило 10,76%. Признаки миокардита на МРТ были найдены нами у 30% обследованных с неуточненной этиологией нарушений ритма, что совпадает с данными других авторов. Так, группа ученых из Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева при исследовании и лечении аритмий с использованием новой системы неинвазивного поверхностного картирования «АМИКАРД 01 К» проводила МРТ-исследование сердца пациентам с правожелудочковыми нарушениями ритма для подтверждения или исключения наличия участков дисплазии миокарда правого желудочка. Постмиокардитический кардиосклероз был выявлен у 24 пациентов из 79 обследованных, что составило 30,3% [4]. Ряд авторов, изучающих причины внезапной сердечной смерти в период с марта по ноябрь 2011 г. в Санкт-Петербурге, в ряде случаев выполнили МРТ препарата сердца. При этом у 30% умерших выявили морфологические маркеры миокардита [12]. Диагноз «миокардит» устанавливался в соответствии с *Margburg Classification* [13] с количественной оценкой клеток. По мнению исследователей, такое патологическое состояние, как текущий и перенесенный миокардит, ведет к усугублению электрической неомогенности миокарда, формированию дополнительных электрофизиологических условий для возникновения фатальных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [12]. По данным А.А. Королевой и Ю.Л. Журавкова (2012), при вскрытии внезапно умерших, до этого не наблюдавшихся у врача людей, миокардит выявляется в 8–9% случаев. В кардиологических стационарах, вне эпидемических вспышек инфекционных заболеваний, больные с диагнозом «миокардит» составляют 0,2–0,7% [13]. В Вооруженных силах РФ в 3–5% случаев миокардит является самостоятельной причиной госпитализации. По данным патологоанатомических отделений, известно, что миокардит является причиной внезапной смерти у 3–5% больных молодого возраста. Однако патоморфологические исследования не могут дать полного представления о частоте миокардитов, т. к. абсолютное большинство заболевших острыми миокардитами выздоравливают. Поэтому, в силу объективных трудностей диагностики, а также субъективной трактовки данных клинико-инструментальных признаков заболевания, достаточно большое количество миокардитов не диагностируется и не учитывается в статистических отчетах [14].

### Ограничения исследования

Наша работа имеет ряд ограничений: исследование проводилось на базе ведомственной поликлиники с прикрепленным к ней ограниченным контингентом и поэтому не может отражать ситуацию в популяции в целом. К поликлинике прикреплены пенсионеры Министерства обороны и их супруги. Отмечается преоблада-

ние лиц мужского пола старших возрастных групп. Этиологическую природу аритмий не всегда удавалось выявить до конца, т. к. не проводилась, например, биопсия миокарда при миокардите. Необходимость этой сложной инвазивной процедуры не обуславливалась тяжестью аритмии.

### Выводы

1. Распространенность нарушений сердечного ритма в общей структуре обращений к кардиологу составляет 14,9%, основной возрастной контингент – пожилые лица.

2. Основными этиологическими факторами аритмий выступали: ИБС, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность II–IV функционального класса, приобретенный склеродегенеративный порок сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет 2-го типа, патология щитовидной железы, онкологические заболевания, ТЭЛА, ОНМК, АКШ в анамнезе, отягощенная наследственность по ИБС, избыточная масса тела, менопауза. Основными провоцирующими факторами, по данным опроса пациентов, выступали: злоупотребление алкоголем и курение, ежедневное многократное употребление крепкого чая и кофе, психоэмоциональное и физическое перенапряжение, инфекционные заболевания.

3. У 48 (8,84%) больных идентификация природы аритмий, по данным проведенных традиционных методов исследования, была затруднена, у 32 пациентов данной категории выполнение МРТ сердца позволило установить вероятную причину нарушения ритма (у 2/3 всех обследованных) пациентов. При этом обращает на себя внимание высокая частота обнаружения МРТ-признаков миокардита (у 1/3 обследованных).

### Литература

1. Шпак Л.В. Нарушения сердечного ритма и/или проводимости, их диагностика и лечение: Руководство для врачей. Тверь, 2009. 387 с.
2. Jurkko R., Palojoki E., Huttunen H. et al. Characteristics of atrial fibrillation and comorbidities in familial atrial fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Jul. Vol. 24(7). P. 768–774. doi: 10.1111/jce.12127. Epub 2013 Mar 29.
3. Тарловская Е.И., Казаковцева М.В. Лечение нарушений ритма: учеб. пособие для студентов медицинских вузов. Киров: Кировская ГМА, 2011. 132 с.
4. Ревизишли А.Ш., Калинин В.В., Калинин А.В. и др. Неинвазивная диагностика и результаты интервенционного лечения аритмий сердца с использованием новой системы неинвазивного поверхностного картирования «АМИКАРД 01 К» // *Анналы аритмологии*. 2012. № 3. С. 39–47.
5. Abdel-Aty H., Boye P., Zagrosek A. et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis comparison of different approaches // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. Vol. 45. P. 1815–1822.
6. Ohe T., Shimomura K., Aihara N. et al. Idiopathic sustained left ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics // *Circulation*. 1988. Vol. 77. P. 560–568.
7. Palileo E.V., Ashley W.W., Swiryn S. et al. Exercise provokable right ventricular outflow tract tachycardia // *Am. Heart J*. 1982. Vol. 104. № 2. P. 185–193.
8. Belhassen B., Viskin S. Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 1993. Vol. 4. P. 356–368.
9. Markowitz St. M. et al. Adenosine-Sensitive Ventricular Tachycardia. Right Ventricular Abnormalities Delineated by Magnetic Resonance Imaging // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 1192–1200.
10. Ардашев А.В., Скляртова Т.Ф., Желяков Е.Г. и др. Некоронарогенные желудочковые нарушения ритма сердца: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение // *Кардиология*. 2007. Т. 47. № 11 С. 62–72.
11. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. Москва: Медицина, 1985. 305 с.
12. Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти молодых людей // *Вестник аритмологии*. 2012. № 69. С. 38–48.
13. Karatolios K., Pankuweit S., Kisselbach C., Maisch B. Inflammatory cardiomyopathy // *Hellenic J. Cardio*. 2006. Vol. 47. P. 54–65.
14. Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. Руководство по кардиологии: учеб. пособие в 3 т. 2014. Т. 2. С. 35–37.



# Эффективный контроль боли: научно обоснованные терапевтические подходы

19 апреля в Москве в отеле «Марриотт Ройал Аврора» состоялась конференция «**Боль: современные подходы в диагностике и лечении**». В работе конференции приняли участие врачи разных специальностей – неврологи, ревматологи, терапевты, для которых обсуждаемая тема весьма интересна и актуальна. Перед собравшимися выступил специально приглашенный гость, один из ведущих мировых экспертов по проблеме боли, экс-президент Европейской федерации по изучению боли (EFIC) профессор **Ханс Кресс** (Австрия). Обсуждение проблемы было продолжено в лекциях д.м.н., заведующего лабораторией гастроэнтерологических проблем НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой **А.Е. Каратеева** и д.м.н., профессора НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН **М.Л. Кукушкина**, в выступлениях других участников и дискуссии по обсуждаемым вопросам.

Для цитирования. Кресс Х., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л. Эффективный контроль боли: научно обоснованные терапевтические подходы // ПМЖ. 2016. № 12. С. 757–764.

Неуклонный рост числа людей, страдающих от боли, – серьезная проблема, стоящая перед современным обществом. Старение популяции, которое отмечается во всех развитых странах, приводит к увеличению доли лиц пожилого возраста, страдающих заболеваниями позвоночника, остеоартритом, сахарным диабетом 2-го типа и другой хронической патологией, сопровождающейся тягостным болевым синдромом. Эффективное купирование боли относится к одной из основных задач как узких специалистов, так и врачей общей практики, большое внимание которых привлекают теоретические и практические вопросы рационального обезболивания.

## Острая и хроническая ноцицептивная боль: механизмы развития и анальгетическая терапия

**Профессор Х. Кресс**

Боль – это нечто большее, чем просто импульс, который стремится по проводящим путям в ЦНС и воспринимается сознанием как сигнал о повреждении. В настоящее время мы знаем гораздо больше о механизме развития боли. Формирование этого ощущения возникает в результате сложного взаимодействия между восходящим возбуждением ноцицептивных путей и нисходящим ингибирующим влиянием антиноцицептивной системы, которое происходит на различных уровнях нервной системы: периферических болевых рецепторов, спинного и головного мозга.

Существуют различные виды ноцицептивной боли, которые имеют сходство и различие. Например, травма или повреждение вызывают воспаление в ткани, которое способствует развитию боли. Источником боли здесь становится область тканевого повреждения или воспаления. Конечно, выраженность боли в значительной степени определяется типом поврежденной ткани, продолжительностью и интенсивностью воздействия раздражающего фактора. Между всеми этими видами боли есть очень важное сходство: болевой импульс передается по восходящим чувствительным путям от периферии, где происходит воздействие повреждающего стимула, к вышележащим отделам нервной системы: от спинного мозга до подкорковых структур и коры головного мозга.

**Первичным звеном ноцицепции** является болевой рецептор – тонкое немиелинизированное окончание С или А $\delta$  нервного волокна. При развитии воспаления происходит выделение медиаторов, таких как цитокины, факторы роста, простагландин (ПГ) E $_2$ , брадикинин, гистамин, нейропептиды (субстанция P) и др. Таким образом, в результате травматизации ткани и воспаления в области повреждения возникает так называемый «сенситизирующий суп», который состоит из множества биологически активных субстанций. Причем каждый из этих медиаторов взаимодействует со своим рецептором, который находится на терминальной части чувствительного нервного окончания и запускает свой сигнальный путь внутри нейрона. Этот «суп» влияет на чувствительность проведения нервного импульса по нервным окончаниям, снижая порог возбудимости ноцицептора. В итоге болевой рецептор с высоким порогом чувствительности, который очень сложно активировать, превращается в низкопороговый ноцицептор, легко поддающийся активации.

Данный феномен называется **периферической сенситизацией**. Ей подвержены периферические болевые рецепторы, расположенные в коже, а также других органах, в частности в синовиальной оболочке суставов. Для раздражения последних первичным стимулом является воспаление или травма структур сустава. При этом возникает активация лейкоцитов, макрофагов, которые активно вырабатывают провоспалительные медиаторы – субстанции, которые не только усиливают локальное повреждение, но и приводят к распространению воспаления на все ткани сустава – синовиту, остеоиту, энтезиту и т. д. Все это также приводит к периферической сенситизации ноцицепторов сустава. На моделях индуцированного воспаления (в частности, экспериментального острого артрита, вызванного моноидоацетатом) можно очень четко увидеть, какую важную роль играют провоспалительные цитокины и факторы роста. Из-за каскада цитокинов воспаление после первичного повреждения развивается и сохраняется в течение 2–5 нед. Одновременно происходит экспрессия генов, отвечающих за выработку интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$  и фактора роста нервов. Развитие воспаления происходит параллельно экспрессии генов цитокинового каскада. Роль фактора роста

нервов хорошо иллюстрирует опыт с применением антител к фактору роста нервов.

При этом, если на воспаленный сустав воздействовать антителами к фактору росту нервов, это предотвращает спрутинг (рост аксонов в направлении поврежденных клеток, обеспечивающий усиление нейрональных токов) и снижает выраженность боли.

В настоящее время ряд фармацевтических компаний разрабатывают лекарственные средства на основе моноклональных антител к фактору роста нервов, которые обладают мощным анальгетическим потенциалом.

Но процесс развития боли не ограничивается только периферической сенситизацией. Изменения происходят еще и на уровне спинного мозга, где в дорсальных рогах по схожему механизму развивается воспалительная реакция (асептическое нейрональное воспаление). Это область, где первичный афферентный стимул поступает от ноцицептора и проводится в ЦНС – в головной мозг. Здесь формируется феномен **центральной сенситизации**. В его развитии большую роль играют клетки микроглии, окружающие нейрон, в которых происходит гиперэкспрессия циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и осуществляется активный синтез простагландинов.

Феномен центральной сенситизации заключается в том, что увеличение возбудимости нейронов дорсального рога спинного мозга нарастает в зависимости от интенсивности периферического болевого стимула. Нейроны в спинном мозге становятся более чувствительными к активации, и стимулы поступают от низкопороговых механорецепторов бета-волокон, которые в норме не воспринимают болевые стимулы. После центральной сенситизации чувствительность нейронов спинного мозга настолько повышается, что даже сигналы от механорецепторов способны вызывать боль. Это типичный пример развития **механической аллодинии**. Ключевую роль в этом процессе играют ПГ, в частности ПГ  $E_2$ . Поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), способны купировать данный вид боли.

#### **Различия между острой и хронической ноцицептивной болью**

Существует большая разница между острой и хронической ноцицептивной болью. Острая ноцицептивная боль является прямым результатом повреждения ткани и реакции на болевой стимул. Острая ноцицептивная боль играет важную приспособительную функцию, предупреждая организм о травмирующем факторе, и является циклической, т. е. исчезает по мере репарации повреждения. Такая боль не имеет ни клинических, ни социальных последствий. В большинстве случаев она поддается купированию простыми обезболивающими средствами и не вызывает серьезных проблем у врачей. С другой стороны, хроническую боль очень часто нельзя соотнести с каким-то конкретным повреждающим стимулом. Прогноз такой боли непредсказуем как для пациента, так и для врача. Хроническая боль приводит к тяжелым социальным, биологическим и психологическим последствиям для человека. Такая боль не поддается банальной анальгетической терапии и может способствовать прогрессированию опасных коморбидных заболеваний.

В процессе лечения мы можем воздействовать на различные уровни процесса передачи болевого сигнала. Во-первых, это воздействие на «периферию» с помощью НПВП и местных анестетиков. С помощью последних мы можем блокировать проведение болевого

импульса по нервному волокну как на уровне периферических нервных окончаний, так и на уровне спинного мозга. Но на уровне спинного мозга могут быть эффективны и НПВП, которые способны проникать через ГЭБ. На этом уровне также могут действовать препараты опиоидного ряда, антигистаминные препараты (например, кетотифен).

#### **Основные механизмы действия НПВП**

НПВП обладают обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Серьезным преимуществом НПВП является отсутствие влияния на опиоидные рецепторы, что позволяет избежать типичных побочных явлений, характерных для этих анальгетиков, таких как тошнота, запоры, задержка мочи, чрезмерная седация и угнетение дыхательного центра.

НПВП достаточно эффективны и могут обеспечить эффективное обезболивание при амбулаторных хирургических операциях и для ускорения реабилитации после травм. Следует учитывать, что не все НПВП одинаковы, они отличаются по фармакодинамике, фармакокинетики, клинической эффективности, степени выраженности побочных эффектов, по цене и по своим химическим свойствам.

Среди НПВП есть препараты с коротким периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – меньше 6 часов (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, индометацин, нимесулид) и с длительным  $T_{1/2}$ , который составляет свыше 10 часов (целекоксиб, ибупрофен).  $T_{1/2}$  мелоксикама, например, составляет более 50 часов. Хорошо известно, что существует два различных типа ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и все НПВП различаются по селективности к этим ЦОГ. Есть группа неселективных НПВП, которые воздействуют на оба типа ЦОГ, и есть группа селективных НПВП, которые воздействуют преимущественно на ЦОГ-2. Например, нимесулид примерно в 10 раз более активен по отношению к ЦОГ-2, чем диклофенак. НПВП также различаются по скорости наступления обезболивающего действия. Есть НПВП с более длительным периодом «ожидания» эффекта, например целекоксиб, а есть НПВП, у которых анальгетическое действие наступает очень быстро (например, нимесулид).

#### **Побочные эффекты НПВП**

Большое беспокойство вызывает проблема безопасности НПВП, что связано с серьезным риском развития опасных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и печени. Мы знаем, что абсолютно все НПВП имеют определенную степень риска в отношении кардиоваскулярных катастроф. Также все НПВП оказывают определенное негативное влияние на функцию почек и артериальную гипертензию. Существуют факторы риска развития побочных явлений при приеме НПВП со стороны ССС: исходное повышение АД, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и курение. Поэтому перед началом применения НПВП необходимо тщательно взвесить риск и пользу от их применения для конкретного больного. Врач должен предельно внимательно рассмотреть каждую клиническую ситуацию, чтобы оценить целесообразность назначения НПВП. Основное правило при назначении НПВП – применение минимальной эффективной дозы в течение минимального промежутка времени, необходимых для достижения стойкого облегчения страданий. При этом, поскольку все НПВП имеют примерно одинаковый риск развития патологии ССС и почек, важней-

шим критерием выбора должна быть безопасность в отношении ЖКТ.

### ЖКТ-осложнения, вызываемые НПВП

Весьма удачный представитель группы НПВП – нимесулид, один из наиболее популярных НПВП в Италии. Этот препарат в сравнении с другими НПВП характеризуется умеренным (можно сказать, промежуточным) уровнем риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ. Этот факт доказывают результаты метаанализа (рис. 1).

Нимесулид показал достаточно низкий относительный риск (OR=1,53), который был сопоставим с риском для такого селективного препарата, как целекоксиб (OR=1,3). Такой показатель гораздо ниже, чем при применении напроксена, ибупрофена и диклофенака.

### Гепатотоксичность нимесулида

Патология печени является редким нежелательным явлением, опасность которого возможна при применении всех НПВП. Почему же мы обращаем особое внимание на гепатотоксичность нимесулида? Данный препарат был выпущен на рынок 30 лет назад, в 1985 г. Он был зарегистрирован более чем в 20 странах Евросоюза, а в настоящее время представлен на фармакологическом рынке 15 европейских стран.

В 2007 г. после поступление информации об отдельных случаях печеночной недостаточности, связанной с приемом нимесулида, Национальное медицинское агентство Ирландии приостановило действие регистрационного удостоверения для системных лекарственных препаратов, содержащих нимесулид.

Тем не менее в 2009 г. после тщательного рассмотрения этой ситуации Европейское медицинское агентство (ЕМА) посчитало целесообразным сохранить регистрацию для нимесулида, поскольку установленное для этого препарата соотношение польза – риск вполне благоприятно. Правда, были внесены некоторые поправки в его инструкцию. В частности, теперь указано, что нимесулид, как и все другие НПВП, должен использоваться в минимальной эффективной дозе в течение максимально короткого промежутка времени для уменьшения риска развития нежелательных эффектов. Тогда же продолжительность курса лечения нимесулида была ограничена 15 днями, хотя через какое-то время этот 15-дневный курс можно повторять. Кроме того, были добавлены некоторые противопоказания к применению

нимесулида: одновременное применение с другими потенциально гепатотоксичными веществами, алкоголизм, наркомания, лихорадка и гриппоподобные симптомы.

В 2012 г. ЕМА в Лондоне завершило рассмотрение вопроса о препаратах, содержащих нимесулид, и постановило, что их применение должно быть ограничено только острыми состояниями, т. е. лечением острой боли и первичной дисменореей. Однако в исследовании, недавно выполненном по поручению Итальянского национального института здравоохранения, риск поражения печени, связанный с применением НПВП, был очень низким и различия между применением нимесулида и других НПВП в этом отношении отсутствуют. То же самое было доказано в другом международном популяционном исследовании, в котором принимали участие многие европейские страны, такие как Франция, Италия и др. Они регистрировали число случаев острой печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени у пациентов, которые получали НПВП и парацетамол. Результаты показали, что относительный риск этого тяжелого осложнения был очень низким. Для нимесулида количество трансплантаций печени составило всего 1,88 на 1 млн пациентов/лет. Такая же частота была характерна примерно для всех препаратов группы НПВП: кетопрофена, диклофенака, напроксена и др. И она была существенно ниже, чем при использовании терапевтической дозы парацетамола.

Комментарии эксперта, которые были опубликованы в *Current Medical Research and Opinion* в 2015 г., говорят о том, что применение нимесулида характеризуется хорошей переносимостью, а общий профиль безопасности данного препарата аналогичен таковому у других НПВП, за исключением одного отличия: он гораздо менее опасен для ЖКТ. Частота осложнений со стороны печени при применении нимесулида составила примерно 0,1 на 100 тыс. пациентов, что полностью попадает в диапазон частоты гепатотоксических реакций при использовании других популярных НПВП. При этом за счет своей низкой токсичности в отношении ССС он может стать хорошей альтернативой более дорогим и более опасным в отношении кардиоваскулярных осложнений коксибам.

Таким образом, подводя итог в отношении риска развития острой печеночной недостаточности при использовании нимесулида, мы можем сказать, что он не отличается от других представителей класса НПВП. В подтверждение этого положения мы имеем результаты проведенного в Италии когортного исследования, систематического обзора и метаанализа результатов обсервационных исследований, а также оценки частоты эпизодов трансплантации печени из-за острой печеночной недостаточности, которые мы рассмотрели выше. Существенные различия по риску гепатотоксических реакций между большинством популярных НПВП, включая нимесулид, отсутствуют. Кроме того, важным достоинством нимесулида является умеренный или низкий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ.

Все перечисленное выше сведения представляются весьма научным обоснованием для дальнейшего активного использования нимесулида. Этот препарат обладает многофакторным механизмом действия на воспалительный и медиаторный тип ноцицептивной боли, характеризуется быстрым эффектом и благоприятным фармакокинетическим профилем. Нимесулид уменьшает центральную сенситизацию и подавляет нейрогенное воспаление в системе тройничного нерва. Недавно было показано, что прием нимесулида при первых призна-

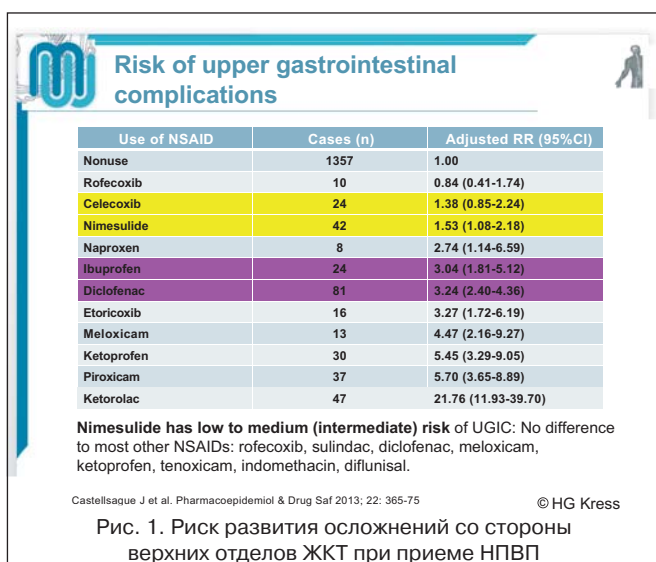


Рис. 1. Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП



как мигрени позволяет достичь полного устранения боли более чем у 70% пациентов, этот показатель существенно лучше, чем таковой у ибупрофена и парацетамола. У женщин, у которых приступы мигрени часто связаны с дисменореей, нимесулид может принести двойную пользу. Он также эффективен при других типах первичной острой головной боли.

Нимесулид представляется удачным препаратом для купирования острой ноцицептивной боли, такой как острая головная боль (включая мигрень), дисменорея, острая боль в спине, боли после хирургических вмешательств и при травмах, при обострениях подагры и многих других состояниях.

### **Особенности анальгетической терапии в России и странах СНГ: сравнение с практикой других развитых стран**

*Д.м.н. А.Е. Каратеев*

НПВП – надежный и эффективный инструмент купирования острой и контроля хронической боли. НПВП оказывают серьезное влияние на различные звенья патогенеза боли. Воспаление, периферическая и центральная сенситизация, энтезопатия, неоангиогенез, фибриногенез – эти элементы развития боли подавляются с помощью НПВП.

В настоящее время приходится видеть изменения концепции применения НПВП. Например, при остеоартрите (ОА) НПВП всегда рекомендовали использовать короткими курсами и в минимальной дозе. Однако сейчас европейские и американские эксперты издали новые рекомендации, где указано, что в ряде случаев длительное применение этих препаратов может дать лучший терапевтический результат.

Система обезболивания, условно говоря, стоит на трех китах: использовании парацетамола, опиоидов и НПВП. Однако в России парацетамол не очень любят, и наши врачи его редко используют. Опиоиды сегодня мы практически не назначаем в связи с громоздкой и неоправданно жесткой системой контроля за их медицинским использованием. По сути, вся практика терапевтического лечения боли в России держится лишь на одном ките – НПВП.

Популярность НПВП в нашей стране четко демонстрируют данные по продажам этих лекарств. В настоящее время у нас зарегистрировано 26 международных непатентованных наименований НПВП. В 2013 г. было продано более 103 млн упаковок этих препаратов. Удивительно, но продажи парацетамола составляют лишь 4% от продаж всех НПВП.

Давайте разберемся, какие НПВП предпочитают в России и странах СНГ. Недавно мы провели опрос более 21 тыс. пациентов, которые нуждались в приеме НПВП или уже принимали эти препараты. В основном это были пациенты с острой болью в спине и ОА. Большинство из них имели умеренный или высокий риск развития патологии ЖКТ и ССС. Часть исследования касалась той группы больных, а их было более 6000, которые уже регулярно принимали НПВП. По результатам проведенного анализа, наши пациенты наиболее часто использовали диклофенак, нимесулид и мелоксикам.

В реальной клинической практике выбрать «правильное» лекарство достаточно сложно. Не следует безоговорочно верить рекламе фирм-производителей – мы должны понимать, что идеального НПВП не существует и каждый препарат имеет достоинства лишь в приложении к конкретной клинической ситуации.

Лечение выраженной острой боли может потребовать назначения парентеральных НПВП, таких как кеторолак. Этот препарат вошел в медицинскую практику еще в 1989 г., он хорошо знаком анестезиологам как эффективное средство для лечения послеоперационной боли, сопоставимое по анальгетическому действию с опиоидами. По результатам одной итальянской работы, кеторолак не уступал по эффективности комбинированному средству, содержащему 60 мг кодеина и 1000 мг парацетамола. Данные американского исследования показали, что у пациентов с острой болью в спине пероральный прием кеторолака по 10 мг каждые 6 часов в течение 2-х недель давал такой же эффект, как прием 60 мг кодеина и 600 мг парацетамола каждые 4–6 часов.

Конечно, если мы планируем более длительное лечение боли, то мы прибегаем к пероральным НПВП, таким как нимесулид.

Нимесулид – эффективный анальгетик, который обладает хорошей переносимостью и невысокой стоимостью, что является очень важным для российской практики. Продажа одного из самых популярных в России дженериков нимесулида (Найза) ежегодно составляет около 20 млн упаковок. Такой уровень реализации держится уже на протяжении многих лет. Без преувеличения можно сказать, что число больных, пролеченных этим лекарством в нашей стране, составляет десятки миллионов.

Сегодня мы имеем собственный обширный материал об эффективности и безопасности нимесулида. Систематический обзор 16 отечественных работ, включавших суммарно около 1600 больных, показал, что такие осложнения, как артериальная гипертензия, язвы верхних отделов ЖКТ и диспепсия, существенно реже возникали на фоне приема нимесулида, в сравнении с другими НПВП.

Несколько лет назад мы провели исследование, в котором оценили частоту выявления язв, множественных эрозий и эрозивного эзофагита у 1048 больных, которые получали нимесулид или традиционные НПВП, преимущественно диклофенак. Оказалось, что патология верхних отделов ЖКТ при использовании нимесулида определялась почти в 3 раза реже.

По данным исследования SOLT, представляющего анализ более 9479 случаев острой печеночной недостаточности, требующей пересадки печени, лишь 40 эпизодов были связаны с приемом НПВП. Ученые построили «рейтинг риска» развития острой печеночной недостаточности при лечебном использовании разных НПВП. Первое место по частоте этого осложнения среди пероральных НПВП занял ибупрофен, а нимесулид практически не отличался от диклофенака и кеторофена. Оказалось, что все НПВП имеют примерно одинаковую, ничтожно малую гепатотоксичность, значительно меньшую, чем при использовании парацетамола.

Важно понять, как часто тяжелые гепатотоксические реакции возникают в нашей стране. По статистике, в России ежегодно продается примерно 20 млн упаковок Найза. Каждый врач, который выявляет осложнение, связанное с конкретным лекарственным средством, должен отправить специальную форму в Росздравнадзор. Компания Доктор Реддис запросила информацию за 6 лет о количестве таких осложнений при использовании Найза со всей России. Было обнаружено всего 152 таких сообщения на 100 млн проданных упаковок Найза. Из них сообщения о поражении печени составили всего 5 эпизодов (рис. 2).

**Новая позиция на рынке НПВП** – амтолметил гуацил (Найзилат). Этот препарат обладает собственными гастропротективными свойствами, т. е. представляет собой НПВП, который сам защищает ЖКТ от собственного негативного действия. Основа его защитного потенциала – способность повышать в слизистой оболочке ЖКТ концентрацию окиси азота, обладающей гастропротективными свойствами.

Это лекарство все больше входит в клиническую практику. Есть серьезные результаты метаанализа 18 исследований, где изучалась сравнительная безопасность амтолметил гуацила и традиционных НПВП. Согласно полученным данным, он гораздо реже вызывал системные осложнения, чем такие традиционные НПВП, как индометацин, пироксикам, диклофенак и толметин. Благоприятный профиль безопасности амтолметил гуацила подтвердило исследование хорватских ученых, которые использовали его в течение 6 мес. у 180 больных с ревматоидным артритом. При этом препаратом контроля был целекоксиб, который считается «золотым стандартом» желудочно-кишечной безопасности. Оказалось, что амтолметил гуацил несколько не уступал по безопасности целекоксибу. Преимущества Найзилата доказывает исследование, которые приняли наши коллеги из Саратова под руководством профессора А.П. Реброва. Они исследовали эффективность и безопасность амтолметил гуацила при его применении у пациентов с болезнью Бехтерева в течение 4-х недель. И хотя половина больных имела артериальную гипертензию, при использовании нового лекарства не отмечалось негативной динамики артериального давления, что является очень важным фактом.

#### **Алгоритм назначения НПВП пациентам, которые нуждаются в обезболивании**

В самом начале мы должны определиться с диагнозом. Если перед нами пациент с ОА, болью в спине или локальной болью, связанной с ревматическим поражением мягких тканей, то мы понимаем, что обезбоживание в этой ситуации будет главным терапевтическим вмешательством. Мы должны определиться с красными флажками, теми симптомами, которые позволяют заподозрить какое-либо опасное системное заболевание, оценить наличие локальной боли, отека и болезненного гипертонуса мышц, поскольку это будет важно для подбора обезболивающей терапии. Будет правильным, если лечащий врач использует стандартные инструменты оценки боли, такие как ВАШ или числовая рейтинговая шкала, это имеет смысл при дальнейшей оценке и документировании эффективности терапии.



Если боль расценивается как выраженная (>40 мм по ВАШ), то мы назначаем НПВП. Многие эксперты рекомендуют парацетамол, но НПВП, несомненно, эффективнее. Конечно, следует оценить противопоказания к НПВП. Наличие кровотечения, язв, эрозий, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сердечной недостаточности, выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации, аллергии, воспалительных заболеваний кишечника является противопоказанием к назначению НПВП.

При «острейшей» боли целесообразно назначить кеторолак в виде инъекций, возможно даже внутривенное введение, с дальнейшим переходом на пероральный прием. Если планируется более долгая терапия, то более оправданно назначение нимесулида (Найза) как лекарства, обладающего доказанной эффективностью и хорошей переносимостью. Соответственно если планируется очень долгое лечение, например у пациентов с ОА, то в данной ситуации безопасность становится основным критерием выбора анальгетика, и препарат амтолметил гуацил (Найзилат) здесь находится в более выигрышной позиции. Если перед нами пациент с диспепсией, язвенным анамнезом, с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, то в данной ситуации мы назначаем НПВП в комбинации с гастропротектором, например, прекрасно в этом случае подходит омепразол. Если у пациента есть признаки гипертонуса мышц, основанно дополнительное назначение миорелаксанта.

Если боль менее выражена (менее 40 мм по ВАШ), наиболее правильно назначить парацетамол или локальные формы НПВП – например, Найз гель. Если же ситуация такова, что у пациента имеется выраженная боль, но есть противопоказания к НПВП, можно использовать трамадол, парацетамол и локальные формы НПВП. Если перед нами пациент с ОА, будет целесообразным сразу же назначить (вместе с быстродействующими анальгетиками) медленно действующее симптоматическое средство (хондропротектор).

Если через 7–14 дней боль купирована до показателя по ВАШ менее 10 мм, то обезболивающую терапию нужно прекратить. Если есть четкий клинический ответ, но боль не купирована, то терапию нужно продолжить. Если нет эффекта от НПВП, имеет смысл этот препарат заменить на другой.

Если мы не получили четкого клинического ответа, но у больного присутствует локальное воспаление и/или выраженная локальная боль, то это повод для местного введения локальных анестетиков и стероидных гормонов. При наличии признаков болезненного гипертонуса мышц, если мы раньше не назначали миорелаксанты, мы их добавляем.

В ряде случаев при наличии признаков центральной сенситизации (гипералгезия, аллодиния) на фоне продолжения приема НПВП целесообразно назначение прегабалина или габапентина. Необходимо понимать, что эти лекарства действуют не сразу и должно пройти время до достижения клинического эффекта.

Когда проходит еще 7–14 дней, в том случае, если боль купирована, мы прекращаем противоболевую терапию. Если она уменьшилась на 50% или более, мы ее продолжаем до полного успеха. Соответственно если эффект недостаточен, но диагноз не вызывает сомнения (например, у пациента с рецидивирующей болью в спине и недостаточным клиническим эффектом от стандартной противоболевой терапии), можно рассмотреть назначение опиоидов (трамадол без парацетамола). Так же обстоит дело, если мы не получили эффекта в тече-

ние первых 4-х недель от терапии. Целесообразно обсудить ситуацию с коллегами (неврологом, ревматологом) для выработки совместной тактики ведения больного. Конечно, не стоит забывать про другие методики контроля боли – манипуляции, физиотерапию, акупунктуру в качестве добавочной терапии на фоне приема быстроедействующих анальгетиков.

Лечащий врач должен понимать, что все НПВП повышают как кардиоваскулярный, так и желудочно-кишечный риск, нет полностью безопасных препаратов данной группы. Мы представляем себе виртуальные весы: на одной чаше риск осложнений со стороны ССС, на другой – со стороны ЖКТ. Когда мы говорим о кардиоваскулярном риске, наиболее безопасным средством считается напроксен, однако он часто вызывает осложнения со стороны ЖКТ. С другой стороны, есть коксибы, которые реже вызывают ЖКТ-осложнения, но они небезопасны для ССС. Нимесулид занимает в этом случае удачную среднюю позицию. Он не идеален, но он подходит в большинстве случаев, т. к. имеет невысокий кардиоваскулярный и желудочно-кишечный риск и обладает хорошей эффективностью. То есть этот препарат подходит большинству больных.

### Механизмы развития и лечение невропатической боли

Профессор М.Л. Кукушкин

Боль – биопсихосоциальный феномен, который во многом определяется не только тканевой патологией, но и психологическими факторами, социальными влияниями. Она индивидуальна, неповторима и субъективна. Ведь не существует ни одного инструмента, который позволил бы доказать наличие боли у конкретного пациента. Нет такого маркера, ни биохимического, ни электрофизиологического, ни визуализационного, который бы показал, что человек испытывает болевые ощущения. Поэтому субъективное мнение пациента является самым важным критерием.

Лечение боли представляется сложной проблемой, поэтому совершенно оправданно, что в настоящее время

сформировалось специальное направление – «медицина боли».

Хорошо известно, что существует несколько видов боли, различных по своему происхождению и клиническим особенностям – это ноцицептивная, невропатическая и дисфункциональная боль, а также болевые синдромы, которые ранее назывались психогенными. В реальной практике боль у каждого пациента имеет индивидуальные черты и, как правило, она бывает смешанной.

В своем докладе я хочу обсудить проблему невропатической боли. Надо отметить, что значение термина «**невропатическая боль**» несколько изменилось с 2008 г. По современным представлениям истинная невропатическая боль возникает только тогда, когда есть поражение соматосенсорного анализатора. Из нового определения невропатической боли исчезает слово «дисфункция», которое экспертам показалось не очень конкретным. Таким образом, развитие невропатической боли является следствием прямого повреждения соматосенсорной нервной системы.

В клинике мы часто сталкиваемся с парадоксом, когда повреждение соматосенсорной нервной системы есть, а боль тем не менее не развивается. Примером могут служить больные с диабетической периферической полинейропатией: половина из них страдают от невропатической боли, половина же испытывает гипестезию. Еще один пример – постгерпетическая невралгия. Практически все больные с *Herpes zoster* испытывают острую боль, поскольку у них происходит поражение периферических нейрональных структур. Однако в дальнейшем наблюдается частота развития постгерпетической невралгии не более 15–55%, в зависимости от возраста.

Сегодня мы не раз обсуждали феномен центральной сенситизации. Как быстро она развивается? Если речь идет о повреждении ткани и ноцицептивной боли, центральная сенситизация возникает через 10 мин, что доказано экспериментально с регистрацией активности отдельных нейронов. Но развитие этого феномена четко связано с периферическим поражением. Стоит убрать воспаление, восстановить поврежденную ткань, и центральная сенситизация исчезает. Почему же она не исчезает у больных с



Рис. 3. Патофизиология невропатической боли

хроническими и ноцицептивными и невропатическими болевыми синдромами? Что поддерживает ее существование, когда тканевая патология уходит? Данный вопрос до сих пор не решен, и для его понимания нужно оценивать психосоциальные аспекты, которые связаны с индивидуальной стратегией поведения больного, с особенностями его эмоциональной сферы, с феноменом катастрофизации, которая существен-



ным образом влияет на нейробиологическую основу боли, называемую сенситизацией. Именно у этих больных формируются особые нейропластические кросс-модальные связи, когда тактильные и зрительные сигналы могут провоцировать активацию ноцицептивных нейронов и вызывать болевой приступ. У данных больных также выявляется определенный полиморфизм генов, который отражает повышение возбудимости ЦНС, связанной с изменением структур кальциевых, натриевых каналов, индивидуальных особенностей синтеза нейромедиаторов и ферментов. Такое драматическое соединение нейробиологических и психосоциальных факторов у больных с повреждением соматосенсорной нервной системы формирует дисфункцию в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, следствием которой и является длительная сенситизация ноцицептивных нейронов. Патогенез невропатической боли сложный и включает в себя изменения как в периферической, так и в центральной нервной системе (рис. 3).

На уровне популяции частота невропатической боли в разных странах колеблется от 6 до 8%. В России ее распространенность, по данным Российского эпидемиологического исследования, оказалась равной примерно 18% на амбулаторном приеме врачей-неврологов. Это, конечно, не истинное популяционное исследование, поскольку больные с этой патологией концентрируются не только на приеме у неврологов, но и встречаются у других специалистов.

Диагностика невропатической боли основывается в первую очередь на клинике. Онемение, жгучий, простреливающий характер боли – это тот паттерн, который заставляет врача построить клиническую концепцию и разработать индивидуальный терапевтический подход.

Поскольку клиника невропатической боли принципиально отличается от ноцицептивной боли, то существуют клинические подходы к ее диагностике. Для скрининга используются разнообразные шкалы, которые направлены на поиск типичных симптомов, таких как онемение, гипестезия, жгучая боль, аллодиния и т.д. Это оценка субъективных ощущений и феноменов, которые врач активно выявляет в процессе неврологического осмотра. Когда по этим показателям набирается достаточное количество баллов, мы можем говорить о невропатической боли. В России часто используется опросник DN4, включающий всего 10 вопросов, обращенных к пациенту. При наличии положительного ответа на 4 из них с частотой более 87% можно утверждать, что у пациента имеется невропатическая боль. Однако если ориентироваться на подходы, которые существуют в Европе и в мире по диагностике невропатической боли, то необходимо использовать критерии, которые были разработаны группой экспертов и опубликованы в 2008 г. Эти критерии позволяют подразделять невропатическую боль по степени клинической доказанности на 3 категории: достоверную, вероятную и возможную. Во-первых, определяется локализация невропатической боли и ее связь с нейроанатомическими особенностями иннервации того участка, где она возникла, т. е. связана ли локализация боли с определенным периферическим нервом, корешком или трактом. Во-вторых, мы выявляем возможную причину поражения соматосенсорной нервной системы: травмы нервов, инфекционное поражение нервов, повреждения вследствие онкологических заболеваний, сахарного диабета, токсического воздействия алкоголя и т. д. Наличие этих 2-х факторов позволяет говорить о том, что у больного невропати-

ческая боль **возможна**. Если в процессе анализа у больного определяется неврологическая симптоматика с наличием позитивных (аллодиния, гипералгезия, дизестезия, парестезия) и негативных (снижение болевой и температурной чувствительности, выпадение рефлексов, трофические расстройства) симптомов, при наличии предыдущих факторов (локализация боли в определенной нейроанатомической зоне и выявленная причина поражения соматосенсорной нервной системы), мы можем говорить, что невропатическая боль **вероятна** (рис. 4). Если при этом используются методы объективизации (электронейромиография, электромиография, определение вызванных потенциалов или МРТ/КТ), которые подтверждают, что у пациента действительно есть повреждение структур нервной системы, и при этом положительны предыдущие 3 пункта (локализация, причина, неврологическая симптоматика), тогда можно говорить, что перед нами **достоверная** невропатическая боль, которая требует специфического лечения.

#### Лечение невропатической боли

В ходе лечения невропатической боли необходимо воздействовать на разные звенья восходящей ноцицептивной системы, подавляя проведение импульсов в периферических отделах нервного волокна, на уровне дорсальных рогов спинного мозга и центральных структур. Для этого используются разные препараты, начиная с местных анестетиков и заканчивая антиконвульсантами и антидепрессантами. Эти препараты давно используются в клинической практике. Как оказалось, далеко не все из них одинаково эффективны. Ориентируясь на Российские клинические рекомендации и международные клинические рекомендации по лечению больных с невропатической болью, которые основаны на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований (2006–2009 гг.), препаратами первой линии признаны антиконвульсанты: прегабалин, габапентин, карбамазепин; антидепрессанты: амитриптилин, дулоксетин и для лечения постгерпетической невралгии – 5% пластырь с лидокаином. В 2015 г. в *Lancet Neurology* был опубликован масштабный метаанализ, который, помимо результатов известных исследований, включал дополнительные данные фармакологических компаний, ранее закрытые от медицинской общественности. В ходе исследований для каждого препарата определялись индексы NNT и NNH, которые говорят о том, насколько эти лекарства эффективны и безопасны. Новая оценка сравнительной эф-

### Невропатическая боль вероятна

1. Локализация боли в нейроанатомической зоне
2. История поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы  
**плюс**
3. Выявление в нейроанатомической зоне позитивных и негативных сенсорных симптомов  
**или**
4. Объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы

Treede et al., Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29; 70(18): 1630-5.

Рис. 4. Критерии вероятной невропатической боли

фективности препаратов, используемых для лечения невропатической боли, не изменила общие выводы, сделанные 10 лет назад. Наиболее удачные показатели NNT и NNH сохранились за прегабином, габапентином, энакарбилем (отсутствует на российском рынке), amitриптилином, дулоксетином и венлафоксином. Для других антиконвульсантов и антидепрессантов не было получено принципиально новых позитивных или негативных результатов, поэтому они остались на уровне препаратов второй линии. Помимо монотерапии перечисленными выше препаратами первой линии, была добавлена рекомендация комбинировать антиконвульсанты с антидепрессантами для повышения эффективности лечения невропатической боли.

Таким образом, лечение этого вида боли следует начинать с монотерапии антиконвульсантом или антидепрессантом, причем доза подбирается методом титрования. Если при подборе дозы, после выхода на средний терапевтический уровень эффективность монотерапии оказывается недостаточной, можно присоединить второй препарат (антиконвульсант к антидепрессанту и наоборот). Тем самым мы достигаем более высокого результата без значительного увеличения дозы препаратов, к которому приходится прибегать в случае монотерапии.

К препаратам второй линии, которые можно использовать при недостаточной эффективности первой группы, также относятся локальные формы с лидокаином и капсаицином, а также ботулинотерапия.

Хотелось бы обратить особое внимание на терапевтический потенциал витаминов группы В, которые давно и активно используются в России. При анализе систематических обзоров по лечению невропатической боли можно сделать вывод, что нет фактов, которые позволили бы отвергнуть их использование. С другой стороны, нет однозначных доказательств их эффективности, полученных в ходе крупных, хорошо организованных исследований.

Однако исходя из механизма развития невропатической боли эти препараты могут рассматриваться как важное патогенетическое средство. Витамины группы В обладают метаболитическим эффектом и улучшают энергоёмкость нейрональной ткани. Есть серьёзные экспериментальные данные, которые указывают на способность витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> оказывать антиноцицептивный и анальгетический эффект. Это не просто влияние на метаболизм и стимуляция регенерации и миелинизации нервного волокна, но и способность подавлять развитие разных типов боли – как невропатической, так и воспалительной. Одна из теорий, объясняющих причину обезболивающего действия витаминов В, связывает этот эффект с блокадой нейрональных пуриновых рецепторов и нарушением их взаимодействия с таким лигандом, как аденозинтрифосфорная кислота.

Конечно, при оценке целесообразности применения витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> при лечении невропатической боли мы должны опираться на клинические данные. Имеются данные рандомизированных исследований, где доказана эффективность этих препаратов у больных с компрессионной радикулопатией, диабетической и алкогольной полиневропатией. Таким образом, витамины группы В представляются важным дополнительным средством для лечения пациентов с поражением соматосенсорной системы, а также при хронической боли в спине.

Монотерапия витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> «работает» достоверно хуже, чем комбинированное использование этих препаратов. Для повышения эффективности применения витаминов В был создан Нейробион – комбинированный препарат, содержащий все 3 витамина (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) в правильных соотношениях, обеспечивающих наилучшую фармакокинетику. Конечно, на фармакологическом рынке есть много препаратов этой линии, которые содержат тот же самый спектр веществ. Тем не менее Нейробион имеет важное преимущество, связанное с более низкой аллергенностью. В составе многих других поливитаминных комплексов, представленных в виде инъекционных форм, имеется лидокаин, который отсутствует у Нейробиона. Еще один важный момент: некоторые поливитаминные комплексы в таблетированных формах не содержат в своем составе В<sub>12</sub>, что позиционируется как преимущество. Однако получить клинически передозировку витамина В<sub>12</sub> невозможно при пероральном приеме в связи с уровнем биодоступности этой субстанции, не превышающей 10%, при этом у больных с алкогольной и диабетической полиневропатией, на фоне метаболических нарушений всегда имеется дефицит этого витамина. Поэтому прием В<sub>12</sub> будет позитивно влиять на течение основного заболевания.

Важным подтверждением преимуществ Нейробиона становится его популярность у врачей и пациентов, что можно видеть по растущим рейтингам его реализации в нашей стране.

В заключение нужно еще раз отметить, что невропатическая боль принципиально отличается от ноцицептивной и препаратами выбора для ее лечения являются габапентиноиды и антидепрессанты. Однако для повышения эффективности обезболивания и ускорения регенерации поврежденной нервной ткани целесообразно использовать в комплексной терапии комбинацию витаминов группы В, представленную в виде препарата Нейробион. ▲

**Доклады записаны и подготовлены к печати Д.О. Орловым. Публикуются под редакцией д.м.н. А.Е. Каратеева и проф. М.Л. Кукушкина.**

# Ургентная хирургическая патология: возможности лапароскопии и консервативной терапии

Профессор Ю.С. Винник<sup>1</sup>, к.м.н. Е.В. Серова<sup>1,2</sup>, Д.В. Стратович<sup>2</sup>,  
А.О. Ширококов<sup>2</sup>, И.А. Прусов<sup>2</sup>, А.П. Фокина<sup>2</sup>, М.Ю. Бичурина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4», Красноярск

Для цитирования. Винник Ю.С., Серова Е.В., Стратович Д.В. и др. Ургентная хирургическая патология: возможности лапароскопии и консервативной терапии // РМЖ. 2016. № 12. С. 765–767.

В хирургическом отделении КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4» ежегодно получают лечение около 2000 пациентов Красноярска и Красноярского края. В 2013 г. в хирургическом отделении было пролечено 1914 пациентов, в 2014 г. – 2016, в 2015 г. – 1940 пациентов.

Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре в 2013 г. составила 8,6 койко-дня, в 2014 г. – 7,9, в 2015 г. – 7,3 койко-дня.

На рисунке 1 отражены основные группы заболеваний (аппендицит, грыжи, кишечная непроходимость (КН), болезни желчного пузыря (ЖП), болезни поджелудочной железы (ПЖ), язва желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК)), по поводу которых пациенты ежегодно получают лечение в хирургическом отделении.

Из представленной диаграммы видно, что лидирующие позиции в структуре хирургической патологии занимают три группы заболеваний – аппендицит, болезни поджелудочной железы (в т. ч. острый панкреатит) и болезни желчного пузыря (в т. ч. острый и хронический холецистит), что соответствует общероссийским показателям [1].

Следует отметить, что с внедрением в клиническую практику хирургического отделения критериев диагностики и шкалы тяжести острого панкреатита (по В.С. Савельеву) [2] значительно сократилось число больных с

псевдодиагнозом «острый панкреатит», что отражено на рисунке 2.

Показатели хирургических вмешательств представлены в таблице 1.

Соотношение экстренных и плановых операций выглядит следующим образом: в 2013 г. было выполнено 927 экстренных и 277 (23%) плановых оперативных вмешательств, в 2014 г. – 873 экстренных и 230 (20,9%) плановых, в 2015 г. – 898 экстренных и 328 (26,8%) плановых операций.

Основные виды оперативных вмешательств (аппендэктомии (АЭ), грыжесечения, операции на печени, операции на ЖКТ) представлены на рисунке 3.

В 2013 г. проведено 299 (24,8%) эндоскопических операций против 905 открытых и малых оперативных вмешательств. В 2014 г. число эндоскопических операций составило 293 (26,6%) против 810 открытых и малых оперативных вмешательств. В 2015 г. выполнено 346 (28,2%) эндоскопических операций против 880 открытых и малых оперативных вмешательств.

При этом увеличение доли лапароскопических операций связано с расширением показаний к лапароскопической холецистэктомии – выполнением ее не только при хроническом калькулезном холецистите и полипах желчного пузыря в плановом порядке, но и при острых,

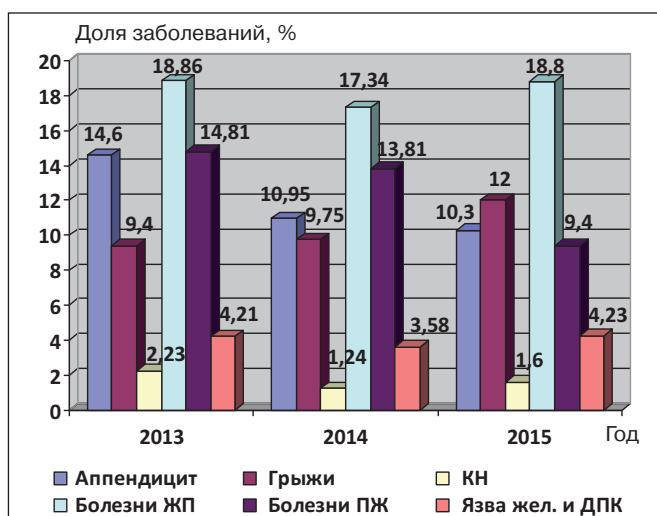


Рис. 1. Основные группы заболеваний и их доля в структуре патологии, по поводу которых пациенты ежегодно получают лечение в хирургическом отделении

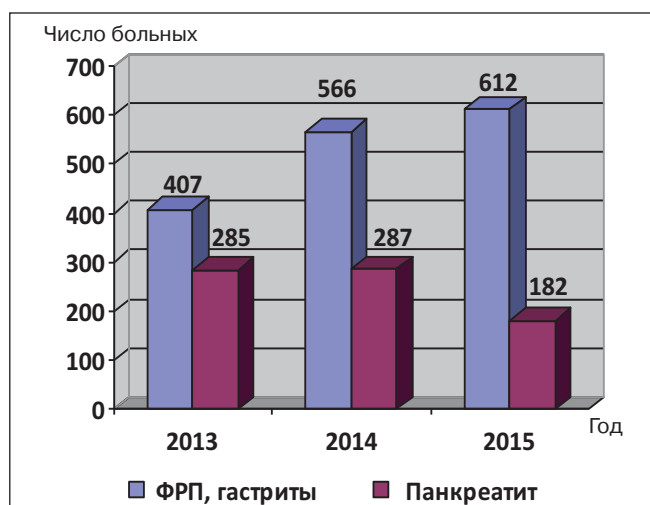


Рис. 2. Количество пациентов с диагнозами функциональное расстройство пищеварения (ФРП) K59.0, гастрит K29.1 и острый панкреатит (K85)



в т. ч. деструктивных, калькулезных холециститах с перивезикальными осложнениями (перивезикальный инфильтрат, абсцесс, местный перитонит), синдромом Мириizzi I в экстренном порядке, а также с внедрением в клиническую практику и широким использованием лапароскопической аппендэктомии и ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

При желчнокаменной болезни в 2013 г. было выполнено 42 открытые и 116 (73,4%) эндоскопических операций, в 2014 г. – 46 открытых и 123 (72,8%) эндоскопических, в 2015 г. – 16 открытых и 155 (90,6%) лапароскопических холецистэктомий. Эти данные еще раз подчеркивают более широкое применение лапароскопических технологий при осложненном течении острого калькулезного холецистита.

Все пациенты, поступающие в хирургическое отделение с диагнозом «острый калькулезный холецистит», обследуются по утвержденным медико-экономическим стандартам. После клиничко-лабораторного и инструментального подтверждения диагноза больные получают консервативную терапию – инфузионную (кристаллоидные растворы), спазмолитическую (дротаверина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид, платифиллина гидротартрат), по показаниям – антимикробную (защищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат), фторхинолоны (пемфлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин), противоязвенную при наличии эрозивно-язвенных поражений ЖКТ (омепразол, эзомепразол), секретолитическую при повышении уровня амилазы крови и мочи, при наличии клинических признаков острого панкреатита, а также выявленных инструмен-

тальными способами (октреотид), симптоматическую (в т. ч. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): кеторолак, амтолметин гуацил).

Пациенты с желчнокаменной болезнью, оперированные в экстренном или отсроченном порядке, получали, при отсутствии на предоперационном этапе антибиотикотерапии, с целью антибиотикопрофилактики амоксициллин/клавуланат (при аллергических реакциях на β-лактамы антибиотики – цiproфлоксацин). В послеоперационном периоде больные получали инфузионную, спазмолитическую, по показаниям – антимикробную (амоксциллин/клавуланат), фторхинолоны (пемфлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин) в сочетании с метронидазолом, противоязвенную (при наличии эрозивно-язвенных поражений ЖКТ), секретолитическую (при повышении уровня амилазы крови и мочи, при наличии клиничко-инструментальных признаков острого панкреатита), симптоматическую, в т. ч. ненаркотические анальгетические лекарственные средства и НПВП. В первые 2–3 сут послеоперационного периода больные получали инъекционные формы НПВП (кеторолак), а затем, после начала приема пищи, назначались НПВП с гастропротекторными свойствами для перорального приема (амтолметин гуацил – Найзилат) – до купирования болевого синдрома (в среднем 4–5 сут послеоперационного периода) – 47 (27,5%) больных (в 2015 г.).

При аппендиците (остром и при плановых операциях после консервативного лечения аппендикулярного инфильтрата) в 2013 г. было выполнено 288 (100%) открытых операций, в 2014 г. – 233 открытые и 3 (1,3%) эндоскопические, в 2015 г. – 164 открытые и 37 (18,4%) лапароскопических аппендэктомий.

В соотношении диагностических лапароскопий по поводу подозрения на острый аппендицит и выполненных по их результатам аппендэктомий произошли следующие изменения: в 2013 г. было выполнено 288 диагностических лапароскопий, 92 из которых закончились аппендэктомиями, в 2014 г. – 233 диагностические лапароскопии, 109 из которых закончились аппендэктомиями, в 2015 г. – 201 диагностическая лапароскопия, 122 из которых закончились также аппендэктомиями.

Все пациенты с подозрением на острый аппендицит получали инфузионную, спазмолитическую терапию, при неэффективности которой, выполнялась диагностическая лапароскопия. При отсутствии острого аппендицита или после аппендэктомии по поводу острого флегмонозного аппендицита без периаппендикулярных осложнений в послеоперационном периоде больные получали только инъекционные формы НПВП (кеторолак), а затем, после начала приема пищи, перорально

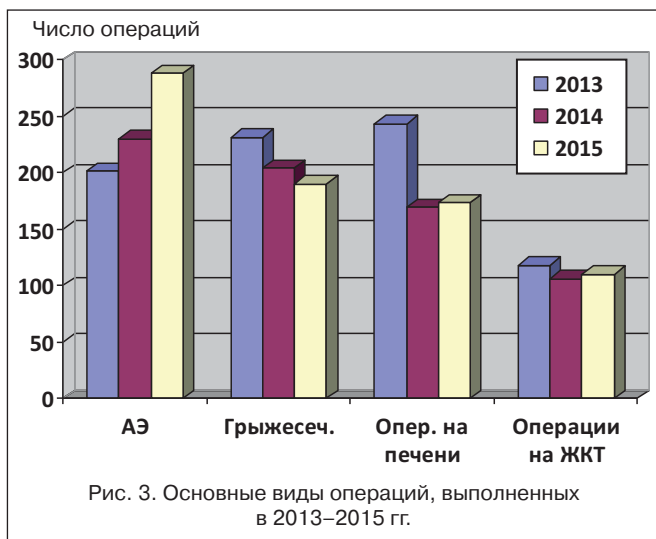


Таблица 1. Характеристика хирургических вмешательств в 2013–2015 гг.

Показатель	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Число оперированных больных	975	919	941
Операций всего:	1204	1103	1226
• полостных	826	721	754
• эндоскопических	299	293	346
• малых	79	89	126
Дооперационный койко-день (средний)	1,2	0,9	1,4
Дооперационный койко-день при эндоскопической холецистэктомии	1,0	1,0	1,0
Дооперационный койко-день при эндоскопической аппендэктомии	0	0	0,1
Оперативная активность	62,9%	54,2%	60,72%
Количество послеоперационных осложнений	1,72%	1,1%	0,9%

назначались НПВП с гастропротекторными свойствами – амтолметин гуацил (Найзилат) до купирования болевого синдрома (в среднем 3–5 сут послеоперационного периода). При остром гангренозном аппендиците, а также наличии периаппендикулярных осложнений больные дополнительно в послеоперационном периоде получали антимикробную химиотерапию: амоксициллин/клавулановую кислоту, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) или фторхинолоны (пемфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин) в сочетании с метронидазолом.

Аналогичная схема назначения НПВП в послеоперационном периоде применялась и у пациентов при лапароскопическом ушивании перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, с применением противоязвенных препаратов в инъекционной форме с последующим переводом на пероральные препараты.

При клиничко-лабораторном и инструментальном подтверждении диагноза «острый панкреатит» больные получали консервативную терапию: инфузионную; спазмолитическую; секретолитическую; по показаниям – антимикробную (защищенные пенициллины, фторхинолоны); противоязвенную (при наличии эрозивно-язвенных поражений ЖКТ); симптоматическую, в т. ч. инъекционные формы НПВП.

После операций по поводу отечного панкреатита, асептического панкреонекроза (геморрагического, жирового или смешанного) с диффузным или разлитым ферментативным перитонитом, которые были выполнены лапароскопическим способом (дренированием брюшной полости, по показаниям – дренированием салниковой сумки), пациентам также назначались инъекционные формы НПВП (кеторолак), а затем, после начала приема пищи, назначались перорально НПВП с гастропротекторными свойствами – амтолметин гуацил (Найзилат) до купирования болевого синдрома (в среднем 5–7 сут послеоперационного периода).

Следует отметить, что у пациентов, получавших в раннем послеоперационном периоде НПВП с гастропротекторными свойствами, эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и связанных с ними осложнений не выявлено.

В лечении пациентов с urgentной хирургической патологией органов брюшной полости в условиях общехирургического стационара показано применение НПВП с гастропротекторными свойствами в раннем послеоперационном периоде с момента начала энтерального приема жидкости и пищи.

В дальнейшем в практике хирургического отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4» планируется расширение объема выполняемых эндоскопических вмешательств в условиях urgentной хирургии. Для реализации этого необходимы усовершенствование материально-технической базы и корректировка медико-экономических стандартов, позволяющих выполнять высокотехнологичные операции и использовать новые необходимые лекарственные средства.

#### Литература

1. Винник Ю.С., Миллер С.В., Серова Е.В. и др. Желчнокаменная болезнь и постхолецистэктомический синдром. 2010. 231 с.
2. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия. Национальное руководство. Т. 2. 2009. 832 с.



Dr.Reddy's

# ПЕРВЫЙ НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ  
**Найзилат®**  
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упakovке

# Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению

д.м.н. В.А. Кисляков<sup>1</sup>, к.м.н. В.Н. Оболенский<sup>1,2</sup>, профессор И.А. Юсупов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13» ДЗМ, Москва

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ

Для цитирования. Кисляков В.А., Оболенский В.Н., Юсупов И.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению // PMЖ. 2015. № 12. С. 768–770.

## Распространенность и экономические аспекты

В XXI в. сахарный диабет (СД) стал ведущим неинфекционным заболеванием. Каждые 10 с в мире становится на 2 больных СД больше – это 7 млн в год. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, СД занимает 1-е место среди заболеваний, приводящих к инвалидности, и 3-е – по смертности [1–4].

Согласно исследованиям Эндокринологического научного центра (ЭНЦ), в России распространенность СД достигает 10–12 млн человек (7–8% населения страны). Наиболее высокая распространенность СД среди взрослого населения крупных городов. При этом соотношение мужчин и женщин – 1:3. В половине случаев СД 2-го типа выявляется на 5–7-м году от начала заболевания, и у 20–30% выявляются специфические осложнения: катаракта, ретинопатия, нефропатия, нейропатия, синдром диабетической стопы (СДС), ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др. [5–8].

СДС приводит к гнойно-некротическим поражениям стоп с последующей потерей нижних конечностей – к самой высокой инвалидизации. Окончательные цифры распространенности СДС в настоящее время неизвестны. Тем не менее установлено, что у 15% больных СД развиваются патологические изменения в стопах или голеностопном суставе [9–13].

В последние годы широко обсуждаются не только клинические, но и экономические, социальные аспекты профилактики и лечения СДС, методы клинико-экономического анализа и, прежде всего, учет всех затрат, связанных с лечением СДС [1, 14].

На 18-м конгрессе Международной федерации диабета (МФД) были представлены, в частности, данные о распространенности язвенных дефектов при СДС в странах Балканского региона – 7,5%. Диагноз СД впервые ставится во время хирургического вмешательства у 15–19% больных, подвергающихся ампутации. Специалисты МФД считают, что вероятная частота ампутаций при СД составляет 5–24 на 100 000 населения в год, или 6–8 на 1000 больных в год, а в эпидемиологически неблагоприятных регионах достигает 24 на 1000 больных в год. В России, согласно данным государственного регистра, эти показатели колеблются от 0,76 до 18,2 и в среднем составляют 6,4 случая на 1000 больных [3, 4, 11, 15].

Расходы на лечение СДС в развитых странах составляют около 12–15% от всех затрат на лечение СД, в развивающихся странах они могут составлять до 40% от общего объема финансовых ресурсов, выделяемых на СД. Подсчитано, что на проведение одной ампутации в за-

рубежных странах тратится более 10 000 долл. Общие затраты на лечение СДС в среднем составляют 13 179 долл. и меняются в зависимости от степени тяжести по классификации Wagner в пределах от 1892 долл. при I степени до 27 721 долл. при IV–V степени тяжести. Лечение СДС на фоне хронической артериальной недостаточности нижних конечностей обходится в 4,5 раза дороже, чем при сохранном периферическом кровотоке. Ежегодная стоимость лечения язвенных поражений стоп при СДС в США составляет 5 млрд долл. прямых медицинских затрат и 400 млн долл. косвенных медицинских затрат. Кроме того, в США зафиксировали, что 77% людей старше 75 лет после ампутации не способны вернуться в собственный дом и им нужна дополнительная помощь и поддержка социальных групп [8, 16–18].

Анализ работы отделения диабетической стопы ЭНЦ показал, что при своевременно начатой адекватной терапии СДС снижается риск хирургических вмешательств и тяжелых осложнений: у 98% больных с нейропатической инфицированной формой СДС можно избежать хирургического вмешательства; у 60% с нейроишемической формой – проведения ампутаций на уровне голени и бедра; у 25% с критической ишемией – предотвратить высокие ампутации на уровне бедра; на 50% уменьшить частоту образования язв стоп в группе высокого риска [4, 5, 13].

Летальность среди больных СД, перенесших высокую ампутацию конечности по поводу гангрены, в течение последующих 5 лет достигает 68%, в ближайшие 3 нед. – 22%, в течение года – 11–41%, через 3 года – 20–50%, через 5 лет – от 39–68%. Частота ипсилатеральных ампутаций через год после первой ампутации – до 24%, через 2 года – 30%, через 5 лет – 49% и контралатеральных ампутаций через год после первой ампутации – до 12%, через 2 года – 23%, через 5 лет – 28–51%. Рецидивы язв на стопах через 1, 3, 5 лет составили 44, 61, 70% соответственно. Рецидивирующие деструктивные поражения ухудшают проблемы лечения, реабилитации, социальной помощи, увеличивая экономические затраты [19–23].

Если распространенность СД, а соответственно и СДС будет увеличиваться с той же скоростью, что и сейчас, то к 2025 г. экономический ущерб составит от 213 до 396 млрд долл. в год. 75% прироста заболевания придется на развивающиеся страны. По данным немецких исследователей, общая стоимость лечения больных СД в Германии составляет приблизительно 5 млрд евро, а средняя стоимость лечения 1 пациента – 5000 евро в год. Ежегодные общие затраты в России на лечение



нейроишемической формы СДС составляют 56,2 млн долл., при этом затраты на ампутации достигают 14,4 млн долл. [2, 5, 17].

По оценке главного экономиста *Morgan Stanley* Эльги Бартш, сочетание двух факторов – СД и ожирения – снизит среднегодовые темпы роста валового внутреннего продукта (ВВП) в странах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) в 2015–2035 гг. с 2,3 до 1,8%, в странах БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай, Южно-Африканская Республика) – с 4,5 до 4,2%. Согласно прогнозам ОЭСР, среднегодовые темпы роста ВВП России составят 2,8%. При сохранении нынешнего уровня потребления сахара гражданами страны этот показатель снизится до 2%. Согласно результатам исследования, проведенного фармацевтической компанией «Ново Нордиск», «Инвестиции в лечение сахарного диабета в России», ежегодные прямые затраты, связанные с СД в России, составляют 12,5 млрд долл. США. При этом 42% объема этих средств расходуется на лечение осложнений, которые выявляются у 40–50% людей в момент постановки диагноза. Соответственно диагностика заболевания на ранних стадиях позволит российскому обществу сэкономить более 1,5 млрд долл. США из средств, выделяемых на здравоохранение [13].

## Принципы терапии

По мнению большинства авторов, в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы должны участвовать квалифицированные эндокринолог, гнойный хирург, сосудистый хирург, ортопед, специально обученный средний медицинский персонал, а комплексное лечение должно включать общие и местные методы (рис. 1) [24–26].

Тактика комплексного лечения зависит от формы заболевания [14, 15, 18, 19, 21, 27]. Мы, как и ряд специалистов, выделяем следующие клинические формы СДС.

### 1. Нейропатическая форма:

- без остеоартропатии;
- с остеоартропатией – «сустав Шарко».

**2. Нейроишемическая форма** с учетом других характеристик.

К общим принципам терапии пациентов с СДС относятся коррекция факторов риска, компенсация углеводного обмена и поддержание целевых показателей углеводного обмена, компенсация сопутствующих заболеваний, системная антибактериальная, антитромботическая, вазопротекторная терапия в сочетании с адекватным обезболиванием.

К местным принципам лечения относятся: обеспечение полной разгрузки пораженной области с помощью разгрузочного полубашмака, индивидуальной разгрузочной повязки, костыля, сложной ортопедической обуви, кресла-каталки; контроль раневой инфекции, заключающийся в первичной обработке раны и местном лечении раны с правильным выбором повязки в зависимости от фазы течения раневого процесса; хирургическое лечение гнойно-некротического очага стопы с закрытием ран и/или формированием культи пораженной стопы при помощи реконструктивных и пластических операций; восстановление магистральной артериальной кровотока в сосудах нижних конечностей.

Перспективным является применение L-лизина эсцината в комплексном лечении язвенных и гнойно-некротических поражений при СДС. Эффективность препарата объясняется его противоотечным действием, связанным со снижением проницаемости сосудистой стенки и улучшением венозного оттока. L-лизина эсцинат обладает стабилизирующим действием на мембраны клеток, снижает активность лизосомальных ферментов, принимающих непосредственное участие в воспалительном процессе. Кроме того, препарат блокирует эффекты фосфолипазы А2, которая является ключевым веществом в развитии воспалительной реакции, связанной с повреждением мембран клеток различными факторами при ишемии, инфекции и травме. Стабилизация фосфолипазы А2 способствует снижению активности простагландинов, что также приводит к уменьшению воспалительного ответа. Доказано также влияние L-лизина эсцината на такие медиаторы воспаления, как гистамин, серотонин, которые выделяются из тромбоцитов, тучных клеток и создают основу для классической воспалительной реакции. Комплексный эффект препарата L-лизина эсцината апробирован в нейрохи-



Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с синдромом диабетической стопы

рургической, неврологической, травматологической практике, ангиологии и флебологии [26–31].

Мы регулярно применяем L-лизина эсцинат по 10 мл в разведении на 50 мл физиологического (0,9%) раствора внутривенно капельно в течение 10 дней у пациентов с нейропатической формой СДС в послеоперационном периоде, с трофическими язвами на фоне нейропатических отеков и у больных с язвами на фоне венозной недостаточности (СЕАР 2-3). Отмечаем благоприятное течение послеоперационного периода, более раннее уменьшение отеков, снижение болевого синдрома, нейропатических болей, заживление язв. Рекомендуем применение L-лизина эсцината для лечения язвенных и гнойно-некротических поражений при СДС в амбулаторной и стационарной практике.

### Заключение

СД является серьезным заболеванием, способным привести к тяжелым социально-экономическим и демографическим последствиям. Вопрос о влиянии СДС на качество жизни остается малоизученным. Неизвестны долговременные затраты, связанные с лечением рецидивов язв, проведением повторных ампутаций и увеличением расходов на социальное обслуживание. Кроме того, неучтенными остаются непрямые затраты вследствие утраты человеком из-за болезни профессиональных и социальных функций, что наносит обществу материальный и духовный ущерб.

Опыт других стран, например США, показал, что мультидисциплинарный подход, ранняя диагностика и обучение больных позволяют снизить количество язв стопы и ампутаций на 49–85% и существенно уменьшить

расходы государства. Использование программ по профилактике осложнений и обучению больных СД приводит к уменьшению количества ампутаций почти в 2 раза, а экономический эффект от внедрения программ обучения составил 10 млн долл. [2, 5, 9, 11, 13, 21].

Учитывая вышеизложенное, 20 апреля 2015 г. в Кремле Президент РФ Владимир Путин подписал Закон о ратификации соглашения о сотрудничестве стран СНГ в борьбе с ростом заболеваемости сахарным диабетом [18], что в сочетании с грамотным ведением пациентов с СДС может улучшить прогноз как для этих пациентов, так и для больных СД в целом. ▲

### Литература

1. Peyrot M. et al. *Diabetes Attitudes Wishes and Needs 2 (DAWN2): a multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centered diabetes care* // *Diabetes Res Clin Pract.* 2013. Vol. 99(2). P. 174–184.
2. *Healthy People 2010: Objectives for Improving Health.* Washington DC, US Department of Health and Human Services. 2000. Vol. 1, 2. Ed. P. 5–10.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes* // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 837–853.
4. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. *Современные принципы ведения больных с синдромом диабетической стопы* // *Сахарный диабет.* 2005. № 1. С. 26–32.
5. Кисляков В.А. *Синдром диабетической стопы.* Астрахань: Волга, 2008. С. 6–15.
6. *International Diabetes Federation, Global Diabetes Plan 2011–2021.* 2011: [www.idf.org/sites/default/files/Global\\_Diabetes\\_Plan\\_Final.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/Global_Diabetes_Plan_Final.pdf).
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012 гг.)».* Сахарный диабет. 2013 г.

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

Реклама



Единый контакт-центр: (812) 458-00-00  
[www.spbmedika.ru](http://www.spbmedika.ru) | [www.spbcardio.ru](http://www.spbcardio.ru)



## ПРИГЛАШАЕМ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В УНИКАЛЬНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

16-17 сентября 2016 г.

Участие в конференции **бесплатное!**

### В КАЧЕСТВЕ ДОКЛАДЧИКОВ НА КОНФЕРЕНЦИИ ВЫСТУПАЮТ:

**Fausto Rigo** - professor, Venice, Italy. Автор более 100 крупных научных работ, посвященных неинвазивному исследованию коронарного кровотока при ИБС и других заболеваниях сердца во время фармакологических тестов.

**Алла Александровна Бощенко** – общепризнанный врач и ученый Российской Федерации, профессор, д.м.н., г. Томск. Тема доклада будет посвящена диагностике стенозов и окклюзий магистральных коронарных артерий с помощью трансторакальной эхокардиографии.

**Анжела Валентиновна Загатина** - главный врач сети кардиоцентров «МЕДИКА», врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, к.м.н. Тема доклада будет посвящена неинвазивному исследованию коронарного кровотока во время физической нагрузки.

И ДРУГИЕ.

### ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА!

Зарегистрироваться можно:

- на сайте [www.spbcardio.ru](http://www.spbcardio.ru)
- отправить заявку на [cardio-pr@spbmedika.ru](mailto:cardio-pr@spbmedika.ru)



### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

Санкт-Петербург, отель «Холидей Инн Санкт-Петербург – Московские Ворота», Московский пр., д. 97А.



# РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии  
и детской хирургии»

**25-27 октября 2016**  
Москва, гостиница «Космос»

**Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии:**

- Аллергология и иммунология;
- Гастроэнтерология;
- Гематология;
- Вакцинопрофилактика;
- Эндокринология;
- Кардиология;
- Генетические заболевания;
- Неврология;
- Нефрология;
- Неонатология;
- Нутрициология;
- Пульмонология;
- Экопатология;
- Противорадиационная защита;
- Важнейшие аспекты развития специализированной хирургической помощи;
- Проблемы внедрения новейших малоинвазивных диагностических и лечебных технологий в практику детского хирурга;
- Современные информационные коммуникационные технологии в области педиатрии.

## Организаторы



Министерство Здравоохранения  
Российской Федерации



Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова

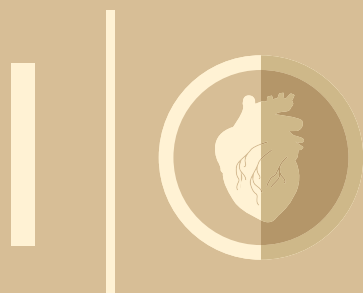


Научно-Исследовательский  
Клинический Институт Педиатрии  
имени академика Ю.Е. Вельтищева

Секретариат  
Оргкомитета Конгресса  
**Тел.: +7 (926) 525-16-82**  
**e-mail: congress@pedklin.ru**

[www.congress2016.pedklin.ru](http://www.congress2016.pedklin.ru)





## Выделение факторов сердечно-сосудистого риска



### Факторы риска

#### Мужской пол

**Возраст** ( $\geq 55$  лет у мужчин,  $\geq 65$  лет у женщин)

#### Курение

**Дислипидемии** (учитывается каждый показатель липидного обмена):

- Общий холестерин  $> 4,9$  ммоль/л;
- Холестерин липопротеинов низкой плотности  $> 3,0$  ммоль/л;
- Холестерин липопротеинов высокой плотности у мужчин  $< 1,0$  ммоль/л, у женщин  $< 1,2$  ммоль/л;
- Триглицериды  $> 1,7$  ммоль/л

**Глюкоза плазмы натощак** 5,6–6,9 ммоль/л

**Нарушение толерантности к глюкозе** 7,8 - 11,0 ммоль/л

**Ожирение** (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>)

**Абдоминальное ожирение** (окружность талии (для лиц европейской расы)  $\geq 102$  см у мужчин,  $\geq 88$  см у женщин)

**Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний** ( $< 55$  лет у мужчин,  $< 65$  лет у женщин)

### Субклиническое поражение органов-мишеней

**Пульсовое давление** (у лиц пожилого и старческого возраста)  $\geq 60$  мм рт.ст.

**Электрокардиографические признаки ГЛЖ**

**Эхокардиографические признаки ГЛЖ**

**Утолщение стенки сонных артерий** (комплекс интима-медиа  $\geq 0,9$  мм) или бляшка в брахиоцефальных/почечных/подвздошно-бедренных артериях

**Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной»)**  $> 10$  м/с

**Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления**  $< 0,9$

**ХБП 3 стадии** с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта) или рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (формула СКД-EPI)

**Микроальбуминурия** (30–300 мг/л) или отношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)

### Сахарный диабет

Глюкоза плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л при двух измерениях подряд; HbA1c  $> 7\%$ ;

Глюкоза плазмы после нагрузки  $\geq 11,1$  ммоль/л

### Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные или почечные заболевания

**Цереброваскулярная болезнь:** ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака

**ИБС:** инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ

**Сердечная недостаточность** (2-3 стадии по Василенко-Стражеско)

Клинически значимое **поражение периферических артерий**

**ХБП 4 стадии** с рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; протеинурия ( $> 300$  мг в сутки)

**Тяжелая ретинопатия:** кровоизлияния или экссудаты, отек диска зрительного нерва

Факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	А
	Высокое нормальное САД 130-139 или ДАД 85-89
Других факторов риска нет	
1-2 фактора риска	Низкий риск
3 и более факторов риска	Низкий и средний риск
Субклиническое ПОМ, ХБП 3 ст. или СД	Средний и высокий риск
ССЗ, ЦВБ, ХБП $\geq 4$ ст. или СД с ПОМ или факторами риска	Очень высокий риск

Алгоритм подготовлен к.м.н. Ю.Е. Ефремовой (ФГБУ «РМЖ»):

1. 2013 ESH/ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION. Journal of hypertension 2013; 31 (7):1281–1357.
2. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. Рекомендации 2013 г.). Кардиологический Вестник. №1, 2015, с. 10–15.

# Пациентов с артериальной гипертензией

Определение степени риска

Назначение лечения

Артериальное давление (мм рт.ст.)		
АГ 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99	АГ 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109	АГ 3 степени САД ≥180 или ДАД ≥110
Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск
Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Низкий и средний риск  
- ОДИН препарат

Высокий и очень высокий риск  
- ДВА препарата (и более)

Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов:

- иАПФ + диуретик
- БРА + диуретик
- иАПФ + АК
- БРА + АК
- Дигидропиридиновый АК + ББ
- АК + диуретик
- ББ + диуретик

Возможные комбинации антигипертензивных препаратов:

- Дигидропиридиновые + недигидропиридиновые АК
- иАПФ + ББ
- БРА + ББ

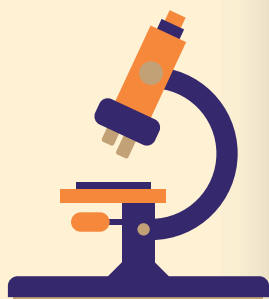
Нерациональные комбинации антигипертензивных препаратов:

- ББ + недигидропиридиновые АК
- иАПФ + калийсберегающий диуретик
- ББ + препарат центрального действия
- иАПФ + БРА

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
 АК – антагонисты кальция  
 АКШ – аортокоронарное шунтирование  
 ББ – бета-адреноблокаторы  
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела  
 ПОМ – поражение органов мишеней  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СД – сахарный диабет  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство





# XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ Мать и дитя

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

27–30  
СЕНТЯБРЯ  
2016



## Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

## В РАМКАХ ФОРУМА:

III ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС  
ПО ВИЗУАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ  
В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ  
И ПЕРИНАТОЛОГИИ

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:  
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ  
VI Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2016  
XVIII Международная специализированная выставка  
оборудования, лекарственных препаратов  
по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайтах: [www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru), [www.medexpo.ru](http://www.medexpo.ru))

**Заявки на доклады принимаются до 1 июля**

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ «Мать и Дитя» (Москва, 27–30 сентября 2016 г.)

• **Модернизация здравоохранения: основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности:**

- > роль перинатальных центров в повышении доступности, эффективности и качества помощи женщинам и детям;
- > перинатальные потери – профилактика и аудит;
- > управление качеством организации медицинской помощи.

• **Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.**

• **Демография и репродуктивное здоровье женщин:**

- > планирование семьи;
- > репродуктивное поведение молодежи;
- > контрацепция в современных условиях.

• **Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии на основе достижений молекулярной и клеточной биологии:**

- > современные молекулярно-генетические предикторы основных заболеваний новорожденных.

• **Неотложные состояния в акушерстве:**

- > тромбозоэмболические осложнения, диагностика и лечение;
- > лечебная тактика при вращении плаценты.

• **Инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии:**

- > инфекции, передаваемые половым путем;
- > акушерский сепсис – актуальность, особенности диагностики и клиники;
- > профилактика преждевременных родов у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
- > антибиотики и антибиотикорезистентность основных бактериальных возбудителей в акушерстве, гинекологии и неонатологии.

• **Невынашивание беременности и преждевременные роды:**

- > инфекция как причина невынашивания беременности;
- > аутоиммунные причины невынашивания беременности;
- > синдром задержки развития плода.

• **Презклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема:**

- > новые данные о патогенезе презклампсии;
- > полиорганная недостаточность при презклампсии и эклампсии;
- > лечение презклампсии.

• **Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии: инфекции, питание, диагностика основных заболеваний:**

- > орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
- > обменные заболевания новорожденных;
- > иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
- > клинический аудит в неонатологии.

• **Неонатальная хирургия:**

- > современные подходы к эндоскопическому оперативному лечению;
- > неонатальная анестезиология, новые подходы и современная тактика.

• **Перинатальный консилиум.**

• **Выхаживание детей с экстремальной, очень низкой и запредельной массой тела при рождении.**

• **Детская гинекология: нерешенные вопросы.**

• **Оперативная гинекология:**

- > новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы;
- > альтернативные методы лечения трубной беременности.

• **Гинекологическая эндокринология:**

- > гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
- > профилактика синдрома поликистозных яичников;
- > возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.

• **Онкогинекология.**

• **Патология молочных желез.**

• **Бесплодие в браке:**

- > новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
- > сохранение мужского репродуктивного здоровья.

## Контактная информация:

**Участие в научной программе:**

**Игорь Иванович Баранов**

e-mail: [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru)

тел.: +7 (495) 438-94-92

тел.: +7 (495) 438-77-44

**Регистрация делегатов:**

**Мария Сизова**

e-mail: [reg@medexpo.ru](mailto:reg@medexpo.ru)

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

моб.: +7 (926) 646-51-66

**Участие компаний:**

**Князева Анастасия**

e-mail: [knyazeva@medexpo.ru](mailto:knyazeva@medexpo.ru)

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)

моб.: +7 (903) 718-41-83

**Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов:**

**Светлана Марканова**

e-mail: [hotel@medexpo.ru](mailto:hotel@medexpo.ru)

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 120)

моб.: +7 (926) 095-29-02

Реклама

**МЕДИ Экспо**

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66  
e-mail: [expo@medexpo.ru](mailto:expo@medexpo.ru)



# Пациент с неспецифической болью в нижней части спины: алгоритм диагностики и терапии

К.м.н. Н.В. Титова

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

Для цитирования. Титова Н.В. Пациент с неспецифической болью в нижней части спины: алгоритм диагностики и терапии // РМЖ. 2016. № 12. С. 775–781.

Актуальность проблемы боли в нижней части спины (БНЧС) не вызывает сомнения, ибо с ней сталкиваются в тот или иной момент жизни большинство людей. Ежегодная распространенность этого состояния в общей популяции достигает 15–20% [1]. Среди опрошенных людей трудоспособного возраста 50% признают, что боль в спине они испытывают ежегодно [2, 3]. Боль в спине – наиболее частая причина снижения трудоспособности у лиц моложе 45 лет [4]. Одновременно в США примерно 1% популяции постоянно инвалидизирован из-за хронической боли в спине и 1% временно инвалидизирован [1]. Высокая общая стоимость заболевания также свидетельствует о немаловажности названной проблемы. Многие исследования демонстрируют весьма существенные социальноэкономические издержки, связанные с этим заболеванием. БНЧС является 2-й по частоте причиной обращения к специалистам первичного звена, наиболее частым поводом для обращения к ортопеду, нейрохирургу и физиотерапевту, а также 3-й по частоте причиной хирургического вмешательства [5]. Косвенные затраты, связанные с нетрудоспособностью таких пациентов, превышают стоимость лечения в 3 раза. Кроме того, значительное место занимают нематериальные затраты – связанные с болью, страданиями, дискомфортом, которые испытывает больной [6].

К сожалению, большое количество пациентов с БНЧС получают неадекватные диагностические подходы и ненадлежащую или субоптимальную помощь. Зачастую лечение приводит к ухудшению симптоматики. Яркими примерами этого могут быть неверная рекомендация длительного постельного режима или усиление симптомов после хирургического вмешательства. Важность темы БНЧС подтверждает нарастающее количество исследований эффективности и безопасности лечебных подходов и адекватности назначения диагностических тестов.

## Подходы к диагностике неспецифической БНЧС

Работа с пациентом, страдающим БНЧС, предполагает четкое понимание врачом алгоритма действий (рис. 1).

Оценивая результаты осмотра и тщательного сбора анамнеза, необходимо понять, к какой из 4-х клинических категорий можно отнести проблему БНЧС у конкретного больного:

- потенциально «опасное» состояние: спинальная опухоль, инфекция, перелом, синдром конского хвоста;
- боль, связанная с соматической патологией;
- радикулопатия;
- неспецифическая БНЧС.

Подобная классификация представляется наиболее полезной, поскольку позволяет опре-

делить правильную тактику дальнейшей диагностики и лечения.

При первичном осмотре важно получить информацию о возрасте пациента, длительности боли и описательных характеристиках симптомов, влиянии симптомов на повседневную активность, ответе на предшествующее лечение.

Заподозрить связь боли в спине с заболеваниями, представляющими опасность и требующими специфического лечения, можно выявив так называемые «красные флажки» (табл. 1) [7].

Признаками,стораживающими в отношении опухолевого процесса, являются постоянные боли, не зависящие от положения или движения, боли усиливающиеся при ношении тяжелой или ночью, возраст старше 50 лет, злокачественная опухоль в анамнезе, неэффективность предшествующего консервативного лечения (отсутствие улучшения в течение 30 дней), необъяснимая потеря веса.

«Красными флажками» инфекционного процесса (гнояный или туберкулезный остеомиелит, спинальный эпидуральный абсцесс) являются недавние инфекции (например, мочевыводящих путей или кожи), внутривенное использование лекарственных препаратов или наркотических средств, сопутствующее иммуносупрессивное состояние, лихорадка и недомогание.

Сведения о значимой травме с учетом возраста, например падение с высоты, прямой удар или дорожно-транспортное происшествие у молодого пациента или

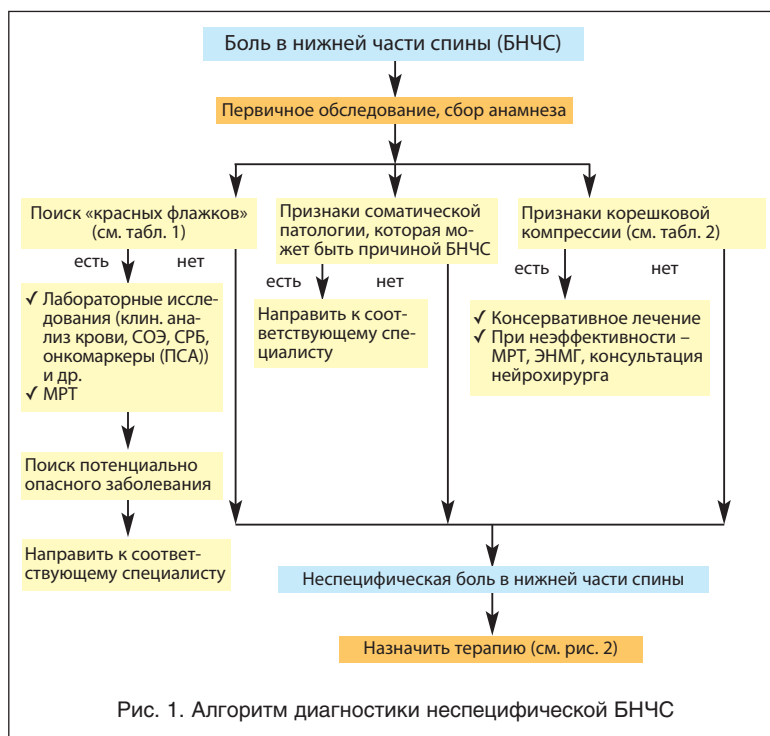


Рис. 1. Алгоритм диагностики неспецифической БНЧС

незначительные падения, подъем тяжести у пациентов с возможным остеопорозом (возраст старше 50 лет, длительное применение глюкокортикостероидов), а также точечная (локальная) болезненность в предполагаемой области перелома, усиление боли при ношении тяжестей позволяют вовремя диагностировать компрессионный перелом.

Опрос в отношении серьезного неврологического дефекта, такого как недержание мочи, кала, анестезия в области промежности, сенсорный или моторный дефицит в нижних конечностях (области, соответствующие иннервации L4, L5, S1), необходим для выявления «красных флажков» синдрома конского хвоста.

У 2% пациентов БНЧС может быть обусловлена соматической патологией: заболевания органов таза (простатит, эндометриоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза), заболевания почек (нефролитиаз, пиелонефрит, перинефритический абсцесс), аневризма аорты, заболевания ЖКТ, панкреатит, холецистит, язва желудка, заболевания сердца и перикарда, легких и плевры [8]. Среди этих состояний отдельно нужно выделить боль в спине, обусловленную аневризмой брюшного отдела аорты (более 4 см). Заподозрить это состояние поможет наличие сопутствующей боли в животе или паху, шум при аускультации в области центрального эпигастрия, пальпация усиленной аортальной пульсации, наличие заболевания периферических сосудов или ишемической болезни сердца и связанные с ними факторы риска (возраст старше 50 лет, продолжительный период курения, гипертония, сахарный диабет), отсутствие усиления боли при двигательном напряжении, положительный семейный анамнез.

Как «красный флажок» должно интерпретироваться отсутствие положительной динамики на фоне лечения в течение 4–6 нед., что может свидетельствовать о неверном диагнозе.

Таким образом, выявление «красных флажков» должно насторожить клинициста в отношении возможного серьезного заболевания, лежащего в основе боли

в спине, и направить пациента к узкому специалисту. К счастью, частота подобных состояний не высока.

При отсутствии «красных флажков» и явных признаков соматических заболеваний, которые могут быть причиной болевого синдрома, проводится дальнейшая категоризация на корешковый синдром (радикулопатию) и так называемую неспецифическую боль в спине. У пациента без «симптомов опасности» в течение 1 мес. после появления симптомов специальные диагностические тесты не требуются. Это связано с тем, что большинство больных восстанавливают свою активность в течение 1-го месяца лечения. Лишь при наличии «красных флажков» требуется проведение клинического анализа крови с измерением СОЭ [7].

В отношении нейровизуализации надо сказать, что патологические изменения при рентгенологических и МРТ-исследованиях обнаруживаются у большинства пациентов без болевого синдрома в пояснично-крестцовой области. При обследовании людей, ни разу в жизни не испытывавших боли в спине, было показано, что на МР-томограммах могут обнаруживаться грыжи дисков у 9–76%, протрузии у 20–81%, дегенеративные изменения дисков у 46–93% [9]. Шанс выявить грыжу на МРТ увеличивается с возрастом. Поэтому к интерпретации МРТ-данных надо подходить с осторожностью, принимая во внимание возраст и клиническую картину.

Для выявления корешкового поражения при неврологическом осмотре у пациента с БНЧС надо сфокусироваться на исследовании коленных и ахилловых рефлексов, силе дорзальной и подошвенной флексии большого пальца стопы и распространении чувствительных нарушений (табл. 2). Симптомы выпадения функций корешка позволяют определить уровень компрессии.

Корешковая компрессия проявляется типичной болью с иррадиацией в конечность и может иметь характер нейропатической боли. Надо отметить, что у пациентов, у которых боль не иррадирует ниже колена, симптомная грыжа диска маловероятна (0,2%), в то время как у 95% пациентов с грыжей диска и компрессией корешка имеется подобное распространение боли [10].

**Таблица 1. «Красные флажки» серьезных заболеваний, проявляющихся болью в нижней части спины**

Признак - «красный флажок»	Синдром конского хвоста	Перелом	Опухоль	Инфекция
Прогрессирующий неврологический дефицит	+			
Нарушение мочеиспускания и опорожнения кишечника	+			
Анестезия в области промежности	+			
Факт травмы (даже незначительной)		+		
Использование стероидных гормонов		+		+
Женщина старше 50 лет		+	+	
Мужчина старше 50 лет			+	
Системный остеопороз		+		
Рак в анамнезе			+	
Сахарный диабет				+
Незаметное начало			+	+
Отсутствие облегчения ночью и ухудшение в положении лежа			+	+
Системные проявления (повышение температуры тела, потеря массы тела)			+	+
Инфекция мочевыделительной системы в анамнезе, другие инфекции				+
Внутривенное введение препаратов				+
ВИЧ-инфекция				+
Иммунная супрессия				+
Предшествующие оперативные вмешательства				+

При радикулопатии боль провоцируется движением в поясничном отделе позвоночника, кашлем, чиханием, натуживанием.

Характерным для поражения корешка на поясничном уровне являются истинные симптомы натяжения. С нижних конечностей наиболее значимый симптом натяжения – это симптом Ласега. Для истинного симптома Ласега свойственна интенсивная боль в пояснице с иррадиацией по ходу пораженного корешка, вплоть до стопы. Если же в положении больного лежа на спине при подъеме ноги, выпрямленной в коленном суставе, боль возникает только локально в пояснице или бедре, или под коленом, или в голени – это свидетельствует о наличии псевдосимптома Ласега и связано с растяжением спазмированных мышц (паравертебральных или задних мышц бедра или голени).

Наличие корешковой компрессии требует особой внимательности со стороны врача и мониторинга состояния пациента на фоне консервативной терапии. Если возникший выраженный нейромоторный дефицит (например, парез стопы, слабость мышц-сгибателей бедра или слабость четырехглавой мышцы бедра) носит стойкий или прогрессирующий характер, а также в случае некупируемых корешковых болей (при подтверждении соответствующего уровня компрессии по данным МРТ) необходима консультация нейрохирурга для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

При оценке боли нужно исключить наличие нейрогенной перемежающейся хромоты, которая является патогномичным симптомом, позволяющим еще до проведения дополнительных методов обследования предположить наличие стеноза позвоночного канала. Для нее характерно появление боли при ходьбе, которая регрессирует при присаживании либо наклонении туловища вперед. Окончательный диагноз стеноза позвоночного канала ставится при сочетании клинических проявлений и данных дополнительных методов обследования: МРТ, КТ и рентгенографии позвоночника (переднезадний размер менее 12 мм). Зачастую эффективность консервативного лечения является недостаточной, что требует проведения хирургического лечения.

При исключении 1–3-й категорий причин БНЧС можно предполагать наличие неспецифической боли в спине. В клинической практике она встречается наиболее часто – в 85% случаев. В ее основе лежит нарушение функциональной стабильности позвоночного столба, которая обеспечивается динамическим взаимодействием костных и хрящевых элементов, связочного аппарата, а также паравертебральных мышц. Это могут быть изменения в межпозвоноковых суставах (остеоартроз фасеточных или дуго-

отростчатых суставов), гипертрофия и оссификация связочного аппарата позвоночника, миофасциальный синдром или вторичный мышечно-тонический синдром. Чаще всего определить конкретный источник боли не представляется возможным.

Сопутствующие при дорсалгии рефлекторные мышечно-тонические синдромы замыкают порочный круг: боль – мышечный спазм – боль. Они могут формироваться в паравертебральных и экстравертебральных мышцах (грушевидной, средней ягодичной и др.). При этом боль ограничена пределами спазмированной мышцы и провоцируется работой этой мышцы или ее растяжением. Наблюдаются псевдосимптомы натяжения. Напряжение мышцы определяется пальпаторно.

### Подходы к терапии неспецифической БНЧС

Алгоритм лечения пациента с неспецифической БНЧС представлен на рис. 2.

При первичном осмотре нужно постараться установить взаимопонимание с пациентом, оговорить его ожидания и сфокусировать внимание на психологических и социоэкономических особенностях его жизни, поскольку эти факторы могут осложнять оценку клинической картины и дальнейшее лечение. В исследованиях было показано, что психосоциальные факторы – наиболее важные прогностические индикаторы длительной дезадаптации [11, 12]. Рекомендуется как можно раньше выявить «желтые флажки», способствующие хронизации боли. Термин «желтые флажки» стал использоваться в литературе, чтобы отдельно выделить психосоциальные

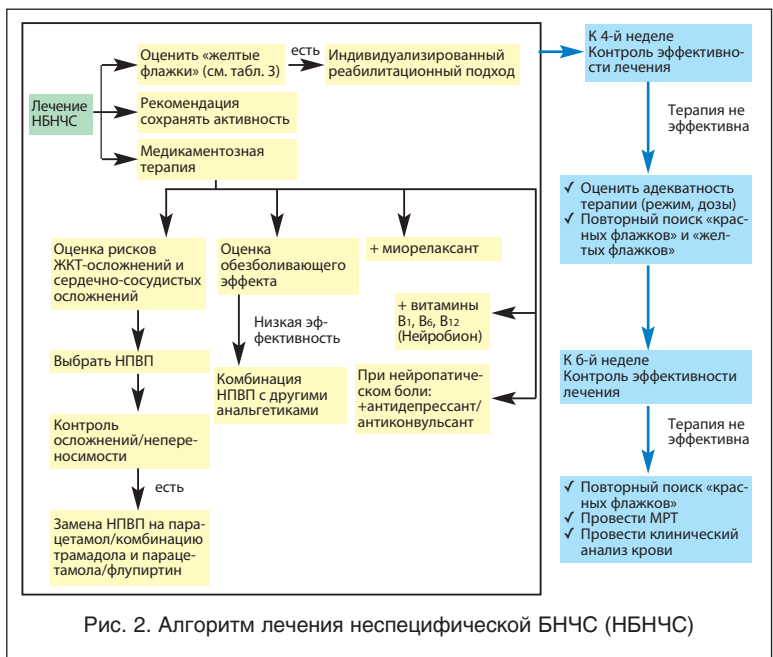


Рис. 2. Алгоритм лечения неспецифической БНЧС (НБНЧС)

Таблица 2. Симптомы компрессии корешков L4, L5, S1

Грыжа диска	Пораженный корешок	Снижение чувствительности	Двигательная слабость	Затрудненное движение	Сниженный рефлекс
L3-L4	L4	Медиальная часть стопы	Разгибание в коленном суставе	Присесть на корточки и встать	Коленный
L4-L5	L5	Дорзальная часть стопы	Дорзальная флексия в голеностопном суставе и большого пальца	Ходьба на пятках	–
L5-S1	S1	Латеральная часть стопы	Плантарная (подошвенная) флексия в голеностопном суставе и большого пальца	Ходьба на носках	Ахиллов



факторы риска персистенции боли. Другими словами, это психосоциальные барьеры на пути пациента к восстановлению (табл. 3).

Пациенту с положительными «желтыми флажками» требуется изменение реабилитационного подхода: более активная реабилитация, постепенное расширение комплекса упражнений, положительное эмоциональное подкрепление функциональных достижений и постепенное введение специфических видов активности, которые у пациента вызывают наибольшие трудности и которых он избегает.

Опыт работы с пациентами с БНЧС показывает, что при выраженном болевом синдроме они очень часто испытывают страх усиления боли или развития хронической боли. Независимо от используемых групп препаратов при лечении неспецифической боли в спине важно с пациентом провести разъяснительную работу в позитивном ключе: рассказать, что он имеет очень высокий шанс избавиться от боли и что большинство пациентов полностью восстанавливаются, что проведенный тщательный сбор анамнеза и осмотр не выявили признаков серьезного процесса, поэтому радиологическое обследование не требуется, что движение и активность не причиняют вреда и что ему важно оставаться максимально активным.

Действительно, в настоящее время рекомендация продолжать вести активный образ жизни и работать считается доказанно эффективной. Возможно, в первое время потребуются несколько модифицировать активность и избегать занятий тяжелыми видами спорта. Однако поддержание привычного образа жизни, даже несмотря на дискомфорт и боль, приводит к более быстрому исчезновению симптомов, меньшей хронизации процесса и ускоренному восстановлению полной трудоспособности [13].

Согласно исследованиям, 30–60% пациентов полностью избавляются от боли в спине в течение 1 нед., 60–90% – в течение 6 нед. и 95% – в течение 12 нед. [8, 14]. Однако рецидивы боли возникают достаточно часто: примерно у 40% больных в течение первых 6 мес. [15].

До начала лечения полезным инструментом является использование визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая позволит оценивать динамику боли на фоне проводимой терапии.

**Лечение острой БНЧС** рекомендуется начинать с нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это связано с тем, что в основе появления боли лежит процесс воспаления. В систематическом обзоре 51 рандомизированного контролируемого исследования НПВП доказана эффективность этой группы препаратов по сравнению с плацебо по выраженному влиянию на боль. Также было показано, что различные НПВП имеют примерно одинаковую эффективность [16].

Группа НПВП представлена очень широкой линейкой препаратов с разной химической структурой. Однако для практикующего врача более важно представлять, к какой из двух следующих групп относится препарат: к неселективным НПВП (блокирующим, помимо ЦОГ-2, и «полезную» для слизистой желудка ЦОГ-1) или к селективным НПВП, которые в значительно меньшей степени блокируют ЦОГ-1. В России используется огромный спектр препаратов из группы НПВП: ацетилсалициловая кислота, ацеклофенак, декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кетопрофена лизиновая соль, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, метамизол, напроксен, нимесулид, пироксикам, теносикам, цефекоксиб, эторикоксиб. Очень распространенная в нашей стране практика при острой боли в обязательном порядке использовать инъекционную форму НПВП не имеет под собой доказательной базы. Современные пероральные формы НПВП обладают сопоставимым анальгетическим эффектом, что объясняется их высокой биодоступностью. Инъекционные формы можно использовать в первые дни острой БНЧС. К препаратам, имеющим помимо таблетированной еще и форму для парентерального введения (внутримышечного и внутривенного), относятся: декскетопрофен, диклофенак (только для внутримышечного введения), кетопрофена лизиновая соль, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам (только для внутримышечного вве-

**Таблица 3. «Желтые флажки» (факторы риска хронизации боли)**

Клинические факторы – «желтые флажки»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предшествующие эпизоды болей в спине</li> <li>• Множественные жалобы со стороны мышечно-скелетной системы в настоящее время и в анамнезе</li> <li>• Психиатрические и эмоционально-аффективные нарушения в настоящее время или в анамнезе</li> <li>• Употребление алкоголя, наркотических препаратов, курение</li> </ul>
Психологический настрой и поведение пациента, связанное с оценкой боли – «желтые флажки»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка боли как сильно выраженной</li> <li>• Пессимистический настрой относительно выздоровления (например, «боль не уменьшится», «требуется хирургические методы лечения»)</li> <li>• Мнение пациента, что боль сама по себе и активность при ней являются вредными</li> <li>• «Болевое» поведение и поведение избегания (например, избыточный отдых, избегание двигательной активности)</li> <li>• Требование компенсации в материальном эквиваленте в связи с своим состоянием, дополнительных дней отпуска и др.</li> <li>• Ожидание эффекта от пассивного лечения, а не от активного личного участия</li> </ul>
Социальные факторы – «желтые флажки»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкий социоэкономический статус</li> <li>• Оценка своей работы как тяжелой</li> <li>• Неудовлетворенность своей работой</li> <li>• Плохие отношения с коллегами на работе</li> <li>• Не замужем/не женат, или несколько раз был(а) замужем/женат</li> <li>• Гиперопека со стороны семьи или отсутствие поддержки</li> <li>• Социальная изоляция</li> </ul>

дения), метамизол, теноксикам. Даже при выборе в качестве старт-терапии острой боли парентеральный путь введения НПВП желательнее через 2–3 дня перевести пациента на пероральный прием препарата. Закономерный вопрос: в каких дозах и как долго нужно и можно использовать НПВП при лечении БНЧС? Тезисно можно это обозначить следующим образом: необходим прием НПВП в полной терапевтической дозе непрерывным курсом длительностью, которая определяется эффективностью лечения в каждом конкретном случае. Использование неадекватных низких доз НПВП или прием только «по требованию» приводит к низкой эффективности и является ошибкой. Важна не только величина разовой дозы препарата, но и кратность приема, что должно обеспечивать эффективную концентрацию препарата в течение суток. В реальной клинической практике невролога и ревматолога пациенты нередко принимают НПВП длительно. Это сопряжено с риском развития осложнений от самой терапии [16, 17].

К наиболее частым НПВП-ассоциированным осложнениям относится диспепсия, которая проявляется болью и тяжестью в эпигастрии, тошнотой. Эти симптомы обычно появляются после очередного приема препарата и связаны с контактным действием на слизистую желудка. Более серьезным осложнением со стороны ЖКТ является НПВП-гастропатия. Это развитие язв желудка, двенадцатиперстной кишки, которые могут осложниться кровотечением и перфорацией. В патогенезе язвообразования лежит блокада ЦОГ-1 и, как следствие, снижение защитного потенциала слизистой в результате уменьшения в ней простагландинов. Этот же механизм может приводить к развитию НПВП-энтеропатии. Наи-

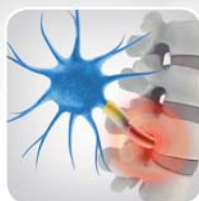
более грозным ее проявлением являются кишечное кровотечение и непроходимость. Заподозрить развитие энтеропатии на фоне лечения можно при появлении у больного железодефицитной анемии и гипопальбуемии. Факторами риска развития осложнений со стороны ЖКТ являются наличие язв в анамнезе, в особенности осложненных и рецидивирующих, прием глюкокортикостероидов, препаратов для разжижения крови (например, аспирина), инфицированность *Helicobacter pylori*. Пациенту из группы высокого риска по ЖКТ-осложнениям следует назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2, а также рекомендовать прием НПВП с ингибитором протонной помпы, например эзомепрозол. При этом препарат из группы ингибиторов протонной помпы должен назначаться на весь срок приема НПВП. Прием же только «по требованию» или с перерывами не гарантирует защиты от развития ЖКТ-осложнений. На фоне лечения НПВП на каждом приеме необходимо активно выяснять субъективные жалобы пациента со стороны ЖКТ, и при появлении клинических симптомов проводить эндоскопическое исследование, общий анализ крови и анализ кала на скрытую кровь [17].

Длительный прием НПВП также ассоциирован с повышенным риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее часто можно встретить развитие артериальной гипертензии и снижение эффективности антигипертензивных препаратов. Механизм развития объясняется блокадой ЦОГ-2 в почках. При дестабилизации артериального давления у пациента, длительно получающего НПВП, необходимо в первую очередь провести суточное мониторирование артериального давления. Важное обстоятельство при прие-



## Нейробион® – оригинальная разработка компании Мерк, применяется в 70 странах мира<sup>1</sup>

- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон<sup>2</sup>
- Показан при нейропатической боли<sup>3</sup>
- Содержит три активных витамина В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в инъекционной и таблетированной форме<sup>3</sup>
- Ниже риск аллергии<sup>4</sup>



Боль в спине



Нейропатическая боль



Полинейропатия

Кто сказал, что нервные клетки не восстанавливаются?



1. <http://www.prnnewsire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>, 2. Tong HJ. Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy, Ann Acad, Med Singapore 1980; 9, Janka HU et al, The influence of Neurobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine-Steinkopff. Verlag, Darmstadt, 1991: 87-97. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513. 4. Не содержит лидокаин (Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513). Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях.

ме НПВП – появление или усиление отеков. Отеки могут быть обусловлены снижением клубочковой фильтрации (НПВП-нефропатия), в основе которой лежит тот же механизм блокады ЦОГ-2 в почках. Однако наибольшую опасность представляют собой кардиоваскулярные катастрофы (коронарная смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт). Их развитие связано с усилением тромбообразования в результате появляющегося дисбаланса между синтезом тромбосана А2 и простаглицина. Показано, что этот дисбаланс возникает за счет блокады ЦОГ-2 (что более характерно для селективных НПВП), которая регулирует образование простаглицина. Блокада же ЦОГ-1-зависимого процесса образования тромбосана А2 (в основном неселективными НПВП) может, наоборот, проявляться антитромботическим действием. Это приводит к повышению риска послеоперационных кровотечений и повышенной кровоточивости даже после незначительных вмешательств. Подтверждает наличие этого осложнения увеличение времени свертываемости крови. Факторами высокого и максимального риска нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы являются некомпенсированные артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, ИБС в сочетании с перенесенными инфарктом миокарда, оперативными вмешательствами на сердце (аорто-коронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.) или ишемическим инсультом. Осведомление пациента о возможных факторах риска сердечно-сосудистых осложнений является обязательным до начала терапии препаратами группы НПВП. Важно уточнить не только наличие ИБС, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, но и выяснить, принимает ли пациент какие-либо препараты для снижения свертываемости крови. Пациенту из группы риска по кардиоваскулярным осложнениям предпочтительнее назначать наиболее «кардиобезопасный» неселективный НПВП – напроксен, кетопрофен, ибупрофен. Такого больного в процессе лечения для контроля безопасности нужно не только активно опрашивать на предмет субъективных жалоб (боль за грудиной, одышка, отеки, нарушение ритма сердца), но и не реже чем 1 раз в месяц проводить контроль АД и ЭКГ. При высоком риске кардиоваскулярных осложнений показано назначение низких доз аспирина [17].

Усилить лечебный потенциал НПВП можно добавив к терапии центральный миорелаксант. Точкой их приложения является мышечный спазм, который патогенетически связан с болью в спине, хотя есть данные, что препараты этой группы обладают и собственным умеренным обезболивающим эффектом. Эффективность использования миорелаксантов при неспецифической боли в спине четко показана в двух крупных метаанализах [18, 19]. Причем добавление миорелаксанта к НПВП дает преимущество в плане анальгезии по сравнению с монотерапией НПВП [19, 20]. Выбор обычно делается между толперизоном, тизанидином или баклофеном. В случае острой боли в спине наибольший эффект эти препараты оказывают при назначении в первые 1–2 нед. после появления симптомов.

При отсутствии улучшения на фоне приема НПВП наиболее рациональным будет не смена одного НПВП на другой, а использование комплекса анальгетиков с разным механизмом действия. Это связано с тем, что анальгетический потенциал у разных препаратов из группы НПВП при приеме средних и высоких терапевтических доз признан одинаковым [17]. Рекомендованными могут быть комбинации: 1) НПВП и парацетамола; 2) НПВП, парацетамола и трамадола; 3) НПВП, параце-

тамола и флупиртина; 4) НПВП, парацетамола, трамадола и флупиртина.

При непереносимости НПВП или при развитии серьезного побочного эффекта требуется отмена препарата. Альтернативой могут быть следующие назначения.

1. Парацетамол (ацетаминофен). Это «простой анальгетик», эффективный для купирования слабой и умеренной боли. Хотя он и уступает по эффективности НПВП, но отличается хорошей переносимостью и низким риском осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек [21]. Во избежание гепатотоксичности не рекомендуется превышать максимальную дозу 4 г в сутки. Препарат может назначаться в режиме монотерапии.

2. Комбинированный препарат атипичного опиоидного анальгетика трамадола (37,5 мг) и парацетамола (325 мг). Парацетамол повышает эффективность трамадола, что позволяет использовать меньшие дозы его и соответственно снизить побочные эффекты. К частым нежелательным явлениям трамадола относятся головокружение, сонливость, слабость, психическая заторможенность или возбуждение, снижение артериального давления, тошнота. Нельзя забывать и о риске формирования зависимости при приеме опиоидных анальгетиков с развитием абстинентного синдрома на фоне его отмены. Способ применения – по 1–2 таблетки до 4-х раз в сутки.

При наличии в клинической картине нейропатической окраски хронической боли в комплексную терапию необходимо включать препараты, эффективные для лечения нейропатической боли. Наиболее часто с этой целью используют 2 группы лекарственных средств – антидепрессанты и антиконвульсанты. Из антидепрессантов наиболее популярными с точки зрения анальгезии являются амитриптилин (из группы трициклических антидепрессантов) и дулоксетин (из группы селективных ингибиторов захвата серотонина и норадреналина), а из противосудорожных препаратов – габапентин и прегабалин.

Уже традиционным в неврологической практике при дорсалгии стало назначение нейротропных витаминов группы В, что имеет под собой хорошую доказательную базу. Тиамин, пиридоксин и цианокобаламин (витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) выполняют функции кофакторов во многих биохимических реакциях, метаболизме белков, жиров и углеводов, а также в процессах формирования ДНК, РНК и миелина и обладают нейропротективным действием. Роль витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в терапии боли уже давно установлена. В экспериментальных условиях их назначение уменьшало нейропатическую боль у животных [23–32]. В эксперименте также был показан синергетический эффект с НПВП [33–36]. В клинической практике дополнительное назначение витамина В<sub>12</sub> позволяло снизить дозы НПВП при болях в спине [37–39]. В исследованиях у пациентов с полинейропатиями метилкобаламин (одна из активных форм витамина В<sub>12</sub>) уменьшал нейропатическую боль [40, 41]. Было показано, что витамин В<sub>12</sub> в высоких дозах реализует анальгетический эффект за счет усиления активности норадреналина и 5-гидрокситриптамина, которые работают в ноцицептивной системе как ингибирующие нейротрансмиттеры [42]. Эффективность парентерального введения витамина В<sub>12</sub> для лечения боли в спине была доказана в рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях [43, 44]. Считается, что анальгетический эффект витаминов группы В реализуется не только путем усиления антиноцицептивной активности за счет влияния на норадренергическую и серотонинергическую биохимию



ческие системы, но в т. ч. и за счет ингибирующего влияния на задние рога спинного мозга и таламус, нейроны которых участвуют в механизмах ноцицепции.

Следующим шагом стало изучение преимуществ сочетанного назначения НПВП и комбинированного препарата, содержащего фиксированную дозу витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. Синергетическое действие комплекса витаминов группы В и диклофенака было показано на животных моделях воспаления и боли. Одновременное назначение НПВП и витаминного комплекса потенцировало анальгетический эффект диклофенака [33, 35, 36]. Также и в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании у пациентов с острой болью в спине было показано преимущество комбинированного назначения витаминного комплекса (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>) и диклофенака по сравнению с монотерапией этим НПВП. Это выразилось в более быстром наступлении обезболивающего эффекта и возможности достижения этого эффекта при меньших дозах НПВП [38]. Важность максимально раннего использования витаминов группы В также была показана в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DOLOR с параллельными группами, в котором участвовали 372 пациента с острой болью в нижней части спины. Одновременное назначение диклофенака и комплекса витаминов группы В уже через 3 дня достоверно превышало по обезболивающему эффекту монотерапию диклофенаком. Кроме этого, у пациентов из группы комбинированной терапии через 3 дня после начала лечения отмечено значимо большее улучшение подвижности и функциональных возможностей [45].

Препаратом, содержащим оптимальное соотношение трех водорастворимых витаминов группы В, является Нейробион, выпускающийся как в форме раствора в ампулах по 3 мл, так и в виде таблеток. В одной ампуле содержится 100 мг тиамин, 100 мг пиридоксина и 1 мг цианкобаламина. С внутримышечного введения препарата рекомендуется начинать в случае выраженного болевого синдрома (3 мл в сутки ежедневно) или в случае болевого синдрома умеренной степени тяжести (3 мл 2-3 раза в неделю). После уменьшения боли также рекомендовано перейти с ежедневных на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю). Парентеральное введение препарата не должно превышать 2-3-х недель, а для продолжения лечения удобной формой является таблетированная. В каждой таблетке Нейробиона содержится 100 мг тиамин, 200 мг пиридоксина и 240 мкг цианкобаламина. Стандартная суточная доза составляет 3 таблетки (по 1 таблетке 3 раза в день), а средняя длительность курса – 1,0-1,5 мес. Таким образом, усиление лечебного потенциала НПВП с помощью добавления витаминов группы В (Нейробион) позволяет сократить сроки терапии и снизить риски побочных эффектов от приема обезболивающих препаратов.

Если в течение 4-х недель на фоне лечения пациент из-за сохранения боли не возвращается к своей привычной деятельности, необходимо удостовериться в правильности приема препаратов (кратность приема в течение суток, адекватные разовые дозы, отсутствие перерывов в лечении) и повторно провести поиск «красных» и «желтых» флажков. При отсутствии эффекта к 6-й неделе – повторить поиск «симптомов опасности». Даже если у пациента не выявляются «красные флажки» серьезных заболеваний и неврологический статус в норме, рекомендуется проведение клинического анализа крови (включая показатель СОЭ), а также рентгенологического и МРТ-исследования [46].

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

# Найз®



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

**150.000.000**

**упаковок препарата**

## Доверие, основанное на опыте



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

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20 стр. 1.

Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: [inforus@drreddys.com](mailto:inforus@drreddys.com)

С полной инструкцией по медицинскому применению препарата «Найз»

Вы можете ознакомиться на сайте [www.drreddys.ru](http://www.drreddys.ru)

# Эффективность и безопасность использования Ринсулина Р и Ринсулина НПХ в условиях амбулаторной практики

К.м.н. Н.А. Демидов<sup>1</sup>, О.А. Мишра<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Больница "Кузнецки"» ДЗ Москвы

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 5» ДЗ Москвы

Для цитирования. Демидов Н.А., Мишра О.А. Эффективность и безопасность использования Ринсулина Р и Ринсулина НПХ в условиях амбулаторной практики // РМЖ. 2016. № 12. С. 782–785.

## Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из самых быстро распространяющихся неинфекционных эпидемий в мире. В течение многих лет темпы прироста количества больных СД значительно превосходят прогнозы экспертов.

Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к началу 2016 г. достигла 400 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. СД будет страдать каждый 10-й житель планеты [1, 2].

По данным Государственного регистра на 01.01.2016 г. в РФ зарегистрировано 4,3 млн больных СД. По результатам исследования Nation, общее количество больных диабетом в РФ превышает 6 млн человек.

Терапия препаратами инсулина является одним из распространенных видов лечения СД 2-го типа. При инициации инсулинотерапии у больных СД 2-го типа наиболее частым ее вариантом является использование только базального инсулина (52% случаев). Гораздо реже для старта используется базис-болюсная инсулинотерапия (15% случаев) и терапия с использованием готовых смесей инсулина (23%) [3].

За всю историю использования препараты инсулина претерпели значительные изменения, пройдя путь от животных инсулинов к препаратам человеческого полусинтетического и генно-инженерного инсулина и далее к инсулиновым аналогам.

За последние 20 лет в арсенале врача-эндокринолога регулярно появляются новые виды аналогов инсулина ультракороткого, сверхдлительного действия, двухфазные. Это значительно расширяет терапевтические возможности и повышает безопасность инсулинотерапии в различных клинических ситуациях.

При этом во многих исследованиях показано, что эффективность сахароснижающего действия препаратов генно-инженерного инсулина и инсулиновых аналогов существенно не отличается [4, 5]. Наиболее значимые различия между препаратами генно-инженерного инсулина и инсулиновыми аналогами наблюдаются в частоте развития гипогликемических состояний и влиянии на массу тела [4, 5].

Основным критерием, определяющим необходимость применения аналогов инсулина, является невозможность безопасного, с точки зрения риска развития гипогликемических состояний, достижения целевых показателей углеводного обмена при применении генно-инженерного инсулина. Если же терапевтическая цель

может быть безопасно достигнута при использовании генно-инженерного инсулина, то применение в данной ситуации препаратов этой группы можно считать оправданным.

В рамках мероприятий по импортозамещению, проводимых Правительством РФ, приоритет при проведении государственных закупок отдается препаратам, произведенным на территории РФ. Использование в терапии СД отечественных генно-инженерных препаратов инсулина человека – Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ («Герофарм») – может обеспечить своевременный старт и интенсификацию инсулинотерапии пациентов с СД [6–8]. Полный цикл производства данных препаратов включает производство субстанции и производство готовых лекарственных форм.

Для внедрения в рутинную клиническую практику препаратов Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ в лечебных учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы проведена наблюдательная программа, в которой приняли участие 386 больных СД.

**Цель программы:** изучение в реальных клинических условиях эффективности и безопасности применения инсулинов Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ («Герофарм») в терапии больных СД 2-го типа, удовлетворенности пациентов терапией данными препаратами, эффективности и безопасности использования для введения Ринсулина шприц-ручек Автопен-классик.

**Задачи программы:** изучить динамику показателей углеводного обмена (уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), глюкозы плазмы постпрандиальной (ГПП) и HbA1c), динамику массы тела, частоту развития и тяжесть гипогликемических состояний на фоне терапии Ринсулином Р и Ринсулином НПХ. Оценить приверженность пациентов к терапии Ринсулином Р и Ринсулином НПХ с помощью анкетирования.

Оценить удобство, функциональность и приверженность к использованию шприц-ручки «Автопен-классик» с помощью опросников.

## Материал и методы

В клиническом наблюдении приняли участие 386 пациентов с СД 2-го типа. Пациенты наблюдались в течение 6 мес. В наблюдение включались пациенты, которым была необходима инициация инсулинотерапии, либо перевод с терапии препаратами инсулина иностранного производства на терапию Ринсулином Р и Ринсулином НПХ.

В рамках программы использовались такие принципы инсулинотерапии, как своевременная инициация,

оптимизация дозировки (титрация до целевых показателей и интенсификация). Выбор тактики лечения осуществлялся лечащим врачом в условиях обычной клинической практики.

#### Критерии включения

1. Больные СД 2-го типа в возрасте от 18 до 80 лет.
2. Пациенты с впервые выявленным СД и HbA1c более чем 9,0%, либо пациенты, не достигшие индивидуальных целевых значений HbA1c на предыдущей терапии.

#### Дизайн программы

Многоцентровая когортная открытая наблюдательная программа. Наблюдение осуществлялось при амбулаторном приеме пациентов в рамках реальной клинической практики.

В наблюдательную программу было включено 386 больных СД 2-го типа. Оценка состояния пациента производилась в ходе 3-х визитов к лечащему врачу. На 1-м визите осуществлялось включение пациентов, которым, согласно существующим клиническим рекомендациям была необходима инициация или интенсификация инсулинотерапии либо перевод на Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ с препаратов инсулина иностранного производства.

Во время визитов оценивались демографические (пол, возраст) и антропометрические (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), объем талии) данные, длительность СД, проводилась оценка состояния компенсации углеводного обмена (HbA1c, гликемический профиль, ГПН, ГПП). ГПН и ГПП оценивались по результатам самоконтроля пациентов, проводимого с помощью индивидуального глюкометра. При необходимости проводилась коррекция сахароснижающей терапии. На 3-м визите (через 6 мес.) проводилось анкетирование, с целью оценки удобства, функциональности и приверженности к использованию шприц-ручки «Автопен-классик» с помощью опросников.

Результаты обследований на 1-м визите и после 3-х и 6 мес. наблюдения регистрировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Общая продолжительность наблюдения составила 24 нед.

По завершении наблюдения был подготовлен статистический отчет с использованием программы «Статистика 6.0».

#### Критерии оценки эффективности терапии

1. Динамика показателей ГПН и ГПП, а также уровня HbA1c в течение периода наблюдения.
2. Количество пациентов, достигших целевого уровня HbA1c.

**Таблица 1. Характеристика пациентов**

Количество пациентов, n	386
Количество м/ж, %	129/257 (33/67)
Средний возраст, лет (SD)	61,0 (±9,2)
Длительность диабета, лет (SD)	7,8 (±5,6)
Масса тела, кг (SD)	90,1 (±15,6)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (SD)	32,5 (±5,2)
ГПН, ммоль/л (SD)	9,8 (±2,0)
ГПП, ммоль/л (SD)	11,8 (±2,5)
HbA1c, % (SD)	9,1 (±1,0)
Получали инсулинотерапию до исследования, n (%)	158 (41)
Средняя доза инсулина на визите 1, МЕ (SD)	30,7 (±23,4)
Вид инсулинотерапии на визите 1 (базальная/базис-болюсная), n (%)	228/158 (59/41)

#### Оценка безопасности терапии

Оценка безопасности проводилась с помощью регистрации любых нежелательных явлений в течение всего периода исследования, в т. ч. частоты случаев гипогликемии. Гипогликемия регистрировалась при уровне глюкозы крови  $\leq 3,9$  ммоль/л и/или развитии клинических симптомов, которые расценивались пациентами как типичные проявления гипогликемии, даже при отсутствии подтверждения данными измерения глюкозы крови. Тяжелая гипогликемия регистрировалась в случае эпизода гипогликемии, сопровождающегося потерей сознания или потребовавшего для купирования помощи третьих лиц.

Также оценивалась динамика массы тела и объема талии в течение всего периода наблюдения.

#### Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 386 пациентов. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил 61,0±9,2 года, средняя длительность заболевания 7,8±5,6 года. Пациенты имели избыточную массу тела или ожирение: ИМТ 32,5±5,2 кг/м<sup>2</sup>.

У всех пациентов исходно были выявлены неудовлетворительные показатели углеводного обмена: уровень ГПН в среднем составлял 9,8±2,0 ммоль/л, уровень ГПП 11,8±2,5 ммоль/л, уровень HbA1c 9,1±1,0%.

Из 386 пациентов, включенных в наблюдательную программу, 158 (41%) пациентов исходно получали препараты инсулина зарубежного производства и в рамках протокола были переведены на Ринсулин® НПХ и, при необходимости, Ринсулин® Р (1-я группа). Остальные 228 пациентов до включения в наблюдательную программу находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (2-я группа). Данным пациентам препараты Ринсулин® НПХ и, при необходимости, Ринсулин® Р были назначены в качестве стартовой инсулинотерапии на 1-м визите.

На 1-м визите лечащим врачом у каждого пациента был зафиксирован целевой уровень HbA1c, исходя из действующих «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1].

При сравнительном анализе групп пациентов, получавших и не получавших инсулинотерапию до исследования, было выявлено, что пациенты 1-й группы были достоверно старше по возрасту ( $p=0,005$ ) и имели большую длительность заболевания СД (10,3±7,8 года), чем пациенты 2-й группы (6,0±4,7 года) ( $p<0,001$ ). Уровень ГПН, ГПП и HbA1c у пациентов в 1-й группе был досто-

**Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, получавших и не получавших инсулинотерапию до включения в программу**

Показатель	Инсулинотерапия до включения в программу		p
	проводилась (n=158), 1-я группа	не проводилась (n=228), 2-я группа	
Средний возраст, лет (SD)	62,6 (±9,2)	60,0 (±9,0)	0,005
Длительность диабета, лет (SD)	10,3 (±7,8)	6,0 (±4,7)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (SD)	32,0 (±5,3)	32,8 (±5,2)	0,12
ГПН, ммоль/л (SD)	9,3 (±2,0)	10,1 (±2,0)	<0,001
ГПП, ммоль/л (SD)	11,4 (±2,6)	12,0 (±2,3)	0,003
HbA1c, % (SD)	8,9 (±1,1)	9,2 (±1,0)	0,004



верно ниже, чем во 2-й группе. Пациенты обеих групп не отличались по ИМТ (табл. 2).

Таким образом, после первого визита 228 пациентов впервые начали получать терапию базальным инсулином (Ринсулин® НПХ), а 158 пациентов продолжили базис-болюсную терапию, но уже Ринсулином Р и Ринсулином НПХ.

### Результаты

В результате проведенной работы были получены следующие данные: средний уровень HbA1c за 6 мес. снизился на 1,3% (с  $9,1 \pm 1,0\%$  до  $7,8 \pm 0,7\%$ ), уровень ГПН на  $2,5$  ммоль/л (с  $9,8 \pm 2,0$  до  $7,3 \pm 1,3$  ммоль/л), уровень ГПП на  $2,9$  ммоль/л (с  $11,8 \pm 2,5$  до  $8,9 \pm 1,7$  ммоль/л) (табл. 3).

При этом целевого уровня HbA1c достигли 105 пациентов (27,2%).

Средняя доза инсулина, назначенная на 1-м визите, составила  $30,7 \pm 23,4$  ЕД/сут ( $0,34 \pm 0,26$  ЕД/кг массы тела). В процессе титрации дозы к 3-му визиту суточная доза инсулина увеличилась до  $42,0 \pm 24,6$  ЕД ( $0,46 \pm 0,27$  ЕД/кг). Существенного изменения ИМТ не отмечено. Частота гипогликемических состояний составила 0,86 на 1 человека за 6 мес. наблюдения (см. табл. 3). Тяжелых гипогликемий, местных реакций на введение препарата и других нежелательных явлений не отмечено.

При анализе результатов наблюдательной программы у пациентов, получавших инсулинотерапию до включения в исследование и не получавших ее до вступления в программу, было отмечено сопоставимое снижение уровня HbA1c: с 8,9 до 7,6% в 1-й группе; с 9,2 до 7,8% во 2-й группе (рис. 1).

Снижение уровня ГПН и ГПП было статистически более выраженным в группе пациентов, не получавших инсулинотерапию до исследования (уровень ГПН снизился на  $2,7$  ммоль/л, ГПП на  $3,0$  ммоль/л), чем в группе пациентов, получавших инсулинотерапию (уровень ГПН снизился на  $1,7$  ммоль/л, ГПП на  $2,8$  ммоль/л).

Через 6 мес. лечения отмечена большая потребность в инсулине (ЕД/кг массы тела) в группе у пациентов, получавших инсулинотерапию до включения в наблюдательную программу ( $0,64$  ЕД/кг), по сравнению с группой пациентов, не получавших ее ранее ( $0,34$  ЕД/кг) (рис. 2).

При анализе удовлетворенности пациентов проводимым лечением было показано, что только 8% пациентов выразили ту или иную степень неудовлетворенности проводимой терапией. На вопрос о намерении продолжать проводимую терапию 92% пациентов ответили утвердительно.

Кроме того, было проведено анкетирование пациентов относительно удобства и функциональности ис-

пользования шприц-ручки «Автопен-классик». Данные оценивали по 6-балльной шкале: 1 балл – очень удобно, 6 баллов – крайне неудобно. Средний балл оценки составил 1,75, что соответствует показателям «удобно» и «очень удобно».

При ответе на вопрос: «Доверяете ли вы шприц-ручке "Автопен-классик" и считаете ли ее использование безопасным?» – средний балл составил 1,85, что соответствует показателям «согласен» и «полностью согласен».

### Обсуждение результатов

Несмотря на то что наблюдательная программа проводилась в условиях реальной клинической практики, без значительного вмешательства в стандартный протокол ведения пациентов в амбулаторных учреждениях, были получены статистически значимые результаты по снижению уровня ГПН (в среднем на  $2,5$  ммоль/л), ГПП (в среднем на  $2,9$  ммоль/л) и HbA1c (в среднем на 1,3%).

Статистически значимые результаты по снижению уровня HbA1c были получены как в группе пациентов, которым инсулинотерапия была назначена впервые (снижение на 1,3%), так и в группе пациентов, переведенных с инсулинов иностранного производства на

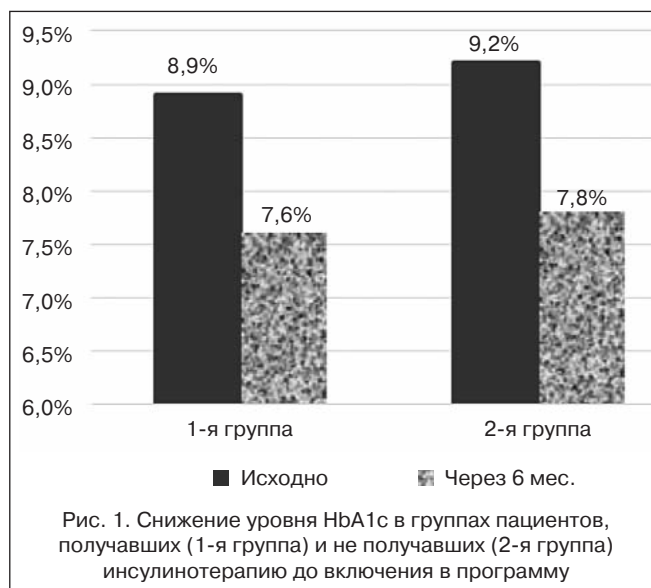


Рис. 1. Снижение уровня HbA1c в группах пациентов, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) инсулинотерапию до включения в программу

Показатель	1-й визит	3-й визит	p
HbA1c, % (SD)	9,1 ( $\pm 1,0$ )	7,8 ( $\pm 0,7$ )	<0,001
ГПН, ммоль/л (SD)	9,8 ( $\pm 2,0$ )	7,3 ( $\pm 1,3$ )	<0,001
ГПП, ммоль/л (SD)	11,8 ( $\pm 2,5$ )	8,9 ( $\pm 1,7$ )	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (SD)	32,5 ( $\pm 5,2$ )	32,4 ( $\pm 6,1$ )	0,81
Масса тела, кг (SD)	90,1 ( $\pm 15,6$ )	90,8 ( $\pm 15,5$ )	0,54
Суммарная доза инсулина, Ед (SD)	30,7 ( $\pm 23,4$ )	42,0 ( $\pm 24,6$ )	<0,001
Доза инсулина ЕД/кг массы тела	0,34 ( $\pm 0,26$ )	0,46 ( $\pm 0,27$ )	<0,001

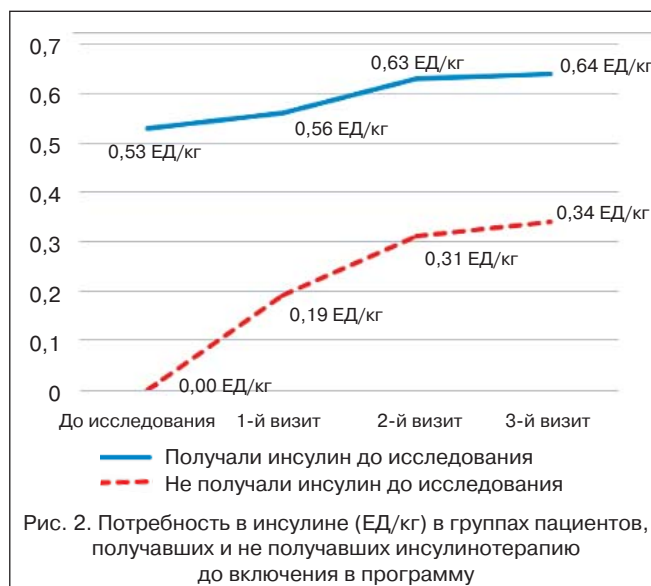


Рис. 2. Потребность в инсулине (ЕД/кг) в группах пациентов, получавших и не получавших инсулинотерапию до включения в программу

Ринсулин® НПХ и Ринсулин® Р (снижение на 1,4%) (см. рис. 1).

Достижение значимых результатов компенсации углеводного обмена произошло на фоне незначительного количества зафиксированных гипогликемических состояний и не сопровождалось повышением ИМТ, что позволяет говорить о безопасности терапии генно-инженерными инсулинами при соблюдении рекомендаций, изложенных в Алгоритмах диагностики и лечения СД (своевременная инициация, титрация до целевых показателей, своевременная интенсификация инсулинотерапии при необходимости).

В наблюдательной программе показано, что препараты генно-инженерного инсулина человека Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ могут быть использованы врачами-эндокринологами амбулаторно-поликлинического звена в терапии больных СД 2-го типа без риска тяжелой гипогликемии, местных реакций и нежелательных явлений.

Результаты наблюдательной программы подтверждают данные, полученные в ходе клинических исследований и наблюдений, проведенных ранее [6, 7].

### Выводы

Результаты проведенной наблюдательной программы подтверждают возможность эффективного улучшения показателей углеводного обмена (HbA1c, ГПН, ГПП) при применении препаратов генно-инженерного инсулина Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ в условиях амбулаторной клинической практики без увеличения ИМТ и на фоне незначительного количества легких гипогликемических состояний.

Терапия препаратами Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ показала высокий уровень удовлетворенности пациентов лечением. Использование для введения Ринсулина Р и Ринсулина НПХ шприц-ручки «Автопен-классик» признано пациентами удобным, функциональным и безопасным.

### Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й вып. М., 2015.

2. Atlas IDF, 2015, [www.diabetatlas.org](http://www.diabetatlas.org)

3. Freemantle N. et al ADA 2009, Abs 474-P.

4. Riddle M. et al. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 3080–3086.

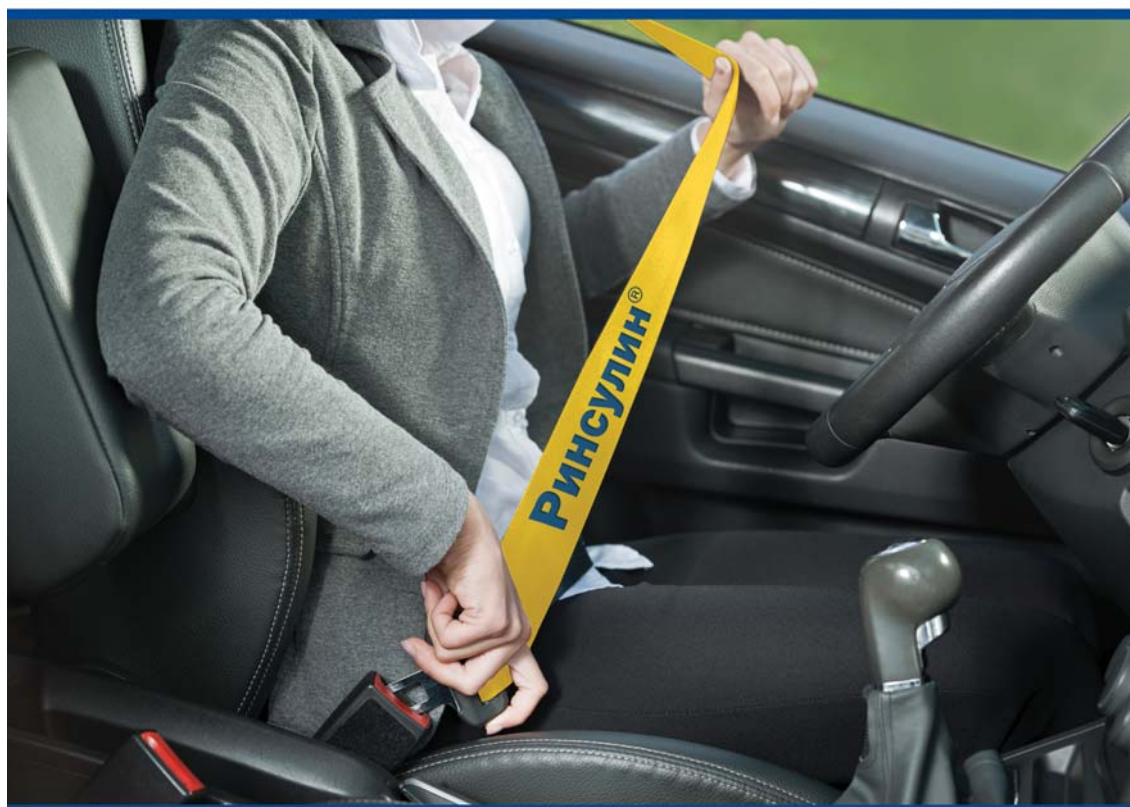
5. Julio Rosenstock et al. Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin // *Dia Care*. 2001. Vol. 24. P. 631–636.

6. Калининкова А.А., Стронгин Л.Г., Петров А.В., Нелюбина Т.А. Сахароснижающий эффект инсулинов Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ в сравнении с инсулинами Актрапид и Протафан при однократном подкожном введении: результаты однократного слепого активно контролируемого клинического исследования // *Медицинский альманах*. 2011. № 5 (18). С. 172–174.

7. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Инсулинотерапия сахарного диабета. Эффективность и безопасность отечественных инсулинов – Ринсулина Р и Ринсулина НПХ // *Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск «Сахарный диабет»*. 2015. № 17. С. 4–10.

8. Соломина Е.А. Инсулинотерапия СД типа 2: эффективность, профиль безопасности и переносимость Ринсулина Р и Ринсулина НПХ // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016. № 1. С. 81–87.

## Ринсулин® НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ



### Субстанция инсулина, опережающая международные стандарты\* по степени очистки от примесей

#### Современные формы выпуска и доставки:

- Заполненные шприц-ручки
- Картриджи
- Флаконы

Телефон горячей линии: **8-800-333-43-76**  
(звонок по России бесплатный)



\*Допустимый уровень примесей. ЕФ. 8-е издание, 2014 г., Ф.США, 38-е издание, 2014.



Реклама

РУР ЛП-001511

РУР ЛП-001550

# Современный взгляд на режимы антимикробной терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей

Профессор А.А. Зайцев

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» МО РФ, Москва

Для цитирования. Зайцев А.А. Современный взгляд на режимы антимикробной терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей // РМЖ. 2016. № 12. С. 786–790.

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека и до настоящего времени занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Так, в отношении заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) известно, что ежегодно общее число взрослых больных ВП в странах Европы превышает 3 млн человек, в США – 5–6 млн, а в РФ расчетные данные говорят о 1,5 млн заболевших в год [1–3]. В отношении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) известно, что в настоящее время это глобальная проблема, т. к. число пациентов достигает 15% взрослого населения развитых стран [4]. При этом в структуре общей смертности ИНДП и ХОБЛ занимают 3-е и 4-е место, уступая только сердечно-сосудистым и церебро-васкулярным заболеваниям, ежегодно становясь причиной смерти более 6 млн человек [5].

В этиологии ВП преимущественное значение имеют *Streptococcus pneumoniae*, выявляемый в 30–50% случаев заболевания, и «атипичные» микроорганизмы, на долю которых приходится от 8 до 20% – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila* – (табл. 1) [1–3, 6, 7]. *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* встречаются реже (3–10%), как правило, их значение повышается у больных с тяжелыми формами заболевания [8]. Гемофильная палочка выявляется чаще всего у больных ВП с сопутствующей хронической бронхолегочной патологией и у курильщиков. Клиническое значение *K. pneumoniae*, *S. aureus* и

*P. aeruginosa* возрастает при наличии таких факторов риска, как алкоголизм, проживание в домах престарелых, наличие сопутствующих заболеваний, длительная терапия пероральными кортикостероидами и частые (повторные) курсы антибактериальной терапии [9, 10].

Основными возбудителями инфекционного обострения ХОБЛ являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых, по данным различных исследователей, составляет 13–46, 7–26 и 9–20% соответственно [11–13]. Реже из образцов мокроты больных ХОБЛ выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* [14, 15]. Удельный вес «атипичных» возбудителей – *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в развитии обострений составляет по-

**Таблица 2. Этиология инфекционного обострения ХОБЛ в зависимости от тяжести течения заболевания и направления антибиотикотерапии [13]**

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ <sub>1</sub>	Наиболее частые микроорганизмы
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные <i>P. aeruginosa</i> **

Примечание. PRSP – пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*.

\* Факторы риска: возраст 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (2 в год).

\*\* Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год); ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1 с) <30%; выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*; частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 нед.); бронхоэктазы.

**Таблица 1. Этиологическая структура внебольничных пневмоний, % [6]**

Возбудители	Амбулаторные больные	Госпитализированные больные (не в ОИТ)	Госпитализированные больные (в ОИТ)
<i>S. pneumoniae</i>	38	27	28
<i>M. pneumoniae</i>	8	5	2
<i>H. influenzae</i>	13	6	7
<i>C. pneumoniae</i>	21	11	4
<i>S. aureus</i>	1,5	3	9
<i>Enterobacteriaceae</i>	0	4	9
<i>P. aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Legionella spp.</i>	0	5	12
<i>RS-virus</i>	17	12	3
Возбудитель не выявлен	50	41	45

Примечание. ОИТ – отделение интенсивной терапии.



рядка 5% [16]. Около 30% обострений ХОБЛ имеют вирусную природу [17]. Чаще всего выявляют риновирусы – 20–25% случаев, реже вирусы гриппа – 3–10%. Как правило, вирусная инфекция является проводником для развития инфекционного обострения ХОБЛ. Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и факторов риска представлены в таблице 2.

Одним из наиболее важных вопросов, связанных с эффективной антимикробной терапией, является мониторинг антибиотикорезистентности ключевых возбудителей ИНДП. Так, значительную проблему представляет растущая во всем мире резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину. Данные мониторинга чувствительности штаммов *S. pneumoniae* в России, выделенные у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках исследования ЦЕРЕБРУС, свидетельствуют о том, что динамика резистентности *S. pneumoniae* к бета-лактамам и макролидам носит негативный характер [18, 19]. Согласно данным исследования ЦЕРЕБРУС, проводившегося Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и включавшего 954 последовательных изолята *S. pneumoniae* (84% – респираторных), собранных в 18 городах РФ за период с 2008 по 2012 г., доля нечувствительных к пенициллину, цефалоспорином III поколения и эритромицину штаммов составила 3,8, 2,8 и 15,4% соответственно [19]. По российским данным, в 2015 г. резистентные к азитромицину и кларитромицину штаммы *S. pneumoniae* встречались в 23,3 и 22,8% случаев соответственно [20].

### Внебольничная пневмония

Современные рекомендации по выбору антибиотика при нетяжелой ВП представлены в таблице 3. Целесообразно выделять группы пациентов с ВП, различающиеся по степени тяжести заболевания, наличию сопутствующей патологии и предшествующему приему антибактериальных препаратов, что, в свою очередь, позволяет актуализировать круг потенциальных возбудителей заболевания и соответственно определить направления антибактериальной терапии. В соответствии с данным подходом выделяют пациентов с ВП нетяжелого течения, не нуждающихся в госпитализации и наблюдающихся в амбулаторных условиях, пациентов с ВП, требующей госпитализации, и больных с тяжелым течением ВП. При выборе антибиотика для эмпирической стартовой терапии нетяжелой ВП в амбулаторных условиях целесообразно уточнить наличие у больного факторов риска терапевтической неудачи [1]. К ним относятся сопутствующие заболевания – ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление

алкоголем, наркомания, дефицит массы тела либо прием в последние 3 мес. антибактериальных препаратов более 2-х дней. Соответственно при лечении ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний и не принимавших в последние 3 мес. антибактериальных препаратов рекомендуется применение амоксициллина, в случае непереносимости β-лактамов антибиотиков применяются макролиды (азитромицин, кларитромицин). Макролиды также применяются при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*).

Напротив, у больных с нетяжелой ВП, получавших в последние 3 мес. антибактериальные препараты и/или при наличии у них сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, истощение), что может оказать влияние на этиологию заболевания (повышение роли грамотрицательных микроорганизмов, в том числе обладающих некоторыми механизмами резистентности), рекомендовано начинать стартовую терапию с защищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам). Кроме того, у пациентов данной категории возможно проведение комбинированной терапии: «защищенный» аминопенициллин + макролид в связи с возможной «атипичной» этиологией ВП. Альтернативой может быть применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Рекомендуемый режим приема антибактериальных препаратов при нетяжелой ВП – пероральный. Парентеральное введение антибиотиков при нетяжелой ВП должно применяться лишь в единичных случаях (например, если предполагается низкая комплаентность больного, т. е. низкая приверженность пациента врачебным рекомендациям).

Антибактериальная терапия при нетяжелой ВП может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела (<37,5° С) в течение 3–4-х дней. При таком подходе средняя продолжительность терапии составляет 7–10 дней. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии составляет 14 дней.

У пациентов с ВП, требующей госпитализации, стартовая терапия предполагает использование парентеральных антибиотиков, при этом предпочтительно соблюдение принципа ступенчатой терапии. Рекомендованными режимами терапии являются парентеральные β-лактамы (бензилпенициллин, ампициллин, «ингибиторозащищенные» аминопенициллины, цефалоспорины III поколения) в комбинации с макролидами (азитромицин, кларитромицин, джозамицин) для перорального прие-

**Таблица 3. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых [1]**

Категория больных	Антибактериальная терапия	Примечание
<b>Лечение в амбулаторных условиях</b>		
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3-х мес. антибиотики ≥2 дней	Амоксициллин или макролид*	Прием антибиотиков внутрь
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики ≥2 дней	Амоксициллин/клавуланат ± макролид или новый фторхинолон**	
<b>Лечение в условиях стационара</b>		
Отделение общего профиля	β-лактам*** + макролид (в/в или <i>per os</i> ) или новый фторхинолон**** в/в	Предпочтительна ступенчатая терапия
Примечание: * азитромицин, кларитромицин; ** левофлоксацин, моксифлоксацин; *** бензилпенициллин, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефотаксим, цефтриаксон; **** левофлоксацин, моксифлоксацин.		

ма [1]. Доказано, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре [1–3]. Кроме того, комбинированная терапия β-лактама + макролид характеризуется более низкой частотой неэффективности по сравнению с монотерапией. Механизмы влияния комбинированной терапии на снижение летальности окончательно не определены. Одним из объяснений служит наличие недиагностированной коинфекции, вызванной «атипичными» возбудителями, другое объяснение – противовоспалительный эффект макролидных антибиотиков, который наиболее выражен у азитромицина [21].

Альтернативным режимом лечения является ступенчатая терапия «респираторными» фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин).

### Обострение ХОБЛ

Классические признаки, характеризующие обострение заболевания, – критерии, предложенные N. Anthonisen et al. [22]: появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них – как II тип, одного – как III тип обострения заболевания. Показаниями к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ являются: обострение ХОБЛ I типа; обострение ХОБЛ II типа при наличии гнойной мокроты; обострение ХОБЛ, требующее госпитализации, любое обострение ХОБЛ, требующее проведения неинвазивной или искусственной вентиляции легких.

Алгоритм антибактериальной терапии пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ представлен в таблице 4. Антибиотиками выбора у пациентов с легким и среднетяжелым обострением ХОБЛ без факторов риска являются амоксициллин, современные макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины (цефдиторен). У больных с тяжелым обострением ХОБЛ и пациентов с факторами риска рекомендованы «защищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин,

моксифлоксацин). При инфекции *P. aeruginosa* должны применяться препараты с антисинегнойной активностью – левофлоксацин в дозе 750 мг/сут, ципрофлоксацин. Оптимальная продолжительность антибиотикотерапии при обострении ХОБЛ составляет 5–7 сут.

### Профилактика обострений ХОБЛ

Возможность применения антимикробных препаратов для профилактики обострений ХОБЛ до настоящего времени является предметом дискуссии. Однако в последние годы появляется все больше свидетельств, что у ряда пациентов такой подход может быть востребован. Так, в исследовании, включившем 575 больных ХОБЛ, 287 пациентов принимали азитромицин в течение 36 мес. по 500 мг 1 раз в сутки первые 3 дня каждого месяца, а 288 – получали в таком же режиме плацебо [25]. Оценивались спирометрические показатели, количество обострений и госпитализаций в стационар, качество жизни и летальность. Период наблюдения за больными составил 3 года. Согласно полученным данным, различий по динамике вентилиционной способности легких, летальности и качеству жизни между обследуемыми группами больных не наблюдалось. Однако в группе, получавшей азитромицин, отмечено меньшее число дней обострений. В другом исследовании, включившем 1142 больных ХОБЛ, 570 пациентов получали в течение 1 года азитромицин по 250 мг/сут ежедневно, а 572 больных – плацебо [26]. В группе больных, принимавших азитромицин, количество обострений составило 741 против 900 в группе плацебо (риск развития обострений равнялся 0,73), а время до следующего обострения – 266 против 174 дней соответственно ( $p < 0,001$ ). Впрочем, стоит отметить, что развитие резистентности микроорганизмов, колонизирующих носоглотку, к макролидам составило 81% против 41% в группе плацебо, что не позволяет рекомендовать данный метод к широкому применению и диктует необходимость тщательного подбора претендентов для проведения антибиотикопрофилактики обострений ХОБЛ.

### Проблема комплаентности антимикробной терапии

Одной из серьезных и трудно преодолимых проблем современной медицины является нежелание пациентов следовать лечебным назначениям [27–29]. Степень приверженности больного лечению принято обозначать термином «комплаентность», под которым понимают согласие пациента руководствоваться рекомендациями врача. Напротив, некомплаентность (низкий комплаенс) определяют как любое отклонение больного от врачебных предписаний. Несоблюдение рекомендуемого режима лечения может иметь весьма серьезные клинические последствия, поскольку нередко сопровождается большей частотой терапевтических неудач, увеличением потребности в дополнительных консультациях лечащего врача, других специалистов, необходимостью модификации лечения, возрастанием экономических затрат и др. [28].

О том что значительное число больных нарушают режим приема антибиотиков, известно по целому ряду исследований. В целом общемировая тенденция показывает, что порядка 30% амбулаторных больных не выполняют предписанный режим антибиотикотерапии, что отражается на эффективности лечения [27–28]. Одними из наиболее значимых подходов к повышению комплаентности больных является применение антибактериальных препаратов в режиме дозирования 1 либо 2 раза в сутки, а также использование препаратов с высоким профилем безопасности [27–29].

**Таблица 4. Рекомендации по антибиотикотерапии инфекционного обострения ХОБЛ [13, 23, 24]**

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ1	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без факторов риска	>50%	Амоксициллин, азитромицин, кларитромицин, цефиксим, цефдиторен
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска (возраст ≥65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, обострения ≥2 в год)	>50%	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30%	Левофлоксацин 750 мг, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью



НОВИНКА!



# Суитрокс

азитромицин

- Новая суспензия азитромицина от «Сандоз»
- Единственная в России суспензия азитромицина моногидрата <sup>1</sup>
- Высокая точность дозирования и удобство приема благодаря дозирочной пипетке <sup>2, 3</sup>
- Высокая липофильность – лучшее проникновение в клетки очага воспаления <sup>4, 5, 6</sup>



RU1603455169

Per. № ЛП-002934

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Суитрокс суспензия

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Суитрокс. **МНН:** азитромицин. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-002934. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** инфекционные заболевания, вызываемые микроорганизмами, чувствительными к азитромицину: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит; инфекции нижних дыхательных путей: пневмония (в том числе вызванная атипичными возбудителями), острый бронхит, обострение хронического бронхита; инфекции кожи и мягких тканей: хроническая мигрирующая эритема (болезнь Лайма) – начальная стадия, рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам, а также другим компонентам препарата; нарушение функции почек (КК менее 40 мл/мин); нарушение функции печени тяжелой степени (нет данных по эффективности и безопасности); период грудного вскармливания; детский возраст (до 6 мес.); фенилкетонурия; одновременный прием эрготамина и дигидроэрготамин; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь, за 1 час до или через 2 часа после еды 1 раз в сутки. После приема препарата ребенку необходимо обязательно предложить выпить несколько глотков воды, чтобы он смог проглотить остатки суспензии. Перед каждым приемом препарата содержимое флакона тщательно взбалтывают до получения однородной суспензии. Если необходимый объем суспензии не был отобран из флакона в течение 20 мин после взбалтывания, суспензию следует взболтать снова, отобрать необходимый объем и дать ребенку. Необходимую дозу отмеряют с помощью шприца для дозирования с ценой деления 1 мл, вложенного в картонную упаковку вместе с флаконом. После использования шприца (предварительно разобрав) промывают проточной водой. Сушат и хранят в сухом месте до следующего приема препарата. При инфекции верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов, кожи и мягких тканей: из расчета 10 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 3 дней (курсовая доза 30 мг/кг). При фарингите/тонзиллите, вызванных *Streptococcus pyogenes*, препарат применяют в дозе 20 мг/кг/сут в течение 3 дней (курсовая доза 60 мг/кг). Максимальная суточная доза составляет 500 мг. При болезни Лайма (начальная стадия боррелиоза) – мигрирующей эритеме (*Erythema migrans*): в 1-й день в дозе 20 мг/кг/сут, затем со 2-го по 5-й день в дозе 10 мг/кг/сут (курсовая доза 60 мг/кг). Пациенты с нарушением функции почек: при применении у пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК более 40 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Пациенты с нарушением функции печени: при применении у пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Способ приготовления суспензии. Суспензия 200 мг/5 мл: необходимо тщательно встряхнуть сухой порошок. К содержимому флакона, предназначенного для приготовления 15 мл суспензии (номинальный объем), с помощью шприца для дозирования добавляют 7,5 мл воды. Взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 20 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 30 °С не более 5 дней. В порошок добавляют количество воды, указанное ниже: для 15 мл (600 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 7,5 мл воды; для 20 мл (800 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 10,0 мл воды; для 22,5 мл (900 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 11,0 мл воды; для 30 мл (1200 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 15,0 мл воды; для 37,5 мл (1500 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 18,5 мл воды. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** аллергические реакции: кожный зуд, кожная сыпь; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, нарушение вкусовых ощущений, нервозность; со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, метеоризм, боль в области живота, диспепсия, рвота; со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: уменьшение числа лимфоцитов, увеличение числа эозинофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови, увеличение числа базофилов, увеличение числа моноцитов, увеличение числа нейтрофилов. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** беременность, маститы, нарушения функции печени легкой и умеренной степени тяжести, нарушения функции почек легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина (КК) более 40 мл/мин), пожилые пациенты; у пациентов с врожденным удлинением интервала QT, получающих терапию антиаритмическими средствами классов IA, III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомagneмии, клинически значимой брадикардией, аритмии или тяжелой сердечной недостаточности; одновременное применение терфенадина, варфарина, дигоксина, сахарный диабет; одновременное применение с циклоспорином, антипсихотическими препаратами, такими как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин. Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание (выделяется с грудным молоком).

Литература: 1. По данным Государственного реестра лекарственных средств (<http://gls.rosminzdrav.ru>), обращение от 01.03.2016. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Суитрокс. 3. Ушкалова Е.А. Эффективность и безопасность азитромицина при лечении внебольничных пневмоний и детей // Фарматека. 2004. – № 15. – С. 33–40. 4. Bahal N., Nahata M.C. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Ann Pharmacother.* 1992 Jan; 26 (1): 46–55. 5. Zhao H., J. Zhu, Olga Krasnykh, Daria Pana, Valentina Petukhova, Genji Yu, Yinghui Liu, Huiwen Liu, Saweon Hong, Yuhong Wang, Baojie Wan, Wenzhong Liang and Scott G. Franzblau. Structure-activity relationships of macrolides against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis* (2008) Suppl. 1, S49–S63. 6. Vlsnja Stapanica, Dinko Zihera, Vesna Gabelica-Markovica, Dubravko Jelica, Shenaz Nunhuckud, Klara Valko, Sanja Kostunica. Physicochemical profile of macrolides and their comparison with small molecules. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 47, January 2012, P. 462–472.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; тел.: +7 (495) 660-75-09; [www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

 **SANDOZ**  
a Novartis company

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

Реклама

Реклама.



В числе препаратов, характеризующихся практически абсолютной комплаентностью, стоит упомянуть азитромицин (возможность приема 1 раз в сутки, хорошая переносимость терапии, возможность использования в рамках коротких курсов). На российском фармацевтическом рынке азитромицин представлен достаточным количеством разных лекарственных форм различных производителей, и выбор определенного препарата нередко для практического врача представляется непростой задачей. При ближайшем рассмотрении оказывается, что отнюдь не все генерики равноценны в качественном отношении в сравнении с оригинальным лекарственным средством. В данном контексте стоит отметить, что азитромицин компании «Сандоз» биоэквивалентен оригинальному препарату, что подтверждено рядом исследований [30–32]. Азитромицин Сандоз является моногидратом, в то время как другие препараты содержат действующее вещество – азитромицин дигидрат. Данная особенность обеспечивает азитромицину моногидрату более высокую растворимость в воде при температуре тела и большую скорость высвобождения лекарственного средства и его всасывания [30]. Важно, что азитромицин моногидрат можно принимать одновременно с приемом пищи [33], что также положительно отражается на комплаентности пациентов.

Также стоит упомянуть о том, что современные макролиды (азитромицин и кларитромицин) являются одними из наиболее безопасных антибактериальных препаратов. Согласно данным метаанализа, частота отмены азитромицина из-за нежелательных явлений при лечении инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей составила 0,7 и 0,8% соответственно [34]. Прием азитромицина, как правило, не приводит к повышению уровня трансаминаз и развитию холестаза, также при его применении не отмечается удлинение интервала QT. По безопасности применения у беременных азитромицин относится к препаратам с маловероятным риском токсического действия на плод – категория В по классификации FDA.

### Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: 2010. 82 с.
2. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // *Clin Microbiol Infect.* 2011. Vol. 17 (6). P. 1–59.
3. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults // *Clin Infect. Dis* 2007. Vol. 44 (2). P. 27–72.
4. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Rev Prat.* 2004. Vol. 54 (13). P. 1408–1413.
5. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
6. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // *Thorax.* 2012. Vol. 67. P. 71–79.
7. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H. et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in Eastern Europe // *Clin Infect Dis.* 2001. Vol. 32. P. 1141–1154.
8. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А. и др. Этиология фатальных внебольничных пневмоний у взрослых // *Пульмонология.* 2008. № 6. С. 53–58.
9. Paganin F., Lilienthal F., Bourdin A. et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor // *Eur Respir J.* 2004. Vol. 24. P. 779–785.
10. Arancibia F., Bauer T.T., Ewig S. et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis // *Arch Intern Med.* 2002. Vol. 162. P. 1849–1858.
11. Sethi S., Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359. P. 2355.
12. Murphy T., Parameswaran G. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen // *Clin Infect Dis.* 2009. Vol. 49 (1). P. 124–131.
13. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // М., 2014. Доступно на: [http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear\\_cache=Y](http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y)
14. Murphy T., Brauer A., Eschberger K. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 2008. Vol. 177 (8). P. 853–860.
15. Donaldson G., Seemungal T., Bhowmik A. et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 2002. Vol. 57. P. 847–852.
16. Diederens B., van der Valk P., Kluytmans J. et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J.* 2007. Vol. 30. P. 240–244.
17. De Serres G., Lampron N., La Forge J. et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // *J Clin Virol.* 2009. Vol. 46 (2). P. 129–133.
18. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., группа исследователей проекта «ПегАС». Динамика резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010. № 12. С. 329–341.
19. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. Клинико-экономическая оценка использования цефтаролина фосамила в терапии взрослых госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии с позиции общества // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2015. № 1. С. 33–51.
20. Из доклада Козлова Р.С. на научно-практической конференции «Грипп и тяжелая пневмония – 2016», 12 февраля 2016 г., Москва.
21. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides - an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // *J Antimicrob Chemoter.* 2005. Vol. 55. P. 10–21.
22. Anthonisen N., Manfreda J., Warren C. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann Intern Med.* 1987. Vol. 106. P. 196–204.
23. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. // *Consilium medicum.* 2014. № 11. С. 51–54.
24. Синопальников А.И., Козлов Р.С., Романовских А.Г., Рачина С.А. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // *Рос. мед. вести.* 2006. XI (№ 1) С. 4–18.
25. Mygind L., Pedersen C., Vestbo J. et al. A randomized, placebo-controlled 3 years study of prophylactic azithromycin in 575 patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J.* 2010. Vol. 36 (Suppl. 54). P. 1018.
26. Albert R., Connett J., Bailey W. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD // *N Engl J Med.* 2011. 365. С. 689–698.
27. Pechere J.C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey // *Int J of Antimicrob Agents.* 2007. Vol. 29. P. 245–253.
28. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections // *Antimicrob Chemoter.* 2002. Vol. 49. P. 897–903.
29. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2008. № 1 (Т. 10). 50–58.
30. Gandhi R., Pillai O., Thilagavathi R., Gopalakrishnan B., Kaul C.L., Panchagnula R. 2002. Characterization of azithromycin hydrates // *Eur J Pharm Sci.* Vol. 16. P. 175–184.
31. Gandhi R., Kaul C.L., Panchagnula R. Validated HPLC method for in-vitro analysis of azithromycin using electrochemical detection // *J. Pharm. Biomed. Anal.* Vol. 23. P. 1073–1079.
32. SUNDARAMURTHI P., SURYANARAYANAN R. Azithromycin Hydrates—Implications of Processing-Induced Phase Transformations. doi 10.1002/jps.24084
33. Medical News Today. Feb 2006. Pfizer petitions FDA to recall Teva and Sandoz generic azithromycin products to correct misbranding. Accessed on November 14, 2011, at: <http://www.medicalnewstoday.com/releases/37593.php>.
34. Ioannidis J., Contopoulos-Ioannidis D., Chew P., Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections // *J Antimicrob Chemoter.* 2001. Vol. 48. P. 677–689.

# Ингаляционные глюкокортикостероиды/длительно действующие $\beta_2$ -агонисты в лечении ХОБЛ: дискуссия продолжается

**В**опрос о месте лекарственных комбинаций, содержащих ингаляционные стероиды, в терапии хронической обструктивной болезни легких провоцирует горячие дебаты в научных кругах. Обзор, опубликованный в авторитетном журнале *Expert Opinion on Pharmacotherapy* и предлагаемый вашему вниманию, рассматривает разносторонние аспекты пользы и риска этой группы препаратов.

В наши дни считается общепризнанным представление о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как о гетерогенном заболевании. Несмотря на эту гетерогенность, воспаление дыхательных путей и бронхоконстрикция играют главную роль в патофизиологии ХОБЛ и остаются важнейшими мишенями для фармакологического воздействия. Могут ли противовоспалительные препараты, которыми являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), и бронхолитики, к которым относятся длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), стать в такой ситуации универсальным решением?

## Обладают ли ИГКС противовоспалительным действием при ХОБЛ?

Глюкокортикостероиды представляют собой жирорастворимые молекулы, которые легко проникают сквозь клеточную мембрану в цитоплазму клетки, где связываются с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Активированные комплексы гормон-рецептор направляются в ядро. Соединяясь попарно, они образуют гомодимеры, связывающиеся со специфическими последовательностями ДНК – стероид-чувствительными элементами, расположенными в области промотора генов белков, которые подавляют активность провоспалительных факторов транскрипции. В итоге снижается экспрессия множества генов, ответственных за продукцию цитокинов, хемокинов, ферментов и рецепторных белков, вовлеченных в патогенез как бронхиальной астмы, так и ХОБЛ. Активированные ГР могут и непосредственно вступать во взаимодействие с факторами транскрипции, препятствуя индуцируемой ими продукции соответствующих белков. Кроме того, *in vitro* ИГКС способны подавлять продукцию интерлейкина-8, стимулируемую содружественным воздействием фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и *Haemophilus influenzae*, главного этиологического агента инфекционных обострений ХОБЛ. В эксперименте ИГКС повышают также синтез секреторного ингибитора лейкопротеаз – белка, образование которого нарушено у пациентов с ХОБЛ, склонных к развитию бактериальных обострений на фоне риновирусной инфекции.

В отличие от астмы ХОБЛ не так выражено отвечает на ИГКС-терапию, и эффективность применения такой схемы лечения является нерешенным вопросом. Исследования *in vitro* демонстрируют резистентность к ИГКС воспаления в условиях оксидативного стресса. Тем не менее результаты клинических исследований, в которых оценивались образцы индуцированной мокроты и биоптаты стенок бронхов, говорят об очевидном снижении воспалительной реакции. В частности, ИГКС уменьшают выраженность лимфоцитарного воспаления, преобладающего на поздних стадиях ХОБЛ. С другой стороны,

лимфоциты играют роль в адаптивном иммунитете, и влияние ИГКС на их активность может сказываться на защитных силах организма и повышать риск инфекций.

Молекулярные взаимодействия между ГР и  $\beta_2$ -адреноагонистами приводят к усилению фармакологического эффекта ИГКС и ДДБА. ДДБА повышают активность ИГКС, увеличивая транспорт активированных ГР в ядро клетки и последующее взаимодействие с ДНК, в том числе в легочных макрофагах пациентов с ХОБЛ и нейтрофилах, подвергнутых воздействию табачного дыма. С другой стороны, ИГКС повышают синтез и снижают деградацию  $\beta_2$ -адренорецепторов, тем самым увеличивая их плотность на клеточной мембране. Подобный синергизм может быть важен не столько для основного действия  $\beta_2$ -агонистов, т. к. существует большой их резерв на мембране гладкомышечных клеток бронхов, сколько для вспомогательного, не бронхолитического действия этих препаратов на уровне клеток воспаления, бронхиальных сосудов и нервов дыхательных путей.

## Польза против риска

Наиболее изученной в терапии ХОБЛ является комбинация салметерол/флутиказона пропионат. По результатам ряда крупных исследований, эта комбинация в сравнении с каждым из своих компонентов обеспечивала достоверное и клинически значимое ослабление симптомов, функции легких и совокупного показателя качества жизни. Помимо увеличения объема выдоха в первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), комбинация салметерол/флутиказона пропионат способствовала снижению легочной гиперинфляции, что проявлялось более выраженным в сравнении с применением одного бронхолитика увеличением емкости вдоха и времени переносимости физической нагрузки. Относительно комбинации будесонид/формотерол исследования также продемонстрировали увеличение утренней и вечерней пиковой скорости выдоха, качества жизни и выраженности симптомов в сравнении с действием отдельных компонентов.

Особое клиническое значение имеет эффективность комбинаций в профилактике обострений ХОБЛ. В трехгодичном исследовании TORCH комбинация приводила к снижению риска обострений на 25% в сравнении с действием плацебо и на 12% в сравнении с монотерапией салметеролом. В исследовании Kardos et al. частота обострений ХОБЛ была меньше на 35% при добавлении флутиказона пропионата к терапии салметеролом. Данные об эффективности в отношении частоты обострений получены и для комбинации будесонид/формотерол.

Следует отметить, что по данным дополнительного анализа исследования TORCH, комбинированная терапия достоверно снижала степень ежегодного падения ОФВ<sub>1</sub>, причем в большей степени, чем отдельные компоненты, препятствуя тем самым прогрессированию болезни. Различия в скорости падения показателя ОФВ<sub>1</sub> составил 16,3 мл/год для группы флутиказона пропионат/салметерол по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,001$ )

Новые, недавно разработанные комбинации ИГКС/ДДБА внесли существенный вклад в доказательство пользы этого класса препаратов. Комбинация вилантерол/флутиказона фуоат (ВИ/ФФ) под торговым названи-

ем Релвар Эллипта®), была зарегистрирована в Российской Федерации в мае 2014 года, выпускается в форме дозированного порошкового ингаляционного устройства Эллипта. Доза, рекомендованная для лечения пациентов с ХОБЛ, составляет 22/92 мкг один раз в сутки вилантерола и флутиказона фууроата соответственно. Так, в двух исследованиях флутиказона фууроата/вилантерола у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой ХОБЛ и частыми обострениями отмечалось снижение числа обострений в течение года на 30% по сравнению с монотерапией вилантерола. Важным преимуществом комбинации флутиказона фууроат/вилантерол является 24-часовая длительность его действия, что в сравнении с другими препаратами этой группы обеспечивает большую стабильность бронходилатации и лучшую приверженность пациентов к терапии.

Исследования беклометазона дипропионата/формотерола также показали значимое повышение конечного ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с действием формотерола в монотерапии. Эти функциональные изменения были не меньшими, чем при терапии будесонидом/формотеролом. В 48-недельном исследовании FORWARD терапия бекламетазона дипропионатом/формотеролом снижала частоту обострений в сравнении с формотеролом в группе пациентов с частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе.

Поиск предикторов эффективности ИГКС-содержащих схем терапии у пациентов с ХОБЛ привел к изучению признаков эозинофильного воспаления дыхательных путей. Получение образцов индуцированной мокроты не всегда выполнимо в клинических условиях, поэтому в качестве возможного маркера ответа пациентов с ХОБЛ на терапию комбинациями ИГКС/ДДБА было исследовано количество эозинофилов крови, имеющее корреляцию с содержанием эозинофилов в дыхательных путях.

Ретроспективный анализ двух исследований флутиказона фууроата/вилантерола позволил подтвердить, что у пациентов с более высоким уровнем эозинофилов крови (>2%) эффект комбинации препаратов в отношении обострений ХОБЛ был заметно более выраженным, чем у пациентов без эозинофилии. Тем не менее, требуются дополнительные исследования, подтверждающие значимость этого маркера, прежде чем будут сделаны какие-либо рекомендации.

### Риск против пользы

В целом, комбинации ИГКС/ДДБА обладают благоприятным профилем безопасности у пациентов с ХОБЛ. Однако, несмотря на то, что применение этих препаратов приводит к снижению частоты обострений, которые по большей части являются инфекционными, в ряде исследований был обнаружен повышенный риск пневмонии на фоне их применения. Подобный риск был выявлен в нескольких исследованиях комбинации салметерол/флутиказона пропионат (Calverley, 2007; Crim, 2009). Ретроспективный анализ результатов трехгодичного исследования TORCH показал, что он был выше у пациентов старшего возраста (в особенности старше 65 лет), с низким ОФВ<sub>1</sub> (в особенности <30% от должного значения), частыми обострениями, тяжелой одышкой (4 и 5 баллов по шкале mMRC) и низким индексом массы тела. В частности, пациенты с ОФВ<sub>1</sub> <30% имели на 72% более высокий риск пневмонии, чем те, чей ОФВ<sub>1</sub> составлял >50% от должного.

Повышение риска развития пневмонии было описано при лечении будесонидом/формотеролом (Sharafkhaneh, 2012) и флутиказона фууроатом/вилантерола (Dransfield, 2013). В обобщенном анализе двух исследований комбинации мометазона фууроат/формотерол\* частота пневмонии была низкой во всех группах терапии, но составила при максимальной дозировке 400/10 мкг 2% в сравне-

нии с 0,7% в группе плацебо (Tashkin, 2012). В исследовании FORWARD у пациентов с обострениями ХОБЛ в анамнезе частота пневмонии при лечении комбинацией беклометазон/формотерол также была несколько выше, чем при монотерапии формотеролом – 3,8 и 1,8% соответственно (Wedzicha, 2014). Таким образом, повышение риска пневмонии при ХОБЛ на фоне терапии ИГКС является класс-специфическим эффектом.

Финальной точкой в этом споре можно назвать заключение экспертов Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) Европейской медицинской ассоциации, которое было опубликовано на сайте Европейской медицинской ассоциации 29 апреля 2016 г.

PRAC предоставил данные аналитического обзора, посвященного риску развития пневмонии у больных ХОБЛ на фоне терапии ИГКС. Заключение экспертов PRAC подтверждает, что больные ХОБЛ, получающие лечение ИГКС, имеют повышенный риск пневмонии. Тем не менее, Комитет придерживается мнения, что преимущества ИГКС при лечении ХОБЛ по-прежнему перевешивают риск.

Увеличение риска пневмоний на фоне ИГКС-содержащих схем терапии не приводит к повышению летальности. Так, в исследовании TORCH количество смертей от пневмонии было сопоставимо в группах салметерола/флутиказона пропионата и плацебо (8 и 7 случаев соответственно).

Терапия ИГКС может рассматриваться как потенциальный фактор риска снижения минеральной плотности костной ткани и возникновения переломов у больных ХОБЛ. Однако в исследовании TORCH, включавшем значительную долю пациентов с остеопорозом, терапия салметеролом/флутиказона пропионатом в течение 3-х лет не приводила к значимым изменениям плотности костной ткани бедра и позвоночника. Частота травматических и нетравматических переломов была низкой и сравнимой с таковой при применении плацебо (6,3 и 5,1% соответственно).

### Отменить нельзя оставить

Исследователи неоднократно пытались оценить влияние отмены ИГКС на течение ХОБЛ. В исследовании COPE отмена флутиказона пропионата у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, получавших терапию бронхолитиками, привела к увеличению риска повторных обострений, а также к значимому снижению качества жизни. Похожие результаты были получены и в годичном исследовании COSMIC: при исключении ИГКС из комбинированного состава быстро начинали снижаться показатели функции легких, усиливалась одышка, увеличивалась частота легких обострений и количество ночных пробуждений. В исследовании WIST после отмены ИГКС, применяемых большими в повседневной практике, риск обострений также увеличивался, но это устранялось при возобновлении приема ранее принимаемых препаратов.

В исследовании GLUCOLD терапия ИГКС в течение 2,5 года уменьшала гистологические признаки воспаления дыхательных путей и увеличивала долю интактного эпителия, в то время как ее отмена приводила к усилению воспалительных изменений и клиническому ухудшению, что ассоциировалось с ускоренным снижением функции легких. Важно отметить, что у участников исследования GLUCOLD диагноз астмы тщательно исключался, а средняя обратимость ОФВ<sub>1</sub> после пробы с сальбутамолом составляла всего лишь 7%.

В исследовании WISDOM ступенчатая, в течение 3-х месяцев, отмена ИГКС с сохранением терапии салметеролом и тиотропием, не выявила большей частоты обострений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой ХОБЛ в





## РЕЛВАР ЭЛЛИПТА®

вилантерол/флутиказона фураат

**РАБОТАЕТ КРУГЛОСУТОЧНО**

- Новое поколение комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА
- Эффективно действует 24 часа
- Применяется 1 раз в сутки

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕЛВАР ЭЛЛИПТА®** №ПН 002451 от 06.05.2014 г. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующие вещества: вилантерол трифенатат + флутиказона фураат. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Порошок для ингаляций дозированных. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза действующих веществ соответственно. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Релвар Эллипта® применяется в качестве поддерживающей терапии бронхиальной астмы и в качестве поддерживающей терапии обструкции дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и/или эмфизему лёгких. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Препарат Релвар Эллипта® противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на молочный белок или повышенную чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям до 12 лет для лечения бронхиальной астмы. Препарат Релвар Эллипта® в дозе 22 мкг + 184 мкг/доза не показан для лечения ХОБЛ. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Пациентам, страдающим тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулезом лёгких, а также пациентам с хроническими или нежелательными инфекциями препарат Релвар Эллипта® следует назначать с осторожностью. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Применение препарата Релвар Эллипта® у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Релвар Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Препарат следует применять ежедневно в одно и то же время один раз в сутки. Для лечения бронхиальной астмы рекомендуемая доза препарата для взрослых и подростков 12 лет и старше составляет одна ингаляция 22 мкг вилантерола и 92 мкг флутиказона фураата один раз в сутки или одна ингаляция 22 мкг вилантерола и 184 мкг флутиказона фураата один раз в сутки. Безопасность и эффективность применения препарата Релвар Эллипта® для лечения бронхиальной астмы у детей младше 12 лет не установлена. Для лечения взрослых пациентов с ХОБЛ рекомендуемая доза препарата Релвар Эллипта® одна ингаляция 22 мкг вилантерола и 92 мкг флутиказона фураата один раз в сутки. Дозировка 22 мкг вилантерола и 184 мкг флутиказона фураата не показана для лечения пациентов с ХОБЛ. Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: головная боль, назофарингит. Часто: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки, орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония, боль в животе, артралгия, боль в спине, переломы, лихорадка. Нечасто: экстрасистолия. Исключая такие нежелательные явления, как пневмония и переломы, профили безопасности препарата у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой были схожи. По данным клинических исследований пневмония и переломы более часто наблюдались у пациентов, страдающих ХОБЛ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Передозировка препаратом Релвар Эллипта® может вызывать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата и характерные для передозировки бета2-агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами. Специфическое лечение передозировки отсутствует. Назначается симптоматическая терапия и, при необходимости, обеспечивается соответствующее наблюдение за больным. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Следует избегать одновременного приема неселективных и селективных бета-блокаторов, исключая случаи, когда их назначение строго необходимо. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента цитохрома СYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир) следует соблюдать осторожность, поскольку возможно повышение системного воздействия вилантерола и флутиказона фураата. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Препарат не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ. Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ не следует прекращать лечение препаратом Релвар Эллипта® без наблюдений врача. После приема препарата может развиваться парадоксальный бронхоспазм, сопровождающийся быстрым нарастанием свистящих хрипов. В этом случае показаны неотложное назначение ингаляционного бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар Эллипта®. На фоне лечения препаратом могут развиваться нежелательные явления, связанные с течением бронхиальной астмы или обострением заболевания. У пациентов с ХОБЛ, получающих препарат Релвар Эллипта®, наблюдалось повышение частоты развития пневмонии. У пациентов с бронхиальной астмой случаи развития пневмонии наблюдались нечасто. В ходе проведения клинических исследований у пациентов, страдающих ХОБЛ, была выявлена низкая частота возникновения переломов костей во всех лечебных группах, но при этом во всех группах, получающих комбинацию вилантерола и флутиказона фураата, она была несколько выше (2%, чем в группе, получавших монотерапию вилантеролом 22 мкг (< 1%). **ФОРМА ВЫПУСКА.** Порошок для ингаляций дозированных, 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза. По 30 доз в пластиковый ингалятор. **УСЛОВИЯ ВЫПИСКИ.** По рецепту.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта  
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ: ИГКС - ингаляционный глюкокортикостероид, ДДБА - длительно действующий бета 2-агонист. ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта®  
Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул.Крылатская, д. 17, стр. 3, либо по тел.: (495) 777-89-00, факсу: (495) 777-89-01, электронной почте: ru.safety@gsk.com.

RU/OTN/0040/14 22.10.2015

На правах рекламы



сравнении с группой, где терапия ИГКС продолжалась. Тем не менее, в первой группе было выявлено достоверное снижение конечного ОФВ<sub>1</sub>, которое проявилось уже на следующем визите после отмены ИГКС и имело тенденцию к дальнейшему ухудшению. В конце исследования была отмечена также достоверная разница по качеству жизни (количество баллов вопросника св. Георгия) между группами в пользу стероидсодержащей терапии.

В целом, эти исследования подтверждают важные преимущества ИГКС в терапии ХОБЛ у пациентов групп высокого риска: с низкими показателями функции легких и/или частыми обострениями в анамнезе. Отмена ИГКС у таких пациентов может сопровождаться ухудшением даже при продолжении терапии бронхолитиками.

### Что мы знаем на сегодняшний день?

Место комбинаций ИГКС/ДДБА в лечении ХОБЛ является объектом интенсивной дискуссии. Текущие рекомендации GOLD относят данные препараты к вариантам выбора в лечении пациентов групп С и D (с высоким риском обострений и/или среднетяжелым и тяжелым ограничением воздушного потока). Имеются доказательства того, что именно у этих пациентов отмена ИГКС приводит к прогрессирующему ухудшению функции дыхания и усилению одышки, а также может повысить риск обострений.

ИГКС и ДДБА воздействуют на разные звенья мультикомпонентного патогенеза ХОБЛ, потенцируя действие друг друга. Сегодня их использование должно рассматриваться в рамках эволюционирующей концепции терапии ХОБЛ, включающей недавно появившиеся комбинации ДДБА и длительнодействующих антихолинергических препаратов. Выбор препарата для каждого отдельного па-

циента должен включать всестороннюю оценку особенностей течения болезни. Пациенты с тяжелым ограничением воздушного потока, частыми обострениями, наличием астматического компонента и, возможно, эозинофилией периферической крови вероятнее всего выиграют от применения ИГКС в сочетании с одним или двумя бронхолитиками длительного действия.

\*В настоящее время комбинация мометазона фуорат/формотерол не зарегистрирована в России для лечения ХОБЛ.

**Реферат подготовлен по материалам статьи Pelia G. et al. Pharmacological basis and scientific rationale underlying the targeted use of inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonist combinations in chronic obstructive pulmonary disease treatment // Expert Opin. Pharmacother. 2015. Vol. 16(13). P. 2009–2021.**

Отчет EMA доступен по ссылке:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled\\_corticosteroids\\_for\\_chronic\\_obstructive\\_pulmonary\\_disease/human\\_referral\\_prac\\_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled_corticosteroids_for_chronic_obstructive_pulmonary_disease/human_referral_prac_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

Барabanова Екатерина Николаевна, к.м.н., менеджер по медицинским и научным коммуникациям  
e-mail: [ekaterina.n.barabanova@gsk.com](mailto:ekaterina.n.barabanova@gsk.com)  
тел: +7 495 777 89 00

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Все права защищены.

RU/CPD/0003/16a 8.07.2016

Реклама

# 9-й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР СОЧИ — СЕНТЯБРЬ

«Репродуктивный потенциал России:  
версии и контраверсии  
10-13 сентября 2016 года»

**Девятый вал**

«Сочинских контраверсий»

## В научной программе

Контраверсии и перспективы репродуктивной медицины в XXI веке • Аудит near miss в РФ. Первые итоги • Трёхуровневая система оказания медицинской помощи: опыт успеха, опыт неудач • Санаторно-курортная реабилитация в акушерстве и гинекологии. Ренессансу быть! • Первое общественное обсуждение протокола МАРС «Пренатальная диагностика» • Акушерка: роль «первого плана» в современном стационаре • Фетальная ДНК в материнском кровотоке: новый ориентир FIGO • Аномалии родовой деятельности: своевременная диагностика и тактика «золотой середины» • Мастер-класс «Извлечение плода в целом плодном пузыре. Развитие технологии» •

Проблема резистентности и рациональные подходы к фармакотерапии вагинальных инфекций • Контрацепция и репродуктивный потенциал страны. Какая контрацепция нужна России? • Anti-ageing, или профилактика старения, — новое качество жизни или привилегия современной женщины? Актуальное целеполагание в медицине XXI века • Онкофертильность как реалии XXI века • Рак шейки матки и беременность. Международные и российские клинические рекомендации • Гистерэктомия и хирургическая менопауза • Видеотрансляция из операционной «Вагинальная хирургия» и многое-многое другое...

## А также

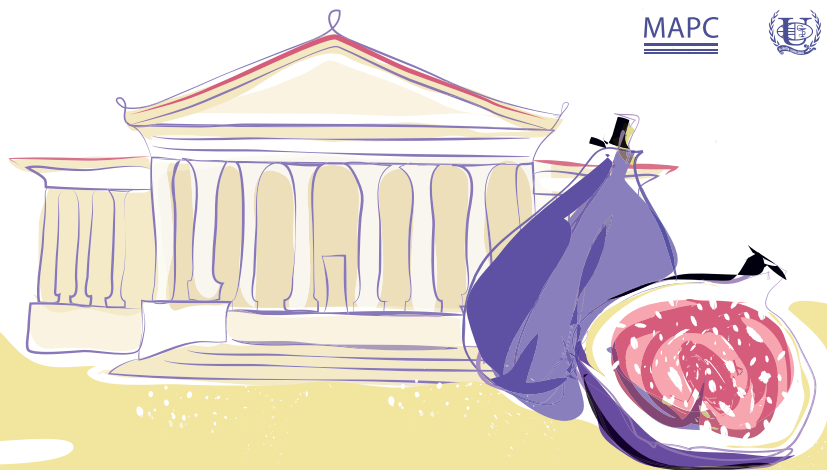
Школа «Замершая беременность: от проблем к решениям»; Школа «Преэклампсия: управлять управляемым»; Всероссийская конференция «Контраверсии неонатальной медицины»; III Всероссийский научно-практический семинар «Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве»; Школа «Преодоление акушерских кровотечений»; IV Научно-практический семинар «Бесплодный брак и ВРТ: от женской консультации до специалиста-репродуктолога»; VII Всероссийская общемедицинская выставка и научно-деловая программа для организаторов здравоохранения «Плавврач XXI века»



Тел./факс: +7 (499) 346 3902; e-mail: [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru)  
Сайт: [www.praesens.ru](http://www.praesens.ru); группа ВКонтакте: [vk.com/praesens](https://vk.com/praesens);  
группа в Фейсбуке: [facebook.com/Stpraesens](https://facebook.com/Stpraesens);  
профиль в Инстаграме: [instagram.com/statuspraesens](https://instagram.com/statuspraesens)

Только для медицинских работников

МАРС



Зимний театр

ЖЕМЧУЖИНА  
ГРАНД ОТЕЛЬ

Status Praesens



# Грипп. Клинические рекомендации по профилактике и лечению

К.м.н. Р.З. Габдуллина

ГБУ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗ Москвы

Для цитирования. Габдуллина Р.З. Грипп. Клинические рекомендации по профилактике и лечению // ПМЖ. 2016. № 12. С. 795–799.

Грипп, периодическая угроза населению на протяжении многих десятилетий, по-прежнему не теряет своей актуальности. Ежегодно многие страны отмечают превышение эпидемиологического порога заболеваемости гриппом и несут большие экономические потери. Несмотря на ежегодные вакцинации от гриппа, сохраняется высокий уровень заболеваемости, более того, регистрируется смертность, особенно среди уязвимых групп населения.

Человечество с давних времен встречалось с респираторными заболеваниями. Так, Гиппократ (род. около 460 г. до н. э., ум. между 377 и 356 гг. до н. э.) в 412 г. до н. э. описал заболевание с характерной чрезвычайной заразностью, которое по клинической картине напоминает грипп: эпидемии возникали легко, быстро и были масштабными. С тех пор в различных источниках на протяжении веков регистрировались эпидемии и пандемии гриппа. В XX в. человечество пережило три пандемии гриппа. Хорошо известная «испанка» началась в 1918 г., продолжалась 2 года и унесла жизни десятков миллионов человек во всем мире. Ее возбудителем явился вирус гриппа типа А(H1N1). Пандемия 1957–1958 гг. началась в Китае, и в течение 6–7 мес. охватила весь земной шар. Инфекционные показатели были аналогичными пандемии 1918 г.: инфицировано 40–50% и заболело 25% населения, смерть наступала в основном от пневмонии, при этом заболеваемость первичной вирусной пневмонией оказалась выше, чем обычно. Летальный исход регистрировался чаще всего среди очень молодых людей и лиц старшего возраста, тем не менее общее число случаев смерти составило 1 млн. Возбудителем пандемии стал вирус гриппа типа А(H2N2). Пандемия гриппа 1968 г. началась в Гонконге и была самой слабой из пандемий XX столетия, ее возбудитель – вирус типа А(H2N2) [1–4].

В начале XXI в. ученые предупреждали о том, что мир стоит на пороге новой эпидемии гриппа. В 2003 г. появилась информация о новом, опасном для жизни заболевании, названном вскоре атипичной пневмонией. В 2004 г. на территории Азии были зарегистрированы случаи заболевания людей гриппом, возбудителем которого был вирус H5N1, затем в 2005 г. наблюдались спорадические заболевания, вызванные птичьим гриппом. Впервые информация о новом штамме вируса гриппа с высокой летальностью поступила из Мексики в марте 2009 г., в мае заболеваемость регистрировалась уже в Японии и Австралии, а в июне ВОЗ объявила о пандемии, вернее о 6-м уровне опасности пандемии, вызванной новым штаммом вируса гриппа, получившим название «свиной» «А/California/04/2009» (H1N1), в англоязычных источниках принято сокращенное название S-OIV (*Swine-Origin Influenza A (H1N1) Viruses*). Осенью 2009 г. в нашей стране резко обострилась эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа А(H1N1). Практиче-

ски на всей территории страны были зарегистрированы заболевание и случаи смерти от этой инфекции. В августе 2010 г. ВОЗ официально объявила о завершении пандемии [5–12].

Свойства и строение вируса гриппа определяют его изменчивость, всеобщую восприимчивость среди населения, высокую контагиозность и вследствие этого быстрое распространение по планете.

На сегодняшний день вирус гриппа, обладающий уникальной антигенной изменчивостью, – один из самых хорошо изученных вирусологами и врачами.

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*, которое включает роды *Influenza A, B, C*. Впервые предположение о вирусной природе гриппа было выдвинуто американцем Ричардом Шоупом в 1931 г. А в 1933 г. в Лондоне был впервые выявлен именно человеческий вирус гриппа, получивший название «вирус гриппа типа А». Вирус типа В был открыт в 1940 г. Томасом Френсисом, в вирус типа С – в 1947 г. Ричардом Тейлором [3, 13].

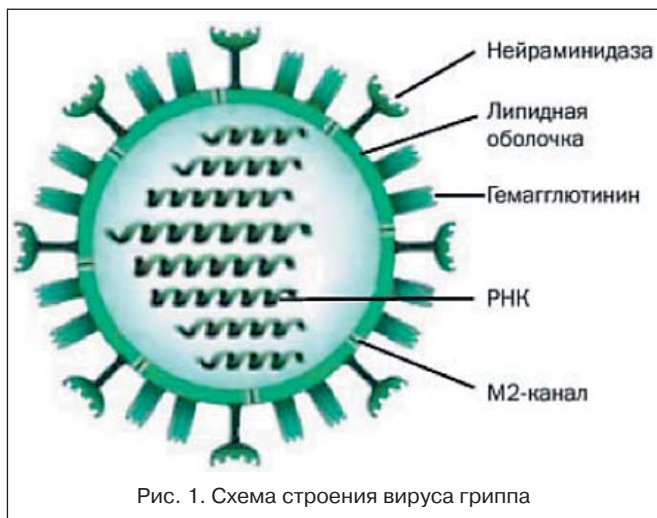
Вирусы гриппа А и В – оболочечные вирусы с сегментированным геномом, состоящим из 8 одноцепочечных отрицательных сегментов РНК, длиной от 890 до 2341 нуклеотидов каждый. Они имеют сферическую или нитевидную структуру, от 80 до 120 нм в диаметре. На основе антигенных поверхностных гликопротеинов, гемагглютинаина (НА) и нейраминидазы (НА) вирусы гриппа А делятся на 16 Н (H1N...H16) и 9 N (N1...N9) подтипов. НА является основным антигеном, нейтрализующим антитела и участвующим в связывании вируса с рецепторами клетки-хозяина. НА обуславливает выпуск потомства вирионов из клетки. Эпидемическое значение для людей имеют вирусы, содержащие три подтипа НА (H1, H2, H3) и два подтипа NA (N1, N2). Вирусы гриппа А и В содержат НА и НА в качестве основных структурных и антигенных компонентов вирусной частицы, обладающих гемагглютинирующей и нейраминидазной активностями. У вируса гриппа С нет нейраминидазы, он обладает вместо этого гемагглютинин-эстеразным (проникающим) белком [2, 5, 14].

Такое строение и приводит к антигенному шифту вируса гриппа, когда происходит полная замена одного подтипа гемагглютинаина, реже – нейраминидазы, на другой, вызывая пандемии гриппа. Менее значительные изменения антигенной структуры гемагглютинаина и, реже, нейраминидазы называют антигенным дрейфом. И дрейф, и шифт могут затрагивать только гемагглютинин или гемагглютинин и нейраминидазу одновременно [5, 6]. Общее представление о строении вируса гриппа дает рисунок 1.

**Клиническая картина.** Воздушно-капельный путь передачи, тропность вируса к эпителию верхних дыхательных путей, короткий инкубационный период, острое начало позволяют больному с точностью до часов указать начало заболевания. Недаром слово «грипп» в пе-



реводе с французского *grippe* и немецкого *grippen* означает «схватить», «резко сжать». Заболевание характеризуется острым началом, резким подъемом температуры



до фебрильных цифр, симптомами интоксикации с первых часов заболевания (выраженная слабость, головокружение, головная боль, тошнота и рвота) и поражением верхних дыхательных путей (ринит или заложенность носа, трахеит, проявляющийся сухим мучительным кашлем), артериальной гипотонией [15–17].

Бурное начало с быстрым и выраженным развитием симптоматики безошибочно позволяет клинически диагностировать грипп, однако нередко словом «грипп» в обиходе также называют любое острое респираторное заболевание (ОРВИ), т. к. кроме гриппа еще 200 видов других респираторных вирусов (парагрипп, аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы и др.) вызывают гриппоподобные заболевания у человека. Для диагностики заболевания используют выделение вируса из носоглоточных смывов (мазков) на культуре клеток, прямая и непрямая иммунофлуоресценция на мазках эпителия слизистой оболочки носа, серологический тест на наличие антигриппозных антител в крови в парных сыворотках – все эти методы используют в инфекционных стационарах [18, 19]. В таблице 1 приведена дифференциальная диагностика гриппа и других

Таблица 1. Дифференциальная диагностика гриппа и других ОРВИ

Периоды болезни и симптомы	Грипп	Парагрипп	Аденовирусное заболевание	РС-вирусное заболевание
Инкубационный период	От нескольких часов до 1 сут	2–7 дней, чаще 3–4 дня	2–12 дней	3–7 дней
Начало заболевания	Острое, с быстрым развитием симптоматики	Постепенное, максимальная температура чаще наблюдается на 3-й день	Острое или постепенное появление симптомов	Постепенное
Температура	39° С и выше, но может быть и субфебрильной в течение 3–5 дней	37–38° С, может длительно сохраняться	38–39° С, реже 40° С ко 2–3-му дню, длительная	Субфебрильная, иногда нормальная
Выраженность интоксикации	Сильная	Слабая или умеренная	Умеренная	Умеренная или слабая
Ринит	Серозные, слизистые или сукровичные выделения до 50% случаев, носовые кровотечения	Затруднение носового дыхания, заложенность носа	Обильное слизисто-серозное отделяемое; резко затруднено носовое дыхание	Заложенность носа, не обильное серозное отделяемое
Кашель	Сухой, мучительный, надсадный, с болями за грудиной до 7–10-го дня болезни; на 3-и сутки влажный	Сухой, «лающий», может сохраняться длительное время (иногда до 12–21-го дня болезни)	Влажный	Сухой, приступообразный продолжительный до 3-х недель, может сопровождаться болями за грудиной
Ведущий синдром респираторных поражений	Трахеит, сегментарный отек легких	Ларингит	Ринофарингит, конъюнктивит и/или тонзиллит, с 1-го дня серозные выделения из носа	Бронхит, бронхолит; возможен бронхообструктивный синдром
Осложнения	При тяжелом течении развитие вирусной пневмонии, отека легких. При присоединении бактериальной флоры: отит, синусит, гнойный ларинготрахеобронхит, очаговая или сегментарная пневмония; менингит, энцефалит, полирадикулоневрит	Пневмония, ангина, синуситы, отит (присоединение бактериальной флоры); отечно-инфильтративный ларингит	При присоединении бактериальной флоры: средний отит, синуситы, очаговые полисегментарные пневмонии	Отит, синусит, пневмония

респираторных заболеваний, которые приводят к высокому уровню заболеваемости в зимний период.

**Грипп** – заболевание с довольно длительным астеническим синдромом, ухудшающим качество жизни уже после клинического выздоровления, характеризующееся слабостью, вялостью, быстрой утомляемостью. Для предотвращения заражения гриппом в период подъема заболеваемости существует специфическая и неспецифическая профилактика.

Для специфической профилактики гриппа на российском рынке зарегистрированы вакцины как зарубежного, так и российского производства. Вакцинацию необходимо проводить осенью до повышения заболеваемости ОРВИ: в сентябре – октябре. Лицам, впервые вакцинируемым, необходимо сделать прививку двукратно с интервалом 4 нед. для создания так называемого бустера (повышенного иммунного ответа, достигаемого при помощи дополнительно введенной дозы вакцины). Специфический иммунный ответ вырабатывается в течение 4-х недель и сохраняет свои защитные свойства 12 мес., в связи с этим необходимо прививаться ежегодно [20–24].

Ежегодная вакцинация широко проводится в детских дошкольных и школьных учреждениях, в трудовых коллективах, интернатах, что существенно снижает число заболевших среди вакцинированных и их окружения. Многочисленные работы подтверждают эффективность вакцинации у лиц пожилого возраста [20, 21, 25].

Современные вакцины низкорекотгенны, переносятся хорошо, однако перед вакцинацией необходимо провести врачебный осмотр, т. к. возможно выявление противопоказаний:

- аллергические проявления при ранее проводимых антигриппозных прививках. Анализ осуществляется на основании наличия либо отсутствия осложнений после применения вакцин в течение последних 6 лет;
- аллергия на куриный белок и отдельные составляющие препарата;
- высокая температура;
- бронхиальная астма (приступный период) и хронические болезни легких и верхних дыхательных путей;
- болезни нервной системы;
- болезни крови и эндокринной системы;
- сердечная недостаточность;
- возраст младше 6 мес.

Вакцинация уменьшает число смертельных исходов, развитие и тяжесть осложнений, поэтому вакцинация рекомендована как надежное средство профилактики.

Для тех, кто предпочитает не прививаться, с целью профилактики гриппа рекомендуется применять средства индивидуальной защиты (медицинские маски), соблюдать правила личной гигиены (мыть руки, как можно меньше прикасаться к лицу), сократить контакты с заболевшими, применять специфические или неспецифические противовирусные препараты.

Действие противогриппозных вакцин и противовирусных препаратов основано на особенностях строения и репликации вирусных частиц. К лекарственным средствам специфической этиотропной противовирусной профилактики и терапии относятся: осельтамивир – ингибитор нейраминидазы, ремантадин – ингибитор М-белка, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты – ингибитор NP-белка, умифеновир – ингибитор слияния липидной оболочки вируса [26–31].

При неспецифической профилактике и лечении гриппа широко используют интерфероны: человеческий лейкоцитарный интерферон, рекомбинантные ин-

# АМИЗОН®

Всегда на страже Вашего здоровья



ПРОТИВОВИРУСНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ



ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ



ЖАРОПНИЖАЮЩЕЕ  
ДЕЙСТВИЕ

Современный противовирусный препарат  
с комплексным действием

НЕ ИМЕЕТ АНАЛОГОВ



Представительство ПАО «Фармак» в России:  
121357, Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 154, этаж 5, офис 44.  
Телефон: +7 (495) 269-08-14.  
Адрес в Интернете: [www.farmak.com.ru](http://www.farmak.com.ru)

**Фармак**  
Мы для Вас  
и Вашего здоровья

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ  
СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАТИТЕСЬ  
К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

терфероны (в виде капель в нос, мазей, гелей, свечей, лиофилизата для приготовления раствора для интраназального введения) и индукторы интерферона, применяемые для профилактики, например, энисамиума йодид (Амизон), тилорон, умифеновир.

Энисамиума йодид (Амизон) – взрослым для профилактики назначается ежедневно по 1 таблетке на протяжении 3–5 дней, затем по 1 таблетке через день в течение 2 нед., затем 2 раза в неделю по 0,25 мг до окончания эпидемии [30].

Тилорон – 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед. (суммарно 6 таблеток).

Умифеновир – взрослым 200 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней.

Профилактику необходимо проводить непривитым сразу после контакта с больным, лицам, находящимся в очаге эпидемии, при сезонном подъеме заболеваемости.

В профилактических целях препараты назначаются на достаточно длительный срок, что может привести к развитию аллергических реакций и нежелательных явлений.

### Лечение гриппа

При **легком течении** гриппа достаточно назначить симптоматическое лечение:

- противовоспалительные и жаропонижающие средства при температуре тела 38° С и выше (если нет показаний для назначения антипиретиков при более низкой температуре – фебрильные судороги в анамнезе, эпилепсия и др.);

- комбинированные противокашлевые и отхаркивающие средства: муколитические (ацетилцистеин, карбоцистеин) при густой и вязкой мокроте, а также муколитики с отхаркивающим эффектом: бромгексин, амброксол;

- отхаркивающие средства (ликорин, алтея лекарственного экстракт, термописа экстракт и пр.) кашляющим больным с плохо отходящей мокротой.

Местная терапия:

- при рините интраназально 0,9% раствор хлорида натрия, сосудосуживающие капли (оксиметазолин, ксилометазолин); смесь лизатов бактерий в виде интраназальных спреев в первые 3–4 сут от начала заболевания; при затяжном рините с выраженной заложенностью носа дополнительно топические антигистаминные препараты;

- при фарингите, тонзиллите 2% раствор серебра протеината или колларгола; у детей старшего возраста – антисептики в сочетании с витаминотерапией: хлоргексидин+тетракаин+аскорбиновая кислота и т. п.;

- при ларингите, трахеите, ларинготрахеите для улучшения дренажа паровые ингаляции (с настоем ромашки, календулы, мяты, шалфея, зверобоя, 1–2% раствором натрия бикарбоната).

Лечение при необходимости дополняют:

- витамины: аскорбиновая кислота, витамины группы В, поливитамины;

- антигистаминные препараты показаны людям с аллергическими болезнями в стадии обострения (атопический дерматит, респираторные аллергозы и т. д.); клемастин, хлоропирамин, лоратадин, фексофенадин и пр.;

- обильное теплое питье и постельный режим.

При **среднетяжелом течении** наряду с симптоматической терапией рекомендуется назначение этиотропной противовирусной терапии:

Осельтамивир (при подозрении на грипп) – 2 раза в сутки по 75 мг в течение 5 дней.

Занамивир – 2 ингаляции по 5 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты – по 90 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней.

Умифеновир – 200 мг 3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

Также может применяться неспецифическая противовирусная терапия:

Энисамиума йодид (Амизон) – по 0,5 г 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза – 1 г, суточная – 2 г. Рекомендованный курс лечения – от 5 до 7 дней.

Умифеновир – 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 5 сут.

Тилорон – 1 таблетка 60 мг принимается в 1, 2, 4 и 6-й день (всего 4 таблетки).

Некоторые препараты с интерферониндуцирующими свойствами обладают также противовоспалительным действием. Одним из таких препаратов является новый на российском рынке препарат энисамиума йодид (Амизон), который обладает одновременно противовирусным, интерферониндуцирующим и противовоспалительным действием. По результатам изучения противовирусной активности энисамиума йодида (Амизона) в отношении вирусов гриппа, доложенным на Третьем противовирусном конгрессе в Амстердаме 12–14 октября 2014 г., ведущими учеными США было отмечено дозозависимое снижение репликации всех исследуемых вирусов гриппа, в т. ч. сезонного вируса гриппа А(Н1N1), среди которых были мутированные штаммы, с озельтамивиррезистентностью. Несмотря на то что точный молекулярный механизм действия энисамиума йодида (Амизона) до сих пор не выяснен, доказано, что при его приеме стимулируется выработка интерферонов ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$ , обеспечивающая широкий спектр противовирусной активности. В России препарат изучался сотрудниками НИИ гриппа СЗО РАМН (Санкт-Петербург), которые провели проспективное, рандомизированное параллельное простое слепое контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата энисамиум йодид (Амизон). Дизайн исследования включал две группы больных ОРВИ, в том числе пациентов с гриппом. 1-я группа (60 человек) получала энисамиум йодид (Амизон) в дозировке 0,5 г 3 раза в день, 2-я группа (40 человек) принимала плацебо. Срок исследования составлял 14 дней, на протяжении которых пациенты совершили 4 визита к врачу-исследователю. По результатам статистически достоверно выявлено сокращение длительности основных симптомов ОРВИ, уменьшение интоксикации, лихорадки и катаральных симптомов у пациентов с гриппом в группе, принимавшей энисамиум йодид (Амизон), по сравнению с контрольной. Как следствие, назначение энисамиума йодида (Амизона) приводит к сокращению продолжительности приема дополнительных симптоматических средств. На фоне приема Амизона отмечено сокращение продолжительности выделения вирусных антигенов из носовых смывов, а длительное персистирование вируса гриппа А в организме человека и возможность выделения антигенов вируса гриппа А из носовых секретов больного может продолжаться до 14–17 дней, что повышает эпидемиологическую опасность для окружающих людей. На 7-е сутки приема энисамиума йодида (Амизона) количество пациентов с выделением вирусных антигенов из носовых смывов составило всего 1,7% (из 100% пациентов, обратившихся исходно с наличием выделения вирусных антигенов из носовых смывов) по сравнению с 20%, которые получали плацебо ( $p < 0,05$ – $0,001$ ). За по-



следние 10 лет применения Амизона расширился спектр его фармакологической активности и фармакологических эффектов. Доказаны его безопасность, отсутствие гастроинтоксичности и хорошая переносимость [32].

В процессе лечения необходим регулярный мониторинг основных клинико-лабораторных параметров, т. к. у пациентов, у которых в начальном периоде инфекции проявляются симптомы неосложненного гриппа, заболевание может внезапно и очень быстро прогрессировать, переходя в более тяжелую форму. Известны случаи молниеносного (в течение 1–8 часов) развития острой дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с отсутствием предикторов тяжелого течения гриппа [33].

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека подчеркивает необходимость своевременного оказания медицинской помощи и проведения противовирусной терапии в ранние сроки заболевания, а также немедленной госпитализации **пациентов из групп риска**:

- младенцы и дети младшего возраста, особенно дети младше 2-х лет;
- беременные женщины;
- лица любого возраста с хронической болезнью легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких);
- лица любого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, с застойной сердечной недостаточностью);
- лица с нарушениями обмена веществ (например, с сахарным диабетом);
- лица с хроническими заболеваниями почек, хроническими заболеваниями печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или иммунодефицитами, либо по причине первичных иммунодефицитов, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными состояниями, такими как прием лекарств, подавляющих иммунитет, или наличие злокачественных образований;
- дети, получающие лечение ацетилсалициловой кислотой по поводу хронических заболеваний;
- лица в возрасте 65 лет и старше;
- лица с морбидным ожирением.

### Литература

1. Жданов В.М., Соколов В.Д., Эпштейн Ф.Г. Учение о гриппе. М.: Медгиз, 1958.
2. Жданов В.М. Эволюция вирусов. М.: Медицина, 1990. С. 153–166.
3. David Grove. Tapeworms, Lice, and Prions: A Compendium of Unpleasant Infections. Oxford university press. 2014. 509 p.
4. Каверин Н.В., Смирнов Ю.А. Межвидовая трансмиссия вирусов гриппа А и проблема пандемий // Вопросы вирусологии. 2003. Т. 3. С. 4–10.
5. Жданов В.М., Петров Н.А., Самохвалов Е.И. и др. Структурные перестройки в гемагглютинине вируса гриппа при пересечении межвидового барьера: докл. Акад. наук СССР. 1986. Т. 288(4). С. 1002–1005.
6. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического гриппа А(Н1N1) в России // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 3. С. 4–9.
7. Иванова В.Т., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н. и др. Эволюция вирусов гриппа В в конце 20-го века // Вопросы вирусологии. 2001. Т. 6. С. 7–11.
8. WHO Influenza <http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en/index.html>

9. Данные Росстата: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b11\\_13/issWWW.exe/Stg/d2/08-18.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_13/issWWW.exe/Stg/d2/08-18.htm)  
[http://www.gks.ru/bgd/regl/b12\\_01/issWWW.exe/Stg/d01/3-3.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b12_01/issWWW.exe/Stg/d01/3-3.htm)
10. Morbidity and Mortality Weekly Report. Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus – United States and Other Countries. 2009. Vol. 58. P. 16.
11. Исаева Е.И., Иноземцева А.К., Алинова Т.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Гатич Р.З., Машкова С.А. Этиологическая характеристика эпидемической ситуации 2002–2003 гг. // Тезисы докладов IV Российского съезда инфекционистов, Москва, 29–31 октября 2003 г. С. 157.
12. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / под ред. проф. В.П. Малого, проф. М.А. Андрейчина. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2013. 319 с.
13. Lamb R.A. & Krug R.M. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In Fields Virology, 4th edn (Knipe, D. M. & Howley, P. M. Eds). 2001. P. 1487–1531.
14. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А(Н1N1)swl в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 4. С. 4–9.
15. Селькова Е.П. Оптимизация системы профилактических и лечебных мероприятий при гриппе и ОРВИ в условиях мегаполиса (по материалам г. Москвы): дис. ... д.м.н. М., 2002.
16. Колобухина Л.В. Клиника и лечение гриппа // PMJ. 2001. № 9. С. 16–17.
17. Osidak L.V., Eropekin M.Yu., Erofeeva M.K. et al. Influenza A H1N1 2009 in Russia // Terra Medica Nova. 2009. № 4–5 P. 6–9
18. Гатич Р.З., Колобухина Л.В., Исаева Е.И., Бурцева Е.И., Орлова Т.Г., Воронина Ф.В., Малиновская В.В. Эффективность ВИФЕРОНА® при гриппе у взрослых больных // PMJ. 2004. Т. 12. № 14. С. 898–900.
19. Колобухина Л.В., Гатич Р.З., Меркулова Л.Н., Исаева Е.И., Кистенева Л.Б., Деленян Н.В., Кудряшова О.В. Комплексное лечение ОРВИ осложненных ангиной // Лечащий врач. 2003. № 1. С. 24–26.
20. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Власова Л.Н. и др. Сравнительное изучение реактогенности и иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин у лиц пожилого возраста // Журн. микробиол. 2000. Т. 5. С. 40–45.
21. Слепушкин А.Н., Руденко Л.Г., Кендал А.П. и др. Сравнительное изучение живой и инактивированной гриппозных вакцин в г. Новгороде: организация, наблюдения и результаты изучения реактогенности и иммуногенности // Вопросы вирусологии. 1994. Т. 3. С. 128–130.
22. Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
23. Костинов М.П., Тарасова А.А. Клиническая безопасность и иммунологическая эффективность отечественной вирусосамальной противогриппозной вакцины УЛЬТРИКС // Врач. 2014. № 8. С. 58–61.
24. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Беляев А.Н. и др. Гриппол – эффективный препарат для иммунизации лиц пожилого возраста против гриппа // Иммунология. 2000. Т. 2. С. 39–42.
25. Фельдблюм И.В., Полушкина А.В., Воробьева Н.Н. Иммунизация взрослых 16–60 лет отечественной противогриппозной вирусосамальной вакциной УЛЬТРИКС // Врач. 2014. № 9. С. 54–56.
26. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract Osetamivir (TamiFlu) and its potential for use in an influenza pandemic i19. 2003.
27. Беляев А.Л., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н. и др. Арбидол – новое средство для профилактики гриппа и ОРЗ у детей // Вестник РАМН. 1996. С. 31–37.
28. Бурцева Е.И. Арбидол – специфический препарат для профилактики и лечения гриппа во время эпидемий и пандемий // Вопросы практической педиатрии. 2008. Т. 3. С. 33–37.
29. Обросова-Серова Н.П., Бурцева Е.И., Невский И.М. и др. Изучение защитного действия арбидола во время подъема респираторных заболеваний в 1990 г. // Вопросы вирусологии. 1991. Т. 5. С. 380–382.
30. Мельникова Т.И., Деева Э.Г., Охалкина Е.А. и др. Клиническая эффективность препарата на основе изоникотиновой кислоты в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний // Инфекционные болезни. 2012. № 4. С. 70–75.
31. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. (2000). Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial // J of the American Medical Association. 2000. Vol. 283. P. 1016–1024. i18.
32. Исаков В.А., Охалкина Е.А., Евграфов В.Д. Эффективность Амизона в терапии и профилактике гриппа и ОРВИ. Медицинский форум (Клинические исследования / Терапия). 2015. № 1. С. 3–10.
33. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. МЗ РФ. 2016 г. 29 с.

# Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние

д.м.н. С.В. Царев

ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Для цитирования. Царев С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние // РМЖ. 2016. № 12. С. 800–803.

Последние несколько десятилетий отмечается повсеместный рост вирусных инфекций, их более тяжелое клиническое течение, с резистентностью и торпидностью к проводимой терапии. Общеизвестным является и неуклонный рост аллергопатологии. Соответственно в клинической практике мы часто можем видеть сочетание инфекции и аллергии у одного пациента. Однако это не простое сложение двух патологий, а более сложный процесс взаимодействия и взаимовлияния. Во-первых, сами инфекционные агенты могут выступать в качестве причинно-значимого аллергена. Во-вторых, инфекция может формировать аллергическое заболевание у предрасположенного к этому человека. Примером может служить формирование бронхиальной астмы после перенесенной в раннем детском возрасте респираторной вирусной инфекции. В-третьих, инфекция выступает в качестве триггера обострения аллергического заболевания и вызывает прогрессирование болезни. Показательный пример – вирусная инфекция у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой (БА). Отмечена корреляция между сезонным подъемом заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и частотой госпитализаций в связи с обострением БА. Наиболее ярко это проявляется у детей. Кроме того, выявлена связь между летальными обострениями астмы и респираторной вирусной инфекцией.

Возможно и обратное действие – влияние аллергии на инфекционный процесс. Во-первых, на фоне аллергии создаются условия для присоединения вторичной инфекции или возникновения инфекционного заболевания. Аллергическое воспаление, особенно длительно сохраняющееся, в т. ч. вялотекущее, порождает склонность к инфицированию и персистенции инфекционного агента. Например, поллиноз, при отсутствии терапии или неадекватном лечении аллергического ринита/риносинусита, в итоге может привести к гнойному гаймориту. Во-вторых, аллергия влияет на клиническую картину инфекционного заболевания и может видоизменять его течение.

## Инфекционная аллергия

Аллергию могут вызывать самые различные инфекционные агенты: вирусы, бактерии, микромицеты (плесневые и дрожжевые грибы). В некоторых случаях инфекция может быть единственным фактором сенсибилизации, являясь причинно-значимым аллергеном и источником аллергического заболевания. В других случаях, при полисенсибилизации, инфекционные аллергены могут быть одним из многих этиологических факторов. Так, например, при сезонном аллергическом рините сенсибилизация к пыльцевым аллергенам может сочетаться с аллергией к плесневым грибам (*Alternaria*, *Cladosporium*), споры которых появляются в воздухе ранней весной.

У больных атопическим дерматитом патогенная и условно-патогенная флора – одно из постоянно присутствующих звеньев патогенеза. Основное значение имеют *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*, *P. orbiculare*), *Trichophyton*, *Candida*. Такая инфекция не только и не столько вызывает «вторичное инфицирование», сколько сама выступает важным фактором поддержания аллергического воспаления кожи как сенсибилизатор и суперантиген. Атопический ответ на стафилококки обусловлен продукцией иммуноглобулинов класса E (IgE) как к белковым компонентам их структуры, так и к продуцируемым токсинам.

ОРВИ имеет особое значение в изменении барьерной проницаемости дыхательных путей и, тем самым, в облегчении представления аллергена дендритным клеткам. В этой связи роль вирусной инфекции при формировании респираторной сенсибилизации может быть одной из основных. Отмечено совпадение перенесенной в раннем детском возрасте респираторной инфекции и дебюта развития сенсибилизации к аэроаллергенам. Аллергия в таких случаях обычно развивается через 1–2 мес. после перенесенной респираторной вирусной инфекции. У пациентов с уже имеющейся аллергией сочетание вирусной инфекции и контакта с причинно-значимым аллергеном приводит к повышению уровня сенсибилизации к этому аллергену. Но респираторная вирусная инфекция может сама выступать в качестве аллергена у больных БА и другими аллергическими заболеваниями. У больных атопией при ОРВИ обнаруживаются вирус-специфические IgE, повышение уровня общего IgE (он возрастает у атопиков и остается нормальным у других пациентов), усиление как немедленной, так и поздней фазы аллергической реакции. Причем уровень специфических IgE коррелирует с вероятностью повторения эпизодов свистящих хрипов. Вирусная инфекция у больных аллергическими заболеваниями вызывает эозинофильное воспаление слизистой оболочки бронхов, сохраняющееся после клинического выздоровления. Способность активировать эозинофилы, а также увеличивать уровень лейкотриена C<sub>4</sub> в назальном секрете больных астмой обнаружена у риновируса и у респираторно-синцитиальной инфекции.

## Инфекция как фактор формирования аллергического заболевания

К числу наиболее распространенных и социально значимых вирусных инфекций относят грипп, ОРВИ, герпес-вирусную инфекцию и др. Формирование БА в детском возрасте является многофакторным процессом, включающим генетическую предрасположенность и воздействие факторов окружающей среды в критические моменты периода развития ребенка. Перенесенная респираторная вирусная инфекция (респираторно-синцитиальная инфекция, риновирусы и особенно их сочетание), сопровождающаяся свистящим дыханием,

у детей первых 3-х лет жизни, повышает риск развития детской БА в последующие годы. Было отмечено, что у детей, рожденных от родителей с аллергией, за 1–2 мес. до дебюта аллергического заболевания выявлялась инфекция верхних дыхательных путей. В тех случаях, когда бронхиальная астма дебютирует после респираторной вирусной инфекции, можно выделить следующие дополнительные предрасполагающие факторы: курение матери, наличие у матери БА, повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови. Наиболее высок риск развития детской БА при сочетании атопии с синдромом свистящего дыхания в результате ОРВИ. Частые и тяжелые респираторные инфекции в детстве увеличивают риск развития БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) во взрослом возрасте [1–3].

Сочетание курения и перенесенной в детстве респираторно-синцитиальной инфекции еще больше повышает риск развития БА. Исследование 1246 случайно выбранных в момент рождения детей, с последующим анализом их здоровья в 22, 26, 29, 34 года жизни показало, что курение значительно увеличивает ( $p=0,003$ ) вероятность развития БА у людей с вирусологически подтвержденной респираторно-синцитиальной инфекцией, перенесенной в течение первых 3-х лет жизни [4]. В то же время данные о способности вируса Эпштейн – Барр запускать синтез IgE и формировать БА противоречивы.

Различные авторы указывают, что нарушение барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей и кишечника вследствие вирусного инфицирования создает условия для развития сенсибилизации [5, 6].

По мнению известного патофизиолога профессора В.И. Пыцкого, «роль вирусной и особенно респираторно-синцитиальной инфекции в раннем детском возрасте, по-видимому, сводится к «отбору» и подготовке к развитию бронхиальной астмы у тех детей, у которых существует генетически детерминированная гиперреактивность бронхов... Если не найдется подходящего причинно-значимого фактора или способствующих условий для реализации его действия, то имеющаяся гиперреактивность будет существовать без перехода в бронхиальную астму» [7].

### **Инфекция как триггер обострения и патогенетический фактор аллергического заболевания**

Пациенты с аллергическими заболеваниями чаще болеют респираторными вирусными инфекциями. В условиях инфекции аллергические заболевания имеют клинические и иммунологические особенности, в целом протекая тяжелее. В некоторых случаях вторичная инфекция может определять исход аллергии. Так, при возникновении синдрома Лайелла большую роль в прогнозе и возможном летальном исходе этого тяжелого состояния играет вторичная инфекция. Соответственно, противомикробная терапия улучшает течение и прогноз аллергического заболевания, уменьшая тяжесть течения, частоту и тяжесть обострений.

Особое значение при аллергопатологии имеют респираторные вирусы. ОРВИ – наиболее частая причина обострения любой формы бронхиальной астмы. В 9 случаях из 10 респираторная вирусная инфекция провоцирует обострение астмы. Наиболее значимыми являются риновирус и респираторно-синцитиальный вирус.

В механизме ОРВИ имеется стадийность процесса:

- репродукция вируса в клетках дыхательных путей;
- вирусемия, приводящая к развитию токсических и токсико-аллергических реакций;

- поражение слизистой респираторного тракта с преимущественной локализацией процесса в каком-либо его отделе;

- возможные бактериальные осложнения со стороны респираторного тракта и других систем организма;

- обратное развитие патологического процесса.

Поражая эпителий респираторного тракта, вирусы подавляют его активность, функцию клиренса мукоцилиарного аппарата, функцию макрофагов и Т-лимфоцитов. Нейраминидаза вируса гриппа, модифицируя поверхностные гликопротеины клеток, способствует адгезии бактерий и развитию вторичной бактериальной инфекции.

У больных БА роль вирусной инфекции определяется не только развитием аллергии и усилением воспаления дыхательных путей. Очень важным является повышение уровня реактивности дыхательных путей. Бронхиальная гиперреактивность – это обязательный компонент БА. На фоне вирусной инфекции повышение реактивности бронхов возникает у всех людей. Однако у больных БА изначально отмечается гиперреактивность, поэтому дополнительное влияние вируса приводит к обострению болезни. При этом вирус-индуцированная гиперреактивность бронхов персистирует у пациентов с атопическими заболеваниями значительно дольше, чем у здоровых людей. Под воздействием вируса отмечается нарушение нейрорегуляторных механизмов:

- повышение активности парасимпатической нервной системы за счет снижения экспрессии функциональной активности пресинаптических  $M_2$ -рецепторов, что приводит к увеличению секреции ацетилхолина с развитием бронхиальной обструкции и гиперреактивности;

- снижение активности нейтральной эндопептидазы, отвечающей за активацию тахикининов;
- снижение продукции NO.

В развитии бронхиальной обструкции имеют значение и структурно-механические изменения стенки бронхов (ее утолщение), перекрытие просвета мелких бронхов слизью, клеточным детритом.

В последние годы вирус-индуцированную БА принято выделять как особый фенотип астмы. В обзоре сведений о механизмах обострения вирус-индуцированной БА экспертами Европейского респираторного общества показаны наиболее значимые факторы:

- генетические особенности, детерминирующие восприимчивость организма к тяжелым вирусным инфекциям;

- нарушения во врожденном и адаптивном иммунном ответе на вирусную инфекцию [8].

Вирусная инфекция теоретически может вызывать как активацию, так и угнетение иммунной системы. Повреждение цилиндрического мерцательного эпителия и ухудшение мукоцилиарного клиренса облегчает доступ антигенов к подслизистому слою дыхательных путей. Больные БА, как правило, тяжелее переносят ОРВИ по сравнению со здоровыми людьми из-за снижения противовирусного иммунного ответа. Существует связь между атопическим фенотипом БА и снижением противовирусного иммунитета. У атопиков нарушен синтез интерферонов (ИФН- $\alpha$ ,  $-\beta$ ,  $-\lambda$ ), коррелирующий со степенью симптомов астмы, снижением легочной функции и маркерами воспаления. В ответ на экспозицию вируса гриппа дендритные клетки больных атопической БА снижают продукцию ИФН- $\alpha$ . То же самое происходит в мононуклеарных клетках периферической крови больных астмой, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом *ex vivo*: отмечается снижение продукции



ИФН- $\alpha$  по сравнению со здоровым контролем [9]. Эпителиальные клетки больных астмой, инфицированные риновирусом 16 *ex vivo*, также продуцируют пониженный уровень ИФН- $\beta$  по сравнению со здоровыми индивидумами [10]. При риновирусной инфекции у больных астмой наблюдается пониженный уровень секреции ИФН- $\lambda$  в бронхо-альвеолярном лаваже и клетках респираторного эпителия [11]. Под воздействием риновирусов происходит также увеличение экспрессии молекул адгезии и изменение активности ICAM-1 (молекулы клеточной адгезии 1-го типа).

Кроме того, у atopических больных нарушена регуляция Толл-подобных рецепторов (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9), распознающих РНК респираторных вирусов и стимулирующих продукцию интерферонов. Отмечается также подавление фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов с блокадой внутриклеточных бактерицидных процессов. Все это приводит к активации бактериальной флоры и возникновению микст-инфекции.

Одним из последствий снижения противовирусной защиты является персистенция вируса в дыхательных путях. Более чем у 40% детей 4–12 лет, больных БА, через 8 нед. после ОРВИ в организме сохраняется РНК риновируса. У этих детей приступы астмы носят более тяжелый характер [12].

Большая часть вирусных болезней являются результатом воздействия экзогенных вирусов. Однако в некоторых случаях заболевание развивается вследствие реактивации эндогенных вирусов, скрытых в специфических клетках организма: так могут развиваться заболевания, вызываемые *Herpes simplex* и *Herpes zoster*, некоторыми типами цитомегаловирусов, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (папова-вирусы JC или BK).

Интересные данные получены о взаимодействии *H. zoster* и БА. Популяционное исследование типа случай-контроль проведено в США: исследованы 1113 человек, в т. ч. 371 больной опоясывающим лишаем и 742 человека в группе контроля. Среди больных опоясывающим лишаем было 23% с бронхиальной астмой в анамнезе, тогда как в группе контроля – лишь 15%. Ковариантный анализ показал наличие достоверной связи между двумя видами патологии: оказалось, что у больных БА герпетическая инфекция встречается чаще [13].

Для *H. simplex* было показано, что обострения герпетической инфекции достоверно чаще возникают у пациентов с аллергией и герпес коррелирует с уровнем общего IgE и IL4 (интерлейкина 4), являющегося проаллергическим цитокином.

### Лечение вирусной инфекции у больных аллергическими заболеваниями

При возникновении респираторной вирусной инфекции у больных БА и аллергическим ринитом лечение должно иметь два направления: 1) лечение аллергического заболевания в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями; 2) лечение вирусной инфекции. Тактика ведения больных аллергическими заболеваниями при ОРВИ должна предусматривать патогенетический подход, комплексность и этапность терапии.

Лечение вирус-индуцированной БА – довольно сложная задача. Как правило, нет возможности идентифицировать возбудителя, а лекарственные средства с прямым противовирусным действием активны в отношении узкого спектра вирусов (в основном – вирусов гриппа и герпеса). Необходимо также иметь в виду, что даже адекватная базисная терапия астмы не всегда за-

щищает пациента от вирус-индуцированного обострения. В «Клиническом руководстве по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей» (разработано Рабочей группой Европейского респираторного общества по сотрудничеству с Европейским Обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID)) отмечено, что не существует доказательств эффективности регулярного приема каких-либо препаратов с целью предотвращения эпизодов вирусной бронхообструкции. Кроме того, мы должны учитывать, как было сказано выше, большую вероятность присоединения вторичной бактериальной инфекции. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) Европейской медицинской ассоциации опубликовал данные аналитического обзора, посвященного риску развития пневмонии у больных ХОБЛ на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Заключение экспертов PRAC подтверждает, что больные ХОБЛ, получающие лечение ИГКС, имеют повышенный риск пневмонии. Обзор был выполнен по указанию Европейской комиссии от 7 мая 2015 г. (Директива 2001/83/ЕС, статья 31). Это же касается и больных БА с ХОБЛ: в последней обновленной версии 2016 г. Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) (<http://ginasthma.org>) добавлено, что лечение БА ИГКС должно проводиться с учетом «риска побочных эффектов, включая пневмонию». Но и при «чистой» БА (без ХОБЛ) на фоне лечения ГКС возрастает риск пневмонии и инфекций нижних дыхательных путей [14]. Ко всему сказанному необходимо добавить, что на фоне ОРВИ снижается эффективность действия основных бронходилатирующих средств –  $\beta_2$ -агонистов. Это происходит, скорее всего, из-за развития десенситизации  $\beta_2$ -адренорецепторов, вызываемой респираторной вирусной инфекцией. Возможно, дополнительную роль играет гиперпродукция слизи, затрудняющая контакт лекарственного средства с соответствующим адренорецептором.

Медикаментозное лечение вирусной инфекции может быть этиотропным (противовирусная терапия), симптоматическим (антипиретики, муколитики, бронхолитики и др.) и профилактическим (вакцинация, иммуномодуляторы). Противовирусная медикаментозная терапия предусматривает специфические и неспецифические методы. К специфическим методам относятся вакцинация, введение иммуноглобулинов, специфическая адаптивная клеточная иммунотерапия и др. Одним из основных методов неспецифической коррекции дисфункции иммунной системы является иммуномодулирующая терапия. Иммуномодуляторы – лекарственные средства, которые в терапевтических дозах восстанавливают нарушенный иммунный ответ.

Вопрос о необходимости противовирусной терапии решается индивидуально. Даже при заболевании гриппом противовирусная терапия не является обязательной. По международным рекомендациям, при типичном нетяжелом течении гриппа для большинства людей будет достаточным применение симптоматической терапии для облегчения таких симптомов, как боль и лихорадка, без применения противовирусных препаратов [15]. Тем не менее у больных с респираторной аллергией противовирусная терапия часто оправдана. Применение противовирусных препаратов в ранние сроки вирусной инфекции способствует предотвращению тяжелых форм заболевания, уменьшению частоты осложнений и госпитализаций, а также предотвращает передачу возбудителя. Существуют следующие противовирусные препараты: ингибиторы нейраминидазы

вируса гриппа (осельтамивир и занамивир), ингибиторы М2-белка (амантадин и ремантадин), ингибиторы олигомеризации NP-белка вируса гриппа (рибавирин). Рибавирин – синтетический аналог нуклеозидов с выраженной противовирусным действием. Обладает широким спектром активности против различных ДНК и РНК вирусов, но имеет ограничения в применении в связи с высокой токсичностью. Инозин пранобекс также относится к противовирусным препаратам, сочетает непосредственный противовирусный эффект и иммуномодулирующее действие. В лечении герпетической инфекции используются ацикловир, валацикловир, фамцикловир. Относительный недостаток прямых противовирусных средств – их ограниченная эффективность только при назначении в первые 24 ч, высокая стоимость курса лечения, риск побочных эффектов, развитие устойчивости вируса (достоверно выявлена у амантадина и ремантадина), ограничения применения у некоторых пациентов, в частности у беременных.

К противовирусным средствам относятся также интерфероны и индукторы интерферонов. Учитывая снижение продукции интерферонов при заболевании ОРВИ у больных с астмией и вирус-индуцированной астмой, подобная терапия является патогенетически обоснованной. Доступны рекомбинантные альфа-2 $\beta$ -интерфероны и комбинированные препараты. Считается, что индукторы интерферона имеют преимущество перед собственно интерферонами: синтез интерферона при введении индукторов сбалансирован и физиологичен, что исключает побочные эффекты, наблюдаемые при передозировке интерферона; индукторы не обладают антигенностью, они вызывают пролонгированную продукцию эндогенного интерферона в физиологических дозах и обладают низкой токсичностью [16].

Индукторы интерферона условно можно разделить на синтетические и природные. К синтетическим относятся флуорены, акриданоны, пуриновые производные (противовирусный препарат инозин пранобекс), полимеры и др. Природные соединения – это полифенолы, полимеры двуспиральных РНК. Эффект индукции интерферонов заявлен также у многих лекарственных средств, не относящихся к группе индукторов интерферона.

В комплексной терапии ОРВИ у больных с аллергией используется антигемотоксический препарат Энгистол (сублингвальные таблетки). Он обладает антивирусным, противовоспалительным, дезинтоксикационным и иммуномодулирующим действием [17]. В острой фазе принимают по 1 таблетке каждые 15 мин на протяжении не более 2-х часов, затем в стандартной дозировке – по 1 таблетке 3 раза в день, рассасывая под языком за полчаса до еды или спустя 1 ч после приема пищи. Новорожденным и детям до 1 года назначают по 1/4 таблетки; от 1 года до 6 лет – 1/2 таблетки; от 6 лет до 12 – 3/4 таблетки на прием.

Практически у всех больных БА имеется сопутствующий аллергический ринит. Респираторная вирусная инфекция, активируя аллергическое воспаление, приводит к более длительному течению заболевания, увеличивает вероятность осложнений. Характерно затяжное течение ринита, появление риносинусита. Для лечения и предотвращения такой ситуации целесообразно использование в комплексной терапии еще одно-

го антигемотоксического препарата – Эуфорбиум композитум (назальный спрей), эффективного при ринитах и синуситах различного генеза [18]. Взрослым больным и детям старшего возраста Эуфорбиум композитум назначают по 1–2 дозы в каждую ноздрю 3–5 раз в день; детям до 6 лет – по 1 дозе 3–4 раза в день.

Как известно, на вирусную инфекцию не влияют антибиотики. Тем не менее они могут быть использованы в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции (гайморит, бронхит, пневмония, обострение тонзиллита, пиодермия и др.). Как уже было отмечено, для подобного развития событий у больных аллергическими заболеваниями имеются все условия.

Таким образом, лечение вирусной инфекции у больных аллергическими заболеваниями должно быть комплексным. Оно подразумевает безусловное применение базисных противовоспалительных препаратов, использование симптоматических средств (бронхолитики у больных астмой, деконгестанты – ринитом, антипиретики при высокой температуре). По показаниям используются противовирусные, антибактериальные и иммуномодулирующие препараты.

### Литература

1. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D. et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children // *Am J Respir Crit Care Med.* 2008. Vol. 178. P. 667–672.
2. Kusel M.M., de Klerk N.H., Kebadze T. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 119(5). P. 1105–1110.
3. Sly P.D., Boner A.L., Bjorksten B. et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children // *Lancet.* 2008. Vol. 372. P. 1100–1106.
4. Voraphani N., Stern D.A., Wright A.L. et al. Risk of current asthma among adult smokers with respiratory syncytial virus illnesses in early life // *Am J Respir Crit Care Med.* 2014. Vol. 190(4). P. 392–398.
5. Johnston S.L. Mechanisms of asthma exacerbation // *Clin. Exp. Allergy.* 1998. Vol. 28 (S5). P. 181–186.
6. Martinez F.D. Viruses and atopic sensitization in the first years of life // *Am J Respir Crit Care Med.* 2000. Vol. 162. P. 395–399.
7. Пыцкий В.И. Некоторые дискуссионные проблемы аллергологии. II. Взгляд на бронхиальную астму и атопию. Часть I // *Рос. аллергологический журнал.* 2006. № 6. С. 42–59.
8. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document // *Allergy.* 2007. Vol. 62(5). P. 457–470.
9. Gehlhar K., Bilitewska C., Reinitz-Rademacher K. et al. Impaired virus-induced interferon-alpha2 release in adult asthmatic patients // *Clin Exp Allergy.* 2006. Vol. 36. P. 331–337.
10. Wark P.A., Johnston S.L., Bucchieri F. et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus // *J Exp Med.* 2005. Vol. 201. P. 937–947.
11. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations // *Nat Med.* 2006. Vol. 12. P. 1023–1026.
12. Bardini P. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children // *Clin. and Exp. Allergy.* 2005. Vol. 35(5). P. 672–678.
13. Kwon H.J., Bang D.W., Kim E.N. et al. Asthma as a risk factor for zoster in adults: A population-based case-control study // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 137(5). P. 1406–1412.
14. McKeever T. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in People With Asthma // *CHEST.* 2013. Vol. 144(6). P. 1788–1794.
15. [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf).
16. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник. 2-е изд. М., 2006. 312 с.
17. Deneef J. Viral laryngeal polyps treatment with bioregulatory medications // *J of Biomedical Therapy. Diseases of the Ear, Nose and Throat.* 2010. Vol. 4(2). P. 22–24.
18. Andraos G. Symptomatic treatment of rhinitis and sinusitis ultra-low-dose nasal spray. Effectively reduces severity of symptoms // *J of Biomedical Therapy. Diseases of the Ear, Nose and Throat.* 2010. Vol. 4(2). P. 28–31.

# Эффективность применения безрецептурных препаратов для лечения табачной зависимости: обзор литературы

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

Профессор Н.С. Антонов, д.м.н. Г.М. Сахарова

Для цитирования. Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Эффективность применения безрецептурных препаратов для лечения табачной зависимости: обзор литературы // РМЖ. 2016. № 12. С. 804–810.

Табачные изделия содержат никотин, вещество, которое вызывает развитие зависимости, так же как героин, кокаин, алкоголь и др. Никотин попадает в организм с табачным дымом, быстро распространяется по кровеносной системе, преодолевает гематоэнцефалический барьер и попадает в головной мозг. В среднем достаточно 7 с после вдыхания табачного дыма, чтобы никотин достиг мозга. Никотин взаимодействует с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, в результате чего происходит высвобождение дофамина и других нейромедиаторов, что является положительным подкреплением развития никотиновой зависимости. При прекращении такого взаимодействия развиваются симптомы отмены, связанные с центральной нервной системой, основным из которых является желание закурить, а кроме этого раздражительность, возбудимость, невозможность сосредоточиться. Из соматических проявлений можно отметить сердцебиение, подъем артериального давления, головокружение, потливость, повышение аппетита. Период полувыведения никотина из организма составляет около 2 ч. В связи с этим для поддержания постоянной концентрации никотина в крови, предотвращающей развитие симптомов отмены, курильщик вынужден регулярно курить, чтобы удовлетворить потребность в никотине [1]. При вдыхании табачного дыма в организм поступают также другие вредные вещества, приводящие к развитию серьезных заболеваний различных органов и систем. При развитии зависимости курильщики с большим трудом могут воздержаться от курения. Около 70% курящих людей, перенесших серьезные осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, возобновляют курение в течение года, причем около 40% делают это еще находясь в больнице, и около 50% больных раком вопреки опасности возвращаются к курению после операции [2]. Для лечения табачной зависимости таким пациентам недостаточно одной силы воли. Также малоэффективны в этих случаях поведенческая терапия и психологическая поддержка врача. При развитии высокой и очень высокой степени никотиновой зависимости эффективным лечением может стать комбинация поведенческой и медикаментозной терапии [3]. Полный курс лечения табачной зависимости составляет не менее 6 мес. и может длиться до 12 мес. Возможно проведение повторных курсов лечения при развитии рецидива курения. Повторные курсы лечения с использованием лекарственных препаратов должны назначаться в соответствии с инструкцией по применению препарата и учитывать особенности его действия.

Основные принципы лечения табачной зависимости:

- снижение тяги к курению и ослабление симптомов отмены;
- ослабление положительного подкрепления от приема никотина за счет снижения высвобождения до-

фамина или снижения чувствительности ацетилхолиновых рецепторов;

- формирование положительного подкрепления, не связанного с поступлением никотина.

В настоящее время существуют и продолжают разрабатываться лекарственные препараты, которые обеспечивают следующие воздействия:

- связывание никотина, блокирование или снижение взаимодействия никотина с рецепторами (бупропион, вакцина, частичные агонисты никотиновых рецепторов, антагонисты каннабиоидных рецепторов, опиоидные антагонисты);
- облегчение симптомов отмены (никотинзаместительная терапия, частичные агонисты никотиновых рецепторов);
- замещение эффектов воздействия никотина (анксиолитики, антидепрессанты);
- симптоматическая терапия.

Прежде чем разрабатываемое лекарственное средство будет зарегистрировано и разрешено для медицинского применения, в отношении него проводятся доклинические, фармакологические, токсикологические и клинические исследования, в результате которых должны быть доказаны его терапевтическая эффективность и безопасность, выявлены побочные и нежелательные или опасные действия. Проводится также экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата [4].

Наиболее часто применяемыми во врачебной практике и доступными для самостоятельного применения пациентами являются безрецептурные препараты. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два безрецептурных лекарственных средства для лечения табачной зависимости: никотин и цитизин. Никотин относится к полным агонистам ацетилхолиновых рецепторов и составляет основу никотинзаместительной терапии. Цитизин является частичным агонистом никотиновых рецепторов. Несмотря на то что оба лекарственных средства зарегистрированы в Российской Федерации для медицинского применения, вопросы, связанные с эффективным и безопасным применением данных средств при лечении табачной зависимости, в том числе у специфических групп курящих людей (страдающих различными заболеваниями, подростки, беременные женщины и др.), должны периодически обсуждаться. В этой связи целью данной работы стало проведение сравнительной оценки по литературным данным двух безрецептурных препаратов, что поможет медицинским работникам в выборе того или иного препарата при лечении табачной зависимости. Данный сравнительный анализ в первую очередь учитывает результаты обзоров лаборатории Кохрейн, в которые в соответствии со стандартами включаются только рандомизиро-



ванные контролируемые доклинические и клинические исследования.

### Цитизин

Цитизин – действующее вещество лекарственного препарата Табекс, который выпускает компания «Софарма» (Болгария). Препарат Табекс выпускается в виде таблеток, содержащих цитизин в дозе 1,5 мг. Зарегистрирован в Российской Федерации для лечения никотиновой зависимости (для облегчения отказа от курения).

### Механизм действия

Цитизин – это алкалоид растительного происхождения. В наибольшей концентрации он содержится в семенах *Cytisus laburnum*, а также в ряде других бобовых растений. Цитизин получается экстракцией из порошкообразных сухих семян *C. laburnum*. Он имеет молекулярную структуру, несколько похожую на структуру никотина, обладает сродством к ацетилхолинергическим рецепторам в вегетативных ганглиях и принадлежит к группе ганглиостимулирующих препаратов. Цитизин возбуждает чувствительные к никотину холинергические рецепторы постсинаптических мембран вегетативных ганглиев, хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечника, синокаротидные рефлексогенные зоны, что приводит к возбуждению дыхательного центра в основном рефлекторно, стимуляции выброса адреналина в медуллярной части надпочечников и повышению артериального давления. После попадания в кровь цитизин играет роль никотинзамещающего вещества, приводящего к снижению периода взаимодействия никотина с соответствующим рецептором. Цитизин относительно неэффективен в получении текущего ответа никотиновых рецепторов, содержащих субъединицу  $\beta_2$ . Так, ответ на цитизин рецепторов, содержащих субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  и  $\alpha_3\beta_2$ , составляет только 14,7 и 2,5% от ответа на ацетилхолин соответственно. Хотя цитизин не является эффективным в достижении текущей стимуляции никотиновых рецепторов, одновременное назначение цитизина и ацетилхолина приводит к снижению ответа рецепторов на ацетилхолин. Ингибирующее действие цитизина продолжается в течение 5 мин. Таким образом, цитизин является частичным агонистом ацетилхолиновых рецепторов, содержащих субъединицу  $\beta_2$ , и в связи с этим может ингибировать ответ этих рецепторов на ацетилхолин через механизм конкуренции. Цитизин, обладая высоким сродством к ацетилхолину и низкой эффективностью, связывается с местами присоединения ацетилхолина в  $\alpha_4\beta_2$ -ацетилхолиновых рецепторах, однако для рецепторов  $\alpha_3\beta_2$  сродство и эффективность цитизина, частичного агониста ацетилхолиновых рецепторов, оказываются относительно низкими. Таким образом, механизм действия цитизина обеспечивает эффективное постепенное снижение и прерывание у курильщиков психической и физической никотиновой зависимости.

### Токсичность

Существует ряд сообщений от лиц, которые получили отравление при употреблении семян *C. laburnum*, содержащих цитизин; также имел место случай смерти пациента с психическим расстройством, который параллельно принимал нейролептик хлорпромазина гидрохлорид [5]. Этот пациент употребил 23 стручка *C. laburnum*, что соответствует 35–50 мг цитизина. В повседневной жизни часто наблюдается отравление детей семенами *C. laburnum*. В одном из отчетов было отмечено, что «в среднем за лето более трех тысяч детей поступают в госпитали Англии и Уэльса по причине отравления семенами *C. labur-*

*nit*, однако все-таки *C. laburnum* не является настолько опасным, как можно предположить, и большинство из этих госпитализаций не являются необходимыми» [5]. Симптомы отравления цитизином – тошнота, боль в брюшной полости, рвота, мышечная слабость и стимуляция дыхания, которая сменяется подавлением дыхания [6]. Летальная доза цитизина для человека до настоящего времени неизвестна. Существуют исследования летальной дозы цитизина для крыс, которая составляет 1,7 мг/кг при внутривенном введении и 101 мг/кг при оральном введении [6]. Фармацевтическая компания «Софарма» (Болгария) сообщила о проведении исследований токсичности цитизина для человека, однако их официальный отчет до сих пор не опубликован в официальных научных журналах, а также отсутствует на их официальном сайте. Кроме того, в инструкции по применению препарата Табекс в раздел «Фармакокинетика» включена информация о том, что фармакокинетические исследования на людях не проводились.

### Нежелательные эффекты цитизина и противопоказания к применению

Производитель Табекса («Софарма», Болгария) указывает следующие нежелательные эффекты препарата: изменение вкуса и аппетита, сухость во рту, головная боль, раздражение, тошнота, запоры, тахикардия, легкий подъем артериального давления [7]. В инструкцию по применению Табекса в Российской Федерации включены следующие противопоказания: гиперчувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ препарата; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; аритмии сердца; недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения; атеросклероз; тяжелая артериальная гипертензия; недостаточность лактазы, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (в состав препарата входит лактоза); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 и после 65 лет. С осторожностью препарат следует применять при ишемической болезни сердца; сердечной недостаточности; артериальной гипертензии; заболевании сосудов головного мозга; облитерирующих артериальных заболеваниях; гипертиреозидизме; язвенной болезни желудка; сахарном диабете; почечной или печеночной недостаточности; некоторых формах шизофрении; наличии хромаффинных опухолей надпочечников; гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; лицам с длительным сроком курения и лицам старше 40–45 лет.

Развитие нежелательных реакций при применении Табекса изучалось и подтверждено во всех клинических исследованиях эффективности препарата, данные которых будут приведены ниже.

### Терапевтическое применение цитизина

Табекс выпускается в виде таблеток с дозой активного вещества (цитизина) 1,5 мг для перорального применения [7]. Рекомендуемая схема лечения: первые 3 дня принимают по 1 таблетке 6 раз в день с параллельным снижением количества ежедневно выкуриваемых сигарет. Отказаться от курения необходимо не позднее 5-го дня от начала лечения. Если в этот период наблюдается неудовлетворительный результат лечения, то лечение прерывается и новый курс может быть назначен только через 2–3 мес. Если лечение имеет положительный эффект, то курс продолжается до 25 дней по следующей схеме: с 4-го по 12-й день – по 1 таблетке каждые 2,5 ч; с 13-го по 16-й день – по 1 таблетке каждые 3 ч; с 17-го по 20-й день – по 1 таблетке каждые 5 ч; с 21-го по 25-й день – по 1–2 таблетке в день.

По окончании терапевтического курса для того, чтобы закрепить положительный результат, пациенту необходимо полностью воздержаться от курения, не допуская выкуривания ни одной сигареты, – это пациенту должен квалифицированно объяснить врач.

### Эффективность применения цитизина

Цитизин как средство для отказа от табакокурения используется с 1960-х годов в Восточной и Центральной Европе, но так и остается малоизвестным в других регионах. Он зарегистрирован для медицинского применения только в России и некоторых бывших социалистических странах (Болгария, Польша). В период с 1967 до 2006 г. проведено 10 клинических исследований эффективности цитизина, из которых только 4 были контролируемые (из них только 3 – плацебо-контролируемые) с использованием Табекса болгарского производства [8]. Исследования проведены в Болгарии, Германии, Польше и России. Всего во всех исследованиях приняли участие 4404 пациента, принимавших цитизин; группа пациентов, принимавших плацебо, насчитывала 3518 человек. Большинство исследований были плохого качества, и в результате выявлена высокая доля вариабельности, связанная с действительной неоднородностью данных. В связи с этим для оценки средневзвешенных коэффициентов применялась модель случайных эффектов. В результате суммарная оценка шансов через 3–8 нед. после начала лечения в 3 плацебо-контролируемых исследованиях (2 из них – двойное слепое исследование, 1 – рандомизированное) составила 1,93 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,21–3,06). В двух плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях с более продолжительным периодом – от 3 до 6 мес. наблюдения – суммарная оценка шансов составила 1,83 (95% ДИ 1,12–2,99). В качестве нежелательных эффектов в данных исследованиях отмечались увеличение веса, головная боль, изжога, тошнота, рвота, диарея, повышение артериального давления [9–11]. Таким образом, на основании данных, полученных в трех неоднородных исследованиях, сделан вывод о возможной эффективности цитизина при лечении табачной зависимости. Однако доказательств эффективности цитизина в обеспечении длительного отказа от потребления табака (не менее 6 мес.) не получено. Кроме того, качество проведенных исследований эффективности и безопасности цитизина не отвечает современным стандартам лицензирования препарата в странах Западной Европы.

В России в 2008 г. В.Ф. Левшин и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование эффективности препарата Табекс при лечении табачной зависимости [12]. Всего в исследование были включены 196 пациентов, мотивированных к отказу от табака, которые получали психотерапевтическую и поведенческую поддержку на протяжении всего периода исследования. Случайным образом пациенты были разделены на две группы: группу получающих Табекс (92 пациента) и группу получающих плацебо (104 пациента). Воздержание от курения подтверждалось с помощью измерения СО в выдыхаемом воздухе – не более  $9\ 000\ 000^{-1}$  (ppm). Полный курс лечения в обеих группах прошли около 40% пациентов, половину назначенного курса – около 20%, принимали препарат только несколько дней или эпизодически 18%, вообще отказались от приема препарата по разным причинам более 22% пациентов. Как указывают авторы, в то же время процент лиц, которым удалось на тот или иной срок отказаться от табакокурения, в группе Табекса оказался существенно выше, чем в группе плацебо, – 50 и 30,8% соответственно ( $p < 0,01$ ). При учете

сроков отказа от табакокурения процент лиц с продолжительностью воздержания более 12 нед. в группе принимавших Табекс составил 50%, а в группе плацебо – 37,5% ( $p < 0,05$ ). Однако авторы не указывают точное количество пациентов, которые полностью выполнили курс лечения Табексом. Относительно нежелательных эффектов авторы сообщают, что 70% из числа принимавших Табекс и 84% из числа принимавших плацебо не отмечали каких-либо нежелательных эффектов от приема препарата. При этом не указывается продолжительность приема Табекса и плацебо в анализируемых группах, хотя, как указывают сами авторы, 18% пациентов принимали Табекс только несколько дней и только эпизодически, а 22% вообще отказались от приема. Тем не менее авторы отмечают, что в группе Табекса число и частота отдельных побочных эффектов заметно превосходила таковые в группе плацебо. Так, пациенты, принимавшие Табекс, в 3–4 раза чаще отмечали появление головных болей, тяжести в груди и сердцебиений, также несколько чаще отмечались подъем артериального давления и дискомфорт в желудке. Безусловно, данное исследование нельзя отнести к строгим доказательным исследованиям, но, несмотря на это, авторы делают вывод о том, что эффективность применения Табекса при лечении табачной зависимости близка к таковой у других, более известных и распространенных препаратов, используемых при оказании помощи в отказе от табакокурения. Авторы также делают вывод, что препарат является относительно безопасным, с малым риском нежелательных эффектов при исключении лиц, имеющих противопоказания к приему препарата. Необходимо отметить, что такой вывод некорректен, особенно учитывая, что 60% пациентов должны были бы быть исключены из исследования в связи с различными нарушениями дизайна исследования. Для более убедительных выводов требуется проведение строгих рандомизированных контролируемых клинических исследований.

В последние годы предпринимаются попытки провести строгие клинические исследования эффективности цитизина для его более широкого распространения в странах Европы. Так, R. West et al. провели в 2011 г. единичное одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [13]. В исследовании сравнивалась эффективность отказа от табака при использовании стандартного курса лечения цитизином (Табекс) в течение 25 дней по сравнению с плацебо. Всего в исследование было вовлечено 740 курящих, которые случайным образом делились на 2 группы: группу, получающую цитизин (370 пациентов), и группу, получающую плацебо (370 пациентов). Пациентам обеих групп в течение всего исследования оказывалась психологическая поддержка. Первичным результатом исследования было выявление устойчивого, биохимически верифицированного воздержания от курения в течение 12 мес. Через год после прекращения лечения оставались некурящими 31 (8,4%) пациент в группе, получающей цитизин, и 9 (2,4%) пациентов в группе, получающей плацебо. Желудочно-кишечные нежелательные эффекты статистически значимо чаще выявлены в группе пациентов, принимавших цитизин (разница 5,7 процентных пунктов; 95% ДИ 1,2–10,2). На основании этого исследования авторы делают вывод о том, что цитизин значительно более эффективен для лечения табачной зависимости, чем плацебо. Необходимо отметить, что пациенты в процессе всего исследования получали психологическую поддержку дополнительно к препаратам, т. е. лечение было комплексным, что эффективнее, чем монотерапия с использованием только одного фармако-

логического препарата. Эффективность отказа от табака в группе плацебо, полученная авторами в данной работе, является очень низкой (2,4%) по сравнению с аналогичными работами при исследовании других лекарственных средств (не менее 7%), что, несомненно, повысило сравнительную эффективность цитизина в данном исследовании. Кроме того, в данном исследовании не проводилось сравнение эффективности цитизина с другими препаратами, которые используются при отказе от табака и эффективность которых доказана рандомизированными контролируемыми исследованиями и подтверждена метаанализом лаборатории Кохрейн. Тем не менее авторы делают вывод, что цитизин (ОР=3,4) является более эффективным по сравнению с плацебо, чем варениклин и никотинзаместительная терапия, при этом отмечая, что процентная разница в эффективности указанных препаратов по сравнению с плацебо была значительно выше, чем в данном исследовании для цитизина (6%). Кроме того, авторы сравнивали полный курс лечения цитизином с укороченным курсом лечения никотинзаместительными препаратами (4 нед.). Таким образом, выводы, которые делают авторы в данном исследовании, слабо обоснованы, и можно предположить, что реальная эффективность цитизина, которая составила всего 8,4% в данном исследовании, значительно ниже.

### **Никотинзаместительная терапия**

Никотинзаместительная терапия (НЗТ) – это широкодоступный безрецептурный метод лечения никотиновой зависимости, и она лицензирована как терапия первого порядка для лечения табачной зависимости во всех странах мира и рекомендуется во всех национальных руководствах. Целью НЗТ является снижение мотивации к курению, снижение проявления физиологических и психологических симптомов отмены, которые развиваются в процессе отказа от табака, и, таким образом, увеличение вероятности постоянного воздержания от потребления табака до полного отказа от него. Никотин метаболизируется в печени, что снижает его общую биодоступность при оральном приеме в виде таблеток. При таком приеме для получения необходимого высокого уровня никотина существует риск возникновения неблагоприятных желудочно-кишечных реакций. Для того чтобы избежать этого риска, разработаны различные формы НЗТ, доставляющие никотин через слизистую ротовой полости или носа (жевательная резинка, жевательные таблетки, таблетки для рассасывания, носовой и ротовой спреи), а также через кожу (трансдермальный пластырь). Разработка безопасных форм НЗТ в настоящее время продолжается.

Основным механизмом действия НЗТ является временное замещение никотина, который курящий человек получал из табачных изделий. Никотинсодержащие препараты содержат никотинполимерный комплекс, а также ряд вспомогательных веществ в зависимости от формы препарата. Механизм действия никотина, поступающего из никотинсодержащих препаратов, такой же, как и у никотина растительного происхождения. Основная разница НЗТ и применения табачных изделий или новых средств доставки никотина (электронная сигарета) заключается в дозах никотина, поступающих в организм человека. НЗТ поддерживает в крови постоянную минимальную дозу никотина, которая не является положительным подкреплением для развития зависимости, но позволяет избежать развития симптомов отмены или значительно снизить их проявление.

В Российской Федерации все перечисленные выше формы никотинсодержащих препаратов зарегистриро-

ваны под общим названием Никоретте («Джонсон & Джонсон», Швеция).

Никотиновый пластырь отличается от других форм НЗТ тем, что он доставляет никотин в кровь медленно и пассивно. При его применении не происходит замены каких-либо поведенческих привычек, связанных с курением. Все другие формы НЗТ действуют более быстро, но и требуют дополнительных усилий от пользователя, частично замещая часть его поведенческих курительных привычек.

Трансдермальный пластырь Никоретте доступен в нескольких дозировках: 5, 15 и 25 мг, с 16-часовым режимом применения. Никотиновая жевательная резинка Никоретте выпускается с дозировками 2 и 4 мг никотина. Подъязычная таблетка Никоретте содержит никотин в дозе 2 мг, доставляя в кровь потребителя значительно меньшую часть содержащегося в ней никотина. Так, при приеме одной подъязычной таблетки максимальная концентрация никотина в крови достигается через 20 мин и составляет 12,1 нг/мл. Спрей дозированный для местного применения (ротовой) Никоретте обеспечивает введение 1 мг никотина при одном впрыскивании в ротовую полость. Максимальная концентрация, равная 5,3 нг/мл, достигается в течение 13 мин после введения 2 мг никотина. Средняя равновесная концентрация никотина в плазме крови, достигавшаяся после введения максимальной дозы (т. е. 2 впрыскивания спрея в дозе 1 мг каждые 30 мин), примерно равнялась 28,8 нг/мл, при применении жевательной резинки дозировкой 4 мг (1 подушечка каждый час) – 23,3 нг/мл и при применении подъязычных таблеток никотина дозировкой 2 мг (2 таблетки каждый час) – 25,5 нг/мл. Ни одна из форм НЗТ не доставляет в кровь такие же высокие дозы и так же быстро, как сигареты. В среднем сигарета доставляет от 1 до 3 мг никотина, обеспечивая при стандартном курении «пачка в день» от 20 до 40 мг в день [14]. Таким образом, в связи с очень низкой концентрацией в крови при НЗТ (используемой в соответствии с инструкциями) содержание никотина не достигает уровней, вызывающих какие-либо нежелательные или тем более токсические реакции в организме.

### **Эффективность никотинзаместительной терапии**

Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования, которые включали период наблюдения не менее 6 мес., подтвердили эффективность НЗТ для лечения табачной зависимости. На базе этих исследований проведена доказательная оценка эффективности НЗТ по сравнению с плацебо и другими препаратами, проведено сравнение эффективности различных форм НЗТ, их комбинаций между собой и с другими препаратами, с учетом поведенческой терапии и психотерапевтических воздействий. Проведена также оценка эффективности НЗТ при постепенном отказе от табака, когда лечение начинается до даты полного отказа.

Всего в метаанализ лаборатории Кохрейн было включено 150 рандомизированных контролируемых исследований с размером выборки от 50 до 3500 человек [15]. Как правило, в исследования вовлекались лица, выкуривающие по крайней мере 15 сигарет в день. Однако в большинстве исследований принимали участие лица, выкуривающие 20 и более сигарет в день. Некоторые исследования посвящены изучению эффективности отказа от курения у лиц с рецидивом курения. Кроме того, были проведены исследования с вовлечением в них курящих, страдающих бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Большое количество качественно проведенных клинических исследований позволило всесторонне изучить разные аспекты применения НЗТ:



–эффективность НЗТ по сравнению с плацебо и другими препаратами и воздействиями для лечения табачной зависимости;

–применение НЗТ в комбинации с различной по интенсивности поведенческой терапией;

–применение НЗТ у лиц с различной степенью мотивации к отказу от табака;

–применение фиксированных или спонтанных доз НЗТ;

–использование жевательной резинки и пластыря с высокими и низкими дозами никотина;

–короткие и длительные курсы лечения с помощью трансдермального пластыря;

–резкое прерывание терапии при использовании пластыря и медленное отвыкание от него;

–использование комбинаций различных форм НЗТ;

–возможность повторного использования НЗТ в случае рецидива после недавно проведенной никотинзаместительной терапии;

–начало применения НЗТ до даты отказа от табака (постепенный отказ от табака);

–развитие нежелательных реакций, связанных с НЗТ.

Оценка эффективности одной или нескольких форм НЗТ по сравнению с плацебо или другими препаратами проведена по результатам 117 исследований, в которые было вовлечено в общей сложности 50 000 курящих людей. Обобщенный относительный риск для продолжительного воздержания от потребления табака при применении любой формы НЗТ составил 1,60 (95% ДИ 1,53–1,68).

Оценка эффективности различных форм НЗТ по сравнению с плацебо приведена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, каждая из форм НЗТ значительно увеличивает вероятность длительного воздержания от потребления табака, эффективным является также выбор формы НЗТ самим пациентом.

Оценка уровня вовлечения в отказ от курения с помощью НЗТ в различных учреждениях (медицинские учреждения, аптеки и т. д.) показала их высокую эффек-

тивность вне зависимости от места вовлечения курящего в отказ от курения (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, эффективность отказа от курения с помощью НЗТ приблизительно одинакова для всех мест организованного вовлечения курящих в отказ от курения. Наиболее высокая эффективность мест продаж безрецептурных препаратов, видимо, обусловлена активными действиями хорошо обученных волонтеров. Тем не менее длительность воздержания от курения при использовании НЗТ в комбинации с минимальной поддержкой врача (в медицинских организациях) была выше, чем при использовании НЗТ без поддержки, т. е. после вовлечения в местах продаж (ОР=4,58, 95% ДИ 1,18–17,88).

Эффективность применения жевательной резинки приблизительно одинакова как в случае установленного режима приема, так и при произвольном приеме по желанию пациента. Для курящих людей с высокой степенью никотиновой зависимости более эффективно применение жевательной резинки в дозе 4 мг по сравнению с 2 мг (ОР=1,85, 95% ДИ 1,36–2,50).

Наиболее эффективным является использование комбинации двух форм НЗТ по сравнению с применением только одной формы НЗТ (ОР=1,34, 95% ДИ 1,18–1,51). Исследования проводились при использовании пластыря в комбинации либо с жевательной резинкой, либо со спреем, либо с таблеткой. Вид второй формы НЗТ, применяемой в комбинации с пластырем, на эффективность отказа от табака не влиял.

Эффективность начала применения НЗТ за 2–4 нед. до дня отказа от табака (постепенный отказ от табака) оценивалась по результатам 8 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Метаанализ показал небольшое увеличение эффективности отказа от табака, при начале НЗТ с параллельным снижением количества выкуриваемых сигарет до даты отказа от табака по сравнению с немедленным отказом от табака (ОР=1,25, 95% ДИ 1,03–1,50), которое тем не менее не является статистически значимым.

НЗТ можно применять повторно через короткий промежуток времени после наступления рецидива курения при неудачной попытке отказа от табака. Клинические исследования, в которых изучалось повторное применение НЗТ после рецидива курения, показали эффективность такой схемы у курящих, которые были мотивированы на второй курс лечения (ОР=2,49, 95% ДИ 1,11–5,57).

Оценка эффективности НЗТ у беременных женщин проводилась в дородовом и послеродовом периодах. Статистически значимая эффективность выявлена для воздержания от курения до родов (ОР=1,30, 95% ДИ 1,00–1,68). Эффективность для послеродового периода также выявлялась, но не была статистически подтвержденной (ОР=1,20, 95% ДИ 0,80–1,80) [16].

Многочисленные токсикологические исследования подтвердили безопасность применения НЗТ у подростков моложе 18 лет. В результате проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований была показана эффективность применения никотинсодержащей жевательной резинки в дозе 2 мг у подростков по сравнению с плацебо [17].

#### Терапевтическое применение никотинсодержащих препаратов

Никотинзаместительная терапия относится к персонализированной медицине и предполагает составление индивидуальных планов лечения, которые строятся с учетом степени никотиновой зависимости пациента, силы его мотивации к отказу от табака, предпочтений

Форма НЗТ	ОР	95% ДИ
Жевательная резинка	1,49	1,40–1,60
Трансдермальный пластырь	1,64	1,52–1,78
Ингалятор	1,90	1,36–2,67
Назальный спрей	2,02	1,49–2,73
Подъязычная таблетка	1,95	1,61–2,36
Ротовой спрей	2,48	1,24–4,94
Форма по выбору пациента	1,60	1,39–1,84

Место вовлечения	ОР	95% ДИ
Медицинские организации	1,6	1,5–1,70
Специализированные клиники по лечению табачной зависимости	1,73	1,48–2,03
Медицинские организации первичного медико-санитарного звена	1,52	1,34–1,71
Любые стационары	1,44	1,28–1,80
Женские консультации	1,22	0,92–3,49
Места продаж безрецептурных препаратов (вовлечение волонтерами)	2,71	2,11–3,49

относительно форм никотинсодержащих препаратов, особенностей курительного поведения. Минимальный курс лечения – 3 мес., однако терапия может быть продолжена до 12 мес.

Никотинзаместительная терапия наиболее эффективна у мотивированных больных на немедленный отказ от табака. Однако существует алгоритм применения НЗТ у пациентов со слабой мотивацией к отказу от табака, эффективность которого подтверждена лабораторией Кохрейн, – это постепенный отказ от табака «от снижения количества выкуриваемых сигарет до полного отказа». При обоих методах лечения назначается дата отказа от табака, после которой пациент не должен выкуривать ни одной сигареты и даже не делать ни одной затяжки. В случае немедленного отказа от табака никотинзаместительная терапия начинается в полном объеме сразу же с даты отказа от табака. В случае постепенно отказа от табака НЗТ начинается до даты отказа от табака. В этот период происходит постепенное замещение выкуриваемых сигарет приемом никотинсодержащих препаратов с полным отказом от сигарет к установленной дате и переходу только на НЗТ в полном объеме. Период замещения сигарет должен длиться не более 6 мес.

Индивидуальный план лечения как для немедленно-го отказа, так и для постепенного базируется на выборе

формы никотинсодержащего препарата, схеме его приема и назначении даты полного отказа от табака по принципу «ни одной затяжки». Принцип выбора формы препарата, в зависимости от количества выкуриваемых сигарет, приведен в таблице 3.

Пример индивидуального плана лечения для немедленного и для постепенного отказа при выборе подъязычной таблетки приведен в таблице 4.

Если для снижения симптомов отмены при немедленном отказе необходимо использовать более 30 таблеток в день, то необходимо перейти к комбинации пластыря Никоретте с подъязычными таблетками. В представленных планах лечения, в зависимости от предпочтений пациента, подъязычные таблетки можно заменить на ротовой спрей или жевательную резинку в дозах: 4 мг при выкуривании 20 и более сигарет в день, 2 мг при выкуривании менее 20 сигарет в день.

**Нежелательные реакции**

Во всех клинических исследованиях анализировались побочные эффекты НЗТ. В основном они были связаны с формой НЗТ, и их проявление было незначительным. Так, для жевательной резинки отмечались следующие побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства, боли в челюстях и проблемы, связанные с зу-

**Таблица 3. Выбор формы и дозировки никотинсодержащего препарата Никоретте**

Количество выкуриваемых сигарет в день	20 и более		10-20		Меньше 10	
	Немедленный	Постепенный	Немедленный	Постепенный	Немедленный	Постепенный
Режим отказа						
Форма препарата	Пластырь Никоретте 25 мг	Либо спрей, либо жевательная резинка 4 мг, либо 2 подъязычные таблетки по 2 мг	Пластырь Никоретте 15 мг	Либо спрей, либо жевательная резинка 2 мг, либо 1 подъязычная таблетка в дозе 2 мг	Применение пластыря не рекомендуется, либо спрей, либо жевательная резинка 2 мг, либо 1 подъязычная таблетка в дозе 2 мг	Либо спрей, либо жевательная резинка 2 мг, либо 1 подъязычная таблетка в дозе 2 мг

**Таблица 4. Индивидуальный план лечения табачной зависимости с использованием подъязычной таблетки Никоретте**

Режим отказа	Немедленный		Постепенный	
	20 и более	Менее 20	20 и более	Менее 20
Кол-во выкуриваемых сигарет в день	Дата отказа от табака. Ни одной затяжки, начало НЗТ		Начало НЗТ. Постепенное снижение количества выкуриваемых сигарет	
	12 нед.: по 2 шт. 8-12 раз в день (не более 30 шт. в день)	12 нед.: по 1 шт. 8-12 раз в день (не более 20 шт. в день)	6 нед. (максимально): по 2 шт. в день вместо 1 сигареты с полным отказом от сигарет к дню отказа	6 нед. (максимально): по 1 шт. в день вместо 1 сигареты с полным отказом от сигарет к дню отказа
	40 нед. (максимально): по 1 шт. при желании закурить с постепенным снижением до полного прекращения	40 нед. (максимально): по 1 шт. при желании закурить с постепенным снижением до полного прекращения	Дата отказа от табака (не позже 6 мес. после начала лечения). Ни одной затяжки. Продолжение НЗТ	
	-	-	46 нед. (максимально): переход к дозе 1 шт. с постепенным снижением количества приемов в день до полного отказа	46 нед. (максимально): 1 шт. с постепенным снижением количества приемов в день до полного отказа

бами. Наиболее выраженный побочный эффект в виде раздражения наблюдался при использовании пластыря у лиц с чувствительной кожей (до 54%). Однако в большинстве случаев он был незначительным и не приводил к отмене применения пластыря. Основными побочными эффектами при использовании ротового спрея было также местное раздражение, однако ни в одном исследовании не было отмечено развития тяжелой формы раздражения. При применении подъязычной таблетки отмечались жжение или раздражение во рту, першение в горле, кашель, сухость губ. Анализ побочных эффектов в 35 клинических исследованиях, в которых в общей сложности приняли участие более 9000 курильщиков, не выявил сердечно-сосудистых нарушений, связанных с применением НЗТ, по сравнению с плацебо [18]. В исследовании у лиц старше 45 лет, имеющих хотя бы одно сердечно-сосудистое заболевание, не было выявлено ни одного побочного эффекта со стороны сердечно-сосудистой системы, связанного с применением трансдермального пластыря по сравнению с пациентами, получающими НЗТ [19]. В общем заключении по безопасности применения НЗТ у кардиологических больных было отмечено отсутствие развития сердечно-сосудистых нарушений. Такое же заключение было получено при анализе побочных эффектов при применении НЗТ у госпитализированных больных с острым коронарным синдромом [20, 21]. Был проведен ряд исследований по выявлению побочных эффектов при применении НЗТ у беременных женщин. В заключении лаборатории Кохрейна сделан вывод об отсутствии статистически значимых серьезных побочных эффектов у курящих беременных женщин, связанных с применением НЗТ [17].

### Заключение

Зарегистрированные в Российской Федерации для медицинского применения при лечении табачной зависимости безрецептурные цитизин и никотинзаместительные препараты показали различия в эффективности, безопасности, нежелательных реакциях, противопоказаниях и ограничении в применении.

Цитизин и никотинзаместительные лекарственные средства присутствуют на рынке препаратов для лечения табачной зависимости более 50 лет. Однако в отношении цитизина за это время проведено всего 11 клинических исследований, из которых только 5 являются рандомизированными контролируемые с участием менее 5000 пациентов. В отношении препаратов НЗТ проведено 150 клинических рандомизированных контролируемых исследований с вовлечением более 50 000 пациентов. Цитизин зарегистрирован как медицинское средство только в Российской Федерации, Польше и Болгарии и не включен ни в одно национальное руководство по лечению табачной зависимости. Препараты НЗТ зарегистрированы во многих странах мира и включены во все национальные руководства по лечению табачной зависимости.

В результате проведенного лабораторией Кохрейна метаанализа на базе доступных клинических исследований получены доказательства того, что НЗТ как монотерапия в 2 раза увеличивает шансы курящего человека отказаться от курения. В отношении цитизина не было получено доказательств его эффективности при воздержании от потребления табака в течение 6 мес. – периода, необходимого для лечения табачной зависимости.

При применении цитизина в большом проценте случаев выявляются серьезные нежелательные реакции, к которым относятся тахикардия, подъем артериального давления, изменение вкуса, аппетита, сухость во рту, го-

ловная боль, раздражение, тошнота, запоры. В связи с этим, а также по причине особенностей механизма действия цитизина существуют строгие ограничения и противопоказания к его применению. Цитизин (Табекс) не рекомендован для применения лицами моложе 18 и старше 65 лет, а также лицами, страдающими нестабильной стенокардией, аритмией сердца, атеросклерозом, артериальной гипертензией, недостаточностью лактазы, галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, перенесших нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда. Противопоказано применение Табекса для беременных женщин. Для лиц в возрасте от 40 до 65 лет применение Табекса рекомендовано с осторожностью. Фактически возможности применения Табекса очень ограничены и сопровождаются высокой вероятностью развития нежелательных реакций. При НЗТ нежелательные реакции в основном имеют местные проявления, включая кожные раздражения при использовании трансдермального пластыря, а также раздражение ротовой полости при использовании жевательной резинки, ротового спрея или таблеток. Доказано отсутствие связанных с применением НЗТ побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Применение НЗТ разрешено и является эффективным для беременных женщин как в дородовой, так и послеродовой период. Применение НЗТ также разрешено для подростков начиная с 12 лет. Таким образом, НЗТ не имеет противопоказаний и может применяться в широком возрастном диапазоне – от 12 лет и старше.

При проведении сравнительного анализа выявляются существенные различия в режимах применения медицинских препаратов. Цитизин показан только лицам с сильной мотивацией к отказу от табака. Он применяется в течение 25 дней со строгим требованием полного прекращения курения не позднее 5-го дня от начала лечения. Если данное требование не выполняется, то лечение полностью прекращается и может быть возобновлено только через 2–3 мес. НЗТ можно использовать в двух режимах – немедленный отказ от табака для лиц с высокой мотивацией к прекращению курения и постепенный отказ от табака для лиц с низким уровнем мотивации. Курс лечения продолжается от 3 до 12 мес., и в случае рецидива, после анализа и учета причин рецидива, повторный курс можно начинать немедленно. В связи с тем что не существует различий в эффективности между разными формами НЗТ, выбор формы может осуществляться в соответствии с предпочтениями пациента, что значительно повышает его комплаентность. Таким образом, НЗТ относится к персонализированной терапии и при составлении индивидуального плана лечения позволяет учесть степень никотиновой зависимости, предпочтения пациента, мотивацию к отказу от табака, особенности курительного поведения, что значительно повышает эффективность лечения.

### Литература

1. Benowitz N.L. *Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction* // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2008. Vol. 83(4). P. 531–541.
2. Stapleton J. *Cigarette smoking prevalence, cessation and relapse* // *Statistical Methods in Medical Research*. 1998. Vol. 7(2). P. 187–203.
3. Cahill K., Lancaster T., Perera R. *Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview of reviews* // *The Cochrane Library*. 2011. Issue 9.
4. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015). [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru)
5. Forrester R.M. *Have you eaten laburnum [brief report]?* // *Lancet* 1979. 11073.

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



# Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога

Профессор **Е.Н. Карева**

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», МЗ РФ, Москва  
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Для цитирования. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога // PMJ. 2016. № 12. С. 811–816.

Антигистаминные препараты (АГП) являются препаратами первой линии терапии при большинстве аллергических заболеваний. Они относятся преимущественно к безрецептурным средствам, давно и прочно вошли в нашу практику и применяются уже на протяжении более полувека. Часто выбор этих препаратов осуществляется эмпирически или даже отдается на откуп пациентам, однако есть множество нюансов, определяющих, насколько эффективен будет тот или иной препарат для конкретного пациента, а значит, к выбору этих средств необходимо подходить не менее ответственно, чем, например, к выбору антибиотиков.

Каждый специалист в своей клинической практике наверняка сталкивался с ситуациями, когда тот или иной препарат не оказывал должного клинического эффекта или же вызывал гиперергические реакции. От чего это зависит и как можно минимизировать риски? Вариативность ответа на лекарственное средство чаще всего связана с активностью ферментов метаболизма в печени у пациента, ситуация усугубляется в случае полипрагмазии (5 и более назначенных препаратов одновременно). Поэтому один из реальных путей снижения риска неадекватной реакции организма на препарат – выбор лекарственного средства, которое не метаболизируется в печени. Кроме того, выбирая АГП, важно оценить следующие параметры: сила и скорость наступления эффекта, возможность длительного применения, соотношение польза/риск (эффективность/безопасность), удобство применения, возможность применения при сопутствующей патологии в комбинации с другими препаратами у данного пациента, путь выведения, необходимость титрования дозы, цена.

Для решения обозначенной задачи рассмотрим текущую информацию по гистамину и антигистаминным препаратам.

## Гистамин и его роль в организме

Гистамин в организме человека осуществляет ряд физиологических функций, играет роль нейротрансмиттера и участвует во многих патобиологических процессах (рис. 1).

Основное депо гистамина в организме – тучные клетки и базофилы, где он находится в виде гранул в связанном состоянии. Наибольшее количество тучных клеток локализуется в коже, слизистых оболочках бронхов и кишечника.

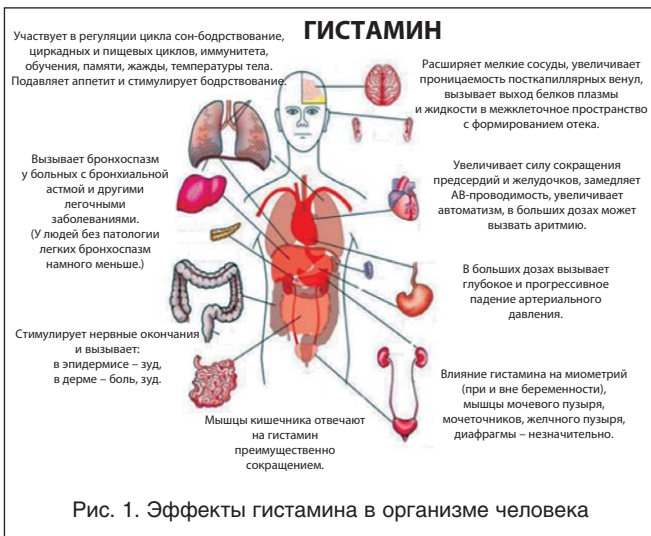
Гистамин реализует свою активность исключительно через собственные рецепторы. Современные представления о функциональной нагрузке рецепторов гистамина, их локализации и механизмах внутриклеточной сигнализации приведены в таблице 1.

Помимо физиологических функций, гистамин участвует в развитии воспалительного процесса любой природы. Гистамин вызывает зуд, чихание и стимулирует секрецию слизистой носа (ринорея), сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, гиперемии тканей, дилатацию мелких кровеносных сосудов, повышение сосудистой проницаемости для воды, белков, нейтрофилов, образование воспалительного отека (заложенность носа).

Не только при аллергических заболеваниях, но и при любых патологических процессах с выраженным воспалительным компонентом всегда повышен уровень гистамина в организме. Это показано при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхательного и урогенитального трактов, острых респираторных вирусных инфекциях, гриппе [1–3]. При этом суточное количество гистамина в моче при гриппе примерно такое же, как и при обострении аллергических заболеваний. Следовательно, патогенетически обоснованным и клинически полезным шагом является снижение активности гистаминовой системы в условиях ее повышенной активности. Принципиально подавить гистаминергическую активность организма можно либо через уменьшение количества свободного гистамина (торможение синтеза, активация метаболизма, торможение высвобождения из депо), либо через блокаду сигналов гистаминовых рецепторов. В клинической практике нашли применение препараты, стабилизирующие мембраны тучных клеток, тем самым предотвращающие выделение гистамина. Однако наступления желаемого действия при их использовании приходится долго ждать, и терапевтическая эффективность данной группы лекарств весьма умеренная, поэтому они применяются исключительно с профилактической целью. Быстрый и выраженный эффект достигается при использовании антигистаминных препаратов.

## Классификация антигистаминных препаратов

Согласно классификации, принятой Европейской академией аллергологов и клинических иммунологов,



все антигистаминные препараты подразделяются на 2 поколения в зависимости от их влияния на ЦНС.

**Антигистаминные препараты I поколения**

H<sub>1</sub>-антагонисты первого поколения проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и могут как стимулировать, так и подавлять работу ЦНС (рис. 2). Как правило, у большинства пациентов происходит второе. Седативное действие при приеме АГП I поколения субъективно отмечают 40–80% больных. Отсутствие седативного действия у отдельных пациентов не исключает объективного отрицательного влияния этих средств на когнитивные функции, на которые пациенты могут не обратить внимания (способность к управлению автомобилем, обучению и др.). Нарушение функции ЦНС наблюдается даже при использовании минимальных доз этих средств. Влияние АГП I поколения на ЦНС такое же, как при использовании алкоголя и седативных препаратов. Стимуляция отмечается у некоторых пациентов, получавших обычные дозы АГП, и проявляется беспокойством, нервозностью и бессонницей. Обычно центральное возбуждение характерно для передозировки АГП I поколения, оно может приводить к судорогам, особенно у детей.

При приеме АГП I поколения, помимо седативного эффекта и влияния на когнитивные функции, наблюдаются:

- кратковременный эффект (вынужденный прием 3–4 раза в сутки);
- быстрое развитие тахифилаксии (необходимо менять препарат через каждые 7–10 дней);
- низкая избирательность действия: помимо гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, они блокируют рецепторы ацетилхолина, адреналина, серотонина, дофамина и ионные каналы, вызывая множество побочных эффектов: тахикардию, сухость слизистых оболочек, повышение вязкости мокроты. Они могут способствовать повы-

шению внутриглазного давления, нарушать мочеиспускание, вызывать боли в желудке, запоры, тошноту, рвоту, увеличивать массу тела [4, 5]. Именно поэтому указанные препараты имеют ряд серьезных ограничений к применению среди пациентов с глаукомой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сердечно-сосудистой патологией и т. д.

При остром отравлении АГП I поколения их центральные эффекты представляют наибольшую опасность: больной испытывает возбуждение, галлюцинации, атаксию, нарушение координации, судороги и др. Фиксированные, расширенные зрачки на раскрасневшемся лице, вместе с синусовой тахикардией, задержкой мочи, сухостью во рту и лихорадкой весьма похожи на признаки отравления атропином.

У детей при передозировке АГП I поколения могут возникать возбуждение и судороги, поэтому специалисты во многих странах призывают отказаться в лечении



Рис. 2. Классификация антигистаминных препаратов

**Таблица 1. Гистаминовые рецепторы**

Тип	Локализация	Эффект стимуляции
H <sub>1</sub>	Эндотелиоциты	↑ проницаемость и вазодилатация → снижение АД → рефлекторная тахикардия; отек
	Экзокринные железы	Секреция назальных и бронхиальных желез (респираторные симптомы)
	Гладкие мышцы кишечника, бронхов, матки	Бронхоспазм, стимуляция моторики ЖКТ
	Нейтрофилы	↑ цитокинов, лимфокинов
	Эпителий, хондроциты, гепатоциты	↑ цитокинов
H <sub>1</sub> и H <sub>2</sub>	Ангиомиоциты	Вазоконстрикция (H <sub>1</sub> вены кожи, скелетных мышц, крупные коронарные артерии); вазодилатация (H <sub>2</sub> )
	Лейкоциты, тучные клетки	↑ цитокинов, лимфокинов, стимуляция воспаления
	Кожа	Триада Льюиса*
	Нейроны ЦНС	Боль и зуд, снижение аппетита, стимуляция кашлевых рецепторов, головная боль
	Сердце	↑ ЧСС (H <sub>2</sub> ), ↑ силы СС (H <sub>1</sub> )
H <sub>2</sub>	Обкладочные клетки слизистой желудка	Активация секреции HCl
H <sub>3</sub>	Пресинаптически в ЦНС (в базальных ганглиях, гиппокампе и коре)	Ингибируют высвобождение гистамина и других нейротрансмиттеров. Агонисты H <sub>3</sub> способствуют наступлению сна
H <sub>4</sub>	Эозинофилы, дендритные клетки, тучные клетки, моноциты, базофилы и Т-лейкоциты, ЖКТ, фибробласты кожи, ЦНС	Изменение формы клетки, хемотаксис, секреция цитокинов и усиление активности молекул адгезии

\*Льюиса триада (син.: Льюиса тройная реакция, Льюиса тройной ответ) – комплекс последовательно развивающихся сосудистых реакций на внутрикожное введение гистамина: ограниченная эритема, обусловленная местным расширением капилляров, ее распространение за счет расширения артериол и образование волдыря вследствие увеличения проницаемости сосудов кожи.  
ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СС – сердечные сокращения

детей от этой группы препаратов или применять их под строгим контролем. К тому же седативный эффект может ухудшить обучение и успеваемость детей в школе.

**Антигистаминные препараты II поколения**

Новые АГП (II поколения) не проникают через ГЭБ, не оказывают седативного действия (рис. 2).

Отметим: препараты III поколения пока не разработаны. Некоторые фармацевтические компании представляют новые препараты, появившиеся на фармацевтическом рынке, как АГП III – новейшего – поколения. К III поколению пытались отнести метаболиты и стереоизомеры современных АГП. Однако в настоящее время считается, что данные препараты относятся к АГП II поколения, поскольку между ними существенной разницы нет. Согласно Консенсусу по антигистаминным препаратам название «третье поколение» решено зарезервировать для обозначения синтезируемых в будущем АГП, которые по ряду основных характеристик будут отличаться от известных соединений.

В отличие от старых препаратов, АГП II поколения практически не проникают через ГЭБ и не вызывают седативного эффекта, поэтому их можно рекомендовать водителям, людям, работа которых требует концентрации внимания, школьникам и студентам. Здесь применен термин «практически», т. к. в очень редких случаях и при приеме препаратов II поколения возможны случаи седации, но это скорее исключение из правила и зависит от индивидуальных особенностей пациента.

АГП II поколения способны селективно блокировать H<sub>1</sub>-рецепторы, быстро оказывать клинический эффект с длительным действием (на протяжении 24 ч), как правило, не вызывают привыкания (нет тахифилаксии). В связи с их более высоким профилем безопасности они предпочтительны для пожилых пациентов (старше 65 лет).

**Антигистаминные препараты II поколения**

**Особенности фармакокинетики**

**Метаболизм АГП II поколения**

Все АГП II поколения разделяют на 2 большие группы, в зависимости от необходимости метаболической активации в печени (рис. 3).

Необходимость метаболической активации в печени сопряжена с рядом проблем, главными из которых являются опасность лекарственного взаимодействия и позднее наступление максимального терапевтического эффекта препарата. Одновременное применение двух и более препаратов, которые метаболизируются в печени, может привести к изменению концентрации каждого из лекарств. В случае параллельного применения индуктора ферментов лекарственного метаболизма (барбитураты, этанол, трава зверобоя и пр.) скорость метаболизма антигистамина увеличивается, концентрация

снижается и эффект не достигается или слабо выражен. При одновременном использовании ингибиторов ферментов печени (противогрибковые азолы, грейпфрутовый сок и др.) скорость метаболизма АГП замедляется, что вызывает повышение концентрации «пролекарства» в крови и увеличение частоты и выраженности побочных эффектов.

Самым удачным вариантом АГП являются препараты, не метаболизируемые в печени, эффективность которых не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия. Примером такого АГП II поколения является препарат цетиризин.

**Скорость наступления эффекта АГП II поколения**

Одним из важнейших аспектов действия препарата является скорость наступления эффекта.

Среди АГП II поколения самый короткий период достижения C<sub>max</sub> отмечен у цетиризина и левоцетиризина. Следует отметить, что антигистаминное действие начинается развиваться значительно раньше и является минимальным у препаратов, не требующих предварительной активации в печени, например у цетиризина – уже через 20 мин (табл. 2).

**Распределение АГП II поколения**

Следующей важнейшей характеристикой лекарственного средства является объем распределения. Этот показатель свидетельствует о преимущественной локализации препарата: в плазме, межклеточном пространстве или внутри клеток. Чем этот показатель выше, тем больше препарата поступает в ткани и внутрь клеток. Малый объем распределения свидетельствует о том, что препарат преимущественно находится в сосудистом русле (рис. 4). Для АГП локализация в кровотоке является оптимальной потому, что здесь представлены основные его клетки-мишени (иммунокомпетентные клетки крови и эндотелий сосудов).

Значения объема распределения (литр/кг) у АГП II поколения по возрастающей следующие: цетиризин (0,5) < фексофенадин (5,4–5,8) < дезлоратадин (49) < эбастин (100) < лоратадин (119) (рис. 5). Малый объем распределения обеспечивает: а) высокие концентрации данного АГП на поверхности клеток-мишеней, следовательно, точно направленное действие и высокую терапевтическую эффективность; б) отсутствие накопления в паренхиматозных органах и безопасность применения.

**Особенности фармакодинамики**

Фармакологические эффекты АГП опосредованы гистаминовыми рецепторами, селективность в отношении разных подтипов, сила и длительность связывания с



Рис. 3. Особенности метаболизма антигистаминных препаратов

**Таблица 2. Отдельные фармакокинетические свойства АГП II поколения**

Препарат	Начало эффекта после приема препарата, мин	Время достижения максимальной концентрации – T C <sub>max</sub> , ч
Цетиризин	20	1
Левоцетиризин	12	0,9
Лоратадин	30	Активный метаболит – 2,5
Дезлоратадин	30	2–6
Фексофенадин	60	2,6
Эбастин	60	Активный метаболит – 2,6–4,0



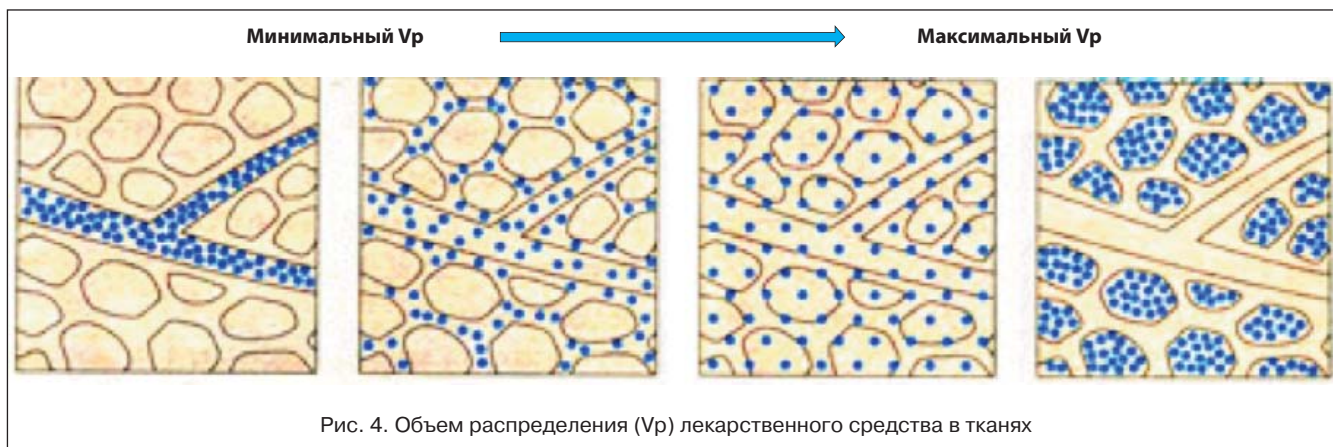


Рис. 4. Объем распределения (Vp) лекарственного средства в тканях

которыми варьируют у разных препаратов. Отличительной характеристикой АГП II поколения цетиризина является его высокий аффинитет – способность надолго связывать гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы: их занятость через 4 ч после приема препарата составляет 90%, через 24 ч – 57%, что превышает аналогичные показатели других АГП. Важнейшим свойством антигистаминных препаратов является их способность снижать экспрессию гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, тем самым уменьшать чувствительность тканей к гистамину [8, 9].

По силе антигистаминного действия АГП II поколения можно расположить в следующем порядке: цетиризин >> эбастин > фексофенадин >> лоратадин (рис. 6) [10].

Противоаллергический эффект отдельных АГП (цетиризин) включает так называемое дополнительное, вне-H<sub>1</sub>-рецепторное действие, в совокупности с которым реализуется противовоспалительное действие препарата.

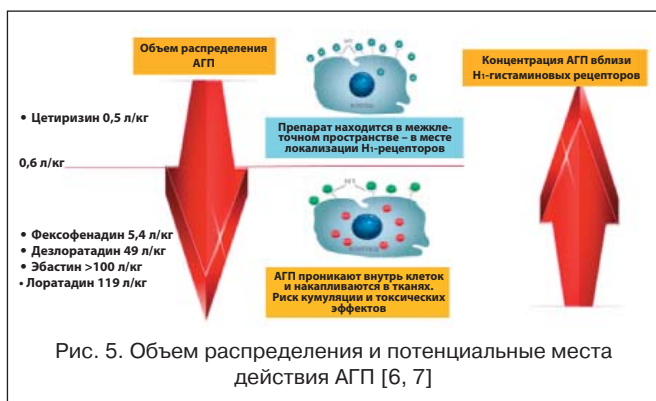


Рис. 5. Объем распределения и потенциальные места действия АГП [6, 7]

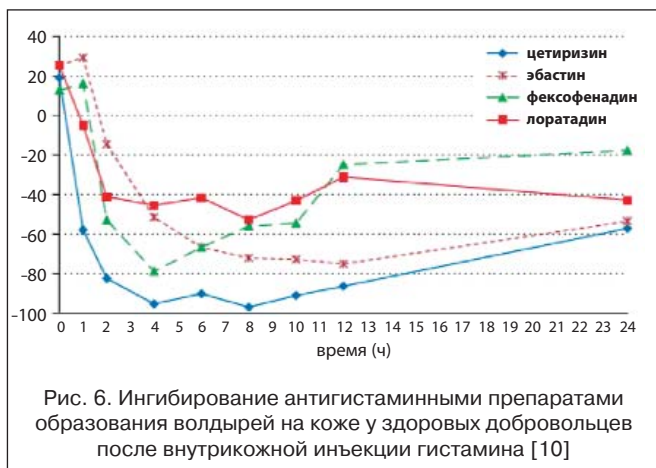


Рис. 6. Ингибирование антигистаминными препаратами образования волдырей на коже у здоровых добровольцев после внутрикожной инъекции гистамина [10]

### Побочные эффекты АГП

Побочные эффекты АГП включают холинолитические эффекты (сухость во рту, синусовая тахикардия, запор, задержка мочи, нарушение зрения), адренолитическое (гипотензия, рефлекторная тахикардия, тревожность), антисеротониновое (повышение аппетита), центральное антигистаминное действие (седация, повышение аппетита), блокада калиевых каналов в сердце (желудочковая аритмия, удлинение QT) [11]. Избирательность действия препаратов на целевые рецепторы и способность проникать или не проникать через ГЭБ определяют их эффективность и безопасность [12].

Среди АГП II поколения наименьшим сродством к М-холинорецепторам, а значит, практически полным отсутствием холинолитического действия, обладают препараты цетиризин и левоцетиризин (табл. 3) [13].

Некоторые АГП могут вызывать развитие аритмий. «Потенциально кардиотоксичными» являются терфенадин и астемизол. Из-за способности вызывать потенциально фатальную аритмию – трепетание-мерцание (нарушение метаболизма при болезни печени или на фоне ингибиторов CYP3A4) терфенадин и астемизол запрещены к применению с 1998 и 1999 гг. соответственно. Среди существующих в настоящее время АГП эбастин и рупатадин обладают кардиотоксичностью, и их не рекомендуется применять лицам с удлиненным интервалом QT, а также с гипокалиемией. Кардиотоксичность повышается при одновременном их приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT, – макролидами, противогрибковыми средствами, блокаторами кальциевых каналов, антидепрессантами, фторхинолонами.

### Цетиризин

Особое место среди препаратов II поколения занимает цетиризин. Наряду со всеми преимуществами не-

**Таблица. 3. Селективность основных антигистаминных препаратов II поколения (чем больше коэффициент, тем выше селективность в отношении H<sub>1</sub>-рецептора [13])**

АГП	Относительная селективность связывания препаратов с рецепторами гистамина и мускариновыми холинорецепторами				
	H <sub>1</sub> /M <sub>1</sub>	H <sub>1</sub> /M <sub>2</sub>	H <sub>1</sub> /M <sub>3</sub>	H <sub>1</sub> /M <sub>4</sub>	H <sub>1</sub> /M <sub>5</sub>
Цетиризин	>25,000	~100,000	~50,000	~20,000	>75,000
Дезлоратадин	~50	>50	~100	~50	~125
Фексофенадин	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
Левоцетиризин	>25,000	>75,000	~50,000	>25,000	~100,000
Лоратадин	~100	>350	~100	~100	>500

седативных антигистаминов, цетиризин демонстрирует свойства, выделяющие его из ряда препаратов нового поколения и обеспечивающие его высокую клиническую эффективность и безопасность [5, 14]. В частности, он обладает дополнительной противоаллергической активностью, быстрой скоростью наступления эффекта, у него отсутствует опасность взаимодействия с другими лекарственными веществами и продуктами питания, что открывает возможность безопасного назначения препарата пациентам при наличии сопутствующих заболеваний.

Эффект действия цетиризина складывается из влияния на обе фазы аллергического воспаления. Противоаллергический эффект включает так называемое вне-Н<sub>1</sub>-рецепторное действие: торможение высвобождения лейкотриенов, простагландинов в слизистой оболочке носа, коже, бронхах, стабилизацию мембран тучных клеток, торможение миграции эозинофилов и агрегацию тромбоцитов, подавление экспрессии ICAM-1 клетками эпителия [7, 15].

Многие авторы, как зарубежные, так и отечественные, считают цетиризин эталоном современного АГП. Он является одним из наиболее изученных АГП, доказавшим свою эффективность и безопасность во множестве клинических исследований. Для пациентов, которые плохо отвечают на другие АГП, рекомендуется именно цетиризин [16]. Цетиризин полностью соответствует требованиям, предъявляемым к современным АГП [17].

Для цетиризина характерны время полувыведения 7-11 ч, длительность эффекта – 24 ч, после курсового лечения эффект сохраняется до 3-х суток, при дли-

тельном применении – до 110 нед., не наблюдается привыкания. Длительность эффекта цетиризина (24 ч) объясняется тем, что эффект АГП определяется не только концентрацией в плазме, но и степенью связывания с белками плазмы крови и с рецепторами.

Цетиризин практически не метаболизируется в печени и выводится преимущественно почками, поэтому может применяться даже у пациентов с нарушениями функции печени. А вот для больных с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы препарата.

**Цетрин – эффективный качественный дженерик цетиризина по доступной цене**

В настоящее время из препаратов цетиризина, помимо оригинального (Зиртек), зарегистрировано 13 генерических препаратов (дженериков) разных производителей [18]. Актуальным является вопрос о взаимозаменяемости дженериков цетиризина, их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату и выборе оптимального средства для лечения аллергических заболеваний. Стабильность лечебного эффекта и терапевтическая активность воспроизведенного препарата определяются особенностями технологии, качеством активных субстанций и спектром вспомогательных веществ. Качество субстанций препаратов разных производителей может существенно отличаться. Любое изменение в составе вспомогательных веществ может сопровождаться фармакокинетическими отклонениями (снижением биодоступности и возникновением побочных эффектов) [18].

Дженерик должен быть безопасным в применении и эквивалентным оригинальному препарату. Два

**КРУГЛЫЙ ГОД, В СЕЗОН ЛЮБОЙ – ЦЕТРИН СО МНОЙ!**

Dr.Reddy's 



- Снимает различные симптомы аллергии
- Действует уже через 20 минут\*
- Всего одна таблетка в сутки

\* Инструкция по медицинскому применению.

Для медицинских специалистов. Для конференций. Регистрационный номер: П № 013283/01

Для дополнительной информации обращайтесь в ООО «Др. Редди'с Лабораторис»: 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1. Тел.: + 7 (495) 783 2901.

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**

Реклама



лекарственных препарата считают биоэквивалентными (фармакокинетически эквивалентными), если они после введения одним путем (например, внутрь) в одинаковой дозе и схеме имеют одинаковую биодоступность (доля лекарственного средства, попавшего в кровоток), время достижения максимальной концентрации и уровень этой концентрации в крови, время полувыведения и площадь под кривой «время-концентрация». Перечисленные свойства необходимы для проявления должной эффективности и безопасности препарата.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, биоэквивалентность дженерика следует определять по отношению к официально зарегистрированному оригинальному лекарственному препарату.

Исследование биоэквивалентности стало обязательным при регистрации препаратов с 2010 г. FDA (*Food and Drug Administration* – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) ежегодно издает и публикует «Оранжевую книгу» с перечнем препаратов (и их производителей), которые считаются терапевтически эквивалентными оригинальным.

Кроме того, важно обращать внимание на соблюдение международных стандартов производства (GMP) при изготовлении препаратов. К сожалению, пока не все производители (особенно отечественные) имеют производство, соответствующее требованиям GMP, а это может сказаться на качестве препаратов, а значит, на эффективности и безопасности дженериков.

Таким образом, при выборе дженериков существует ряд надежных ориентиров: авторитет фирмы-производителя, соблюдение GMP, включение в «Оранжевую книгу» FDA [19]. Всем перечисленным критериям полностью соответствует препарат Цетрин компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Цетрин выпускается международной фармацевтической компанией, производственные площадки которой сертифицированы по GMP. Он биоэквивалентен оригинальному препарату [20], включен в «Оранжевую книгу» FDA как препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью. Кроме того, Цетрин имеет длительный успешный опыт применения на территории России и большую собственную доказательную базу.

В сравнительном исследовании терапевтической эффективности и фармакоэкономики препаратов цетиризина разных производителей в лечении хронической крапивницы показано, что наибольшее количество пациентов, достигших ремиссии, было в группах, получавших Зиртек и Цетрин, при этом лучшие результаты с точки зрения экономической эффективности продемонстрировала терапия Цетрином [21, 22].

Длительная история использования Цетрина в условиях отечественной клинической практики доказала его высокую терапевтическую эффективность и безопасность. Цетрин – препарат, обеспечивающий практическую потребность клинической медицины в эффектив-

ном и безопасном противогистаминном лекарственном средстве, доступном широкому кругу пациентов.

### Литература

1. Georgitis J.W. 1, Stone B.D., Gottschlich G. Nasal inflammatory mediator release in ragweed allergic rhinitis: correlation with cellular influx into nasal secretions // *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1991. Vol. 96(3). P. 231–237.
2. Ray N.F., Baraniuk J.N., Thamer M., Rinehart C.S., Gergen P.J., Kaliner M., Josephs S., Pung Y.H. // *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Mar. Vol. 103(3 Pt 1) P. 408–414.
3. Skoner D.P.1, Gentile D.A., Fireman P., Cordoro K., Doyle W.J. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Oct. Vol. 87(4). P. 303–306.
4. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Антигистаминные препараты в контроле atopических заболеваний у детей // *PMЖ*. 2012. Т. 20. № 2. С. 56–57.
5. Гушин И.С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов // *Лечащий врач*. 2009. № 5.
6. Tillement J.P. The advantages for an H1 antihistamine of a low volume of distribution // *Allergy*. 2000. Vol. 55(suppl 60). P. 17–21.
7. Gillman S., Gillard M., Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines // *Allergy Asthma Proc*. 2009. Vol. 30. P. 366–376.
8. Dinh Q.T., Cryer A., Dinh S. et al. Transcriptional up-regulation of histamine receptor-1 in epithelial, mucus and inflammatory cells in perennial allergic rhinitis // *Clin Exp Allergy*. 2005. Vol. 35. P. 1443–1448.
9. Hiroyuki Mizuguchi1., Shohei Ono1., Masashi Hattori1., Hiroyuki Fukui1. Inverse Agonistic Activity of Antihistamines and Suppression of Histamine H1 Receptor Gene Expression // *J Pharmacol Sci*. 2012. Vol. 118. P. 117–121.
10. Grant J.A., Danielson L., Rihoux J.P. et al. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects // *Allergy*. 1999. Vol. 54. P. 700–707.
11. Bachert C., Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma // *J. Asthma*. 2011. Vol. 48(9). P. 965–973.
12. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study // *ReprodToxicol*. 2008 Sep. Vol. 26(1) P. 19–23.
13. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity // *Inflamm Res*. 2003. Vol. 52(suppl 1). P. 49–50.
14. Емельянов А.В., Кочергин Н.Г., Горячкина Л.А. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов // *Клиническая дерматология и венерология*. 2010. № 4. С. 62–70.
15. Golightly L.K., Greos L.S. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders // *Drugs* 2005. Vol. 65. P. 341–384.
16. Dos Santos R.V., Magerl M., Mlynek A., Lima H.C. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Jun. Vol. 102(6). P. 495–499.
17. Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в практике поликлинического врача // *Лечащий врач*. 2011. Vol. 4. P. 13–15.
18. Татаурцикова Н.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов в практике врача-терапевта // *Фарматека*. 2011. № 11. С. 46–50.
19. Карева Е.Н. Качество лекарственного препарата // *Российские медицинские вести*. 2014. Т. 19. № 4. С. 12–16.
20. Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Цетрин, таблетки 0,01 (Д-р Редди' с Лаботорис ЛТД, Индия) и Зиртек таблетки 0,01 (UCB Pharmaceutical Sector, Германия). СПб., 2008.
21. Некрасова Е.Е., Пономарева А.В., Федоскова Т.Г. Рациональная фармакотерапия хронической крапивницы // *Рос. аллергологический журнал*. 2013. № 6. С. 69–74.
22. Федоскова Т.Г. Антигистаминные препараты: мифы и реальность // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 5. С. 50–56.



IV МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»  
27–29 ОКТЯБРЯ 2016 ГОДА

## ШЕЙКА МАТКИ И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ. ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ»

МАРС



- Болезни шейки матки в XXI веке: время новостей
- Цервикальный скрининг: опыт успешного внедрения, обзор проблем

- ВПЧ-ассоциированные болезни: врачебная тактика

- Вульвовагиниты, эпителиальная дисплазия и средства контрацепции

- Эстетическая гинекология

- Беременность у женщин с цервикальным раком

- Подготовка шейки матки к родам: программированные роды

- Лазерное омоложение влагалища и вульвы

Тел./факс: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru. Сайт: www.praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens; группа в Фейсбуке: facebook.com/Stpraesens; профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens

Только для медицинских работников

Реклама

Status Praesens  
Partners

## РМЖ

№ 12, 2016  
105066, г. Москва,  
Спартакoвская ул., д. 16, стр. 1  
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55  
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru  
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>  
для корреспонденции: п/о 105064, а/я 399

### директор

К.Н. Понкратова

### исполнительный директор

А.М. Шутая

### директор по развитию

Е.В. Семенова

### редакционная коллегия

главный редактор

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

медицинский редактор

Д.О. Орлов

### научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

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. В.А. Куташов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. В.В. Цурко

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Н.Н. Яхно

### коммерческий директор

О.В. Филатова

### директор по рекламе

Е.Л. Соснина

### отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будыльникова

### дизайн

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

Е.В. Тестова

### отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

### техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднерoвский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 70000 экз. Заказ № 21500

Распространяется по подписке

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

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

# Эуфорбиум КОМПОЗИТУМ

## Комплексная терапия ринитов и синуситов



Назальный спрей **Эуфорбиум композитум** обладает доказанным действием при ринитах и синуситах различного генеза.

Благодаря своим натуральным компонентам растительного и минерального происхождения, препарат восстанавливает функции слизистых, купирует симптомы заболевания и оказывает противовирусное действие на РС-вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Не уступая по действенности симпатомиметикам<sup>1</sup>, **Эуфорбиум композитум** имеет оптимальную переносимость, может назначаться детям с 4 лет и приниматься длительное время, не вызывая синдрома отмены.

При появлении первых симптомов ринита и заложенности носа рекомендуется применять спрей **Эуфорбиум композитум** по 1-2 впрыскивания в каждую ноздрю 3-5 раз в сутки. Для детей дозировка – по 1 впрыскиванию 3-4 раза в день.

1. Ammerschläger H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2005;12:24-31.