

А.В. Сусеков, д.м.н., Н.В. Хохлова, отдел возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний РКНПК, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Липримар®. Пятнадцать лет убедительных доказательств

Продолжение. Начало на стр. 45.

Выгодные преимущества аторвастатина (Липримар®) — «критическая масса» результатов исследований, проведенных в специальных популяциях: АГ, СД, ОКС, семейная гиперлипидемия и т.д. Ретроспективные анализы этих исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость оригинального аторвастатина у больных с пограничными гиперферментемиями (вторичный анализ исследования GREACE), а также в подгруппе больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) из исследования TNT.

Безопасность терапии аторвастатином

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы — наиболее хорошо изученный класс препаратов, и дискуссии относительно их безопасности уже давно закрыты. С. Newman et al. в 2006 году опубликовали результаты по безопасности лечения аторвастатином в дозе 10–80 мг/сут на основании данных 49 клинических исследований у 14 236 пациентов. В этом метаанализе 30% больных получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут более года и более 34% — в дозе 10 мг/сут. Частота побочных эффектов была сопоставимой в подгруппах пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 и 80 мг/сут. Отмена аторвастатина из-за побочных эффектов, связанных с лечением, отмечалась редко, и ее частота для группы больных, получавших препарат в дозе 10 мг/сут, составила 2,4%, 80 мг/сут — 1,8%, в группе плацебо частота прекращения терапии по той же причине составила 1,2%. Частота серьезных, нефатальных побочных эффектов для этих групп составила соответственно 6,2, 8 и 5,6%, статистическая разница между группами не отмечена.

Основными побочными эффектами при лечении 10 и 80 мг/сут аторвастатина были проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта, причем одинаково редко на фоне применения обеих доз. Миалгии наблюдались крайне редко во всех трех группах; повышение активности КФК более 10 ВПН отмечалось лишь у двух пациентов (0,06%), получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Безопасность лечения аторвастатином в суточной дозе 80 мг была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях с «твердыми» конечными точками (MIRACL, PROVE-TIMI 22, IDEAL, TNT и т.д.). В этих исследованиях участвовали более 17 тыс. пациентов, период активного лечения варьировал от 16 нед до 4,8 года. Показатель наиболее часто встречавшегося побочного эффекта статиновой терапии — миопатии — колебался от 0% в исследовании MIRACL и AVERT до 4,8% в TNT.

Аторвастатин преимущественно метаболизируется в печени через систему цитохромом P450 3A4 и экскретируется с желчью. Только 2% аторвастатина и его метаболитов выводится с почками, поэтому нет необходимости корректировать дозу препарата у пациентов с ХПН, включая тех, у кого скорость клубочковой фильтрации не превышает 30 мл/мин/1,75 м². Безопасность и хорошая переносимость лечения оригинальным аторвастатином были продемонстрированы в исследованиях, в которых участвовали пациенты с прогрессирующей диабетической ретинопатией (PLANET I) и прогрессирующей ХПН недиабетической этиологии (PLANET II). Таким образом, к настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения и достаточная база научных данных, подтверждающих хорошую переносимость и безопасность приема оригинального аторвастатина по всему диапазону доз от 10 и 80 мг/сут. С учетом того, что в мировой клинической практике доказан хороший профиль переносимости и безопасности высоких доз оригинального аторвастатина (80–160 мг/сут),

врачи в повседневной клинической практике должны более широко и решительно назначать Липримар® в дозах 20 и 40 мг/сут.

В начале ноября 2010 г. в Москве состоялся Совет Экспертов ВНОК, НОА, РосОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике. Ведущие российские эксперты были единодушны во мнении, что для больных высокого и очень высокого риска (ИБС, ОКС перенесенный ИМ, ишемический инсульт, ТИА, семейная гиперлипидемия и др.) адекватная доза аторвастатина должна составлять не менее 80 мг/сут на неопределенно долгое время с целью снижения общей и сердечно-сосудистой смертности. Целевые значения холестерина — ниже 2,0 ммоль/л. Больным с неосложненной стабильной формой ИБС была рекомендована доза аторвастатина 40 мг/сут на максимально длительный срок. В первичной профилактике лицам без ИБС, но с высоким сердечно-сосудистым риском, и пациентам с ИБС и низким уровнем ХС ЛПНП (<2,0 ммоль/л) была рекомендована стартовая доза аторвастатина 20 мг/сут. При подготовке к операциям по реваскуляризации миокарда следует рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства — в дозе 80 мг за 12 ч и в дозе 40 мг за 2 ч с целью улучшения исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений. Также отмечено, что всем пациентам высокого риска при подготовке к операциям, в т.ч. вне сердечно-сосудистой системы, следует назначить препарат в дозе от 20 до 80 мг/сут периоперационно (не менее чем за месяц до вмешательства) с целью снижения заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периоде. В ходе дискуссии эксперты также пришли к выводу о том, что, несмотря на то что доказательная база аторвастатина 10–80 мг способствовала снижению целевых уровней липидов и формированию современных рекомендаций, необходимо повышение суточных доз аторвастатина в повседневной практике.

Заключение

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) согласно знаменитому американскому кардиологу Е. Braunwald входят в десятку самых значительных открытий в современной кардиологии. Сегодня статины являются золотым стандартом в первичной и вторичной профилактике атеросклероза.

Аторвастатин (Липримар®) — современный синтетический ингибитор ГМГ-КоА редуктазы, самый назначаемый статин в мире, который хорошо изучен в клинических исследованиях в различных популяциях больных (первичная и вторичная профилактика, лица высокого сердечно-сосудистого риска с СД 2 типа, АГ, после перенесенного инсульта/ТИА, со стабильной ИБС и т.д.). Программа повышения доз в клинической практике, исследования с аторвастатином в дозе 80 мг/сут послужили катализатором для широкого распространения концепции «агрессивного» снижения липидов и гипотезы «чем меньше уровни ХС ЛПНП, тем лучше». В результате этих исследований было получено обоснование современных целевых уровней ХС ЛПНП для различных популяций пациентов. С учетом того, что новых целевых уровней ХС ЛПНП достигают только 25–30% пациентов с ИБС, назрела объективная необходимость в повышении стартовых доз статинов, более широком использовании синтетических ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и комбинированной гиполлипидемической терапии.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении.

«Национальная фармакотерапия в кардиологии», № 7(2), 2011 г.

Информационная статья опубликована при поддержке компании Pfizer.

М.В. Полулях, д.м.н., Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины, г. Киев

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)

Изучение анкилозирующего спондилита длится более трехсот лет. Впервые схематическое патологоанатомическое изучение останков скелета больного анкилозирующим спондилитом провел Bernard Corron в 1691 году, первое клиническое описание болезни сделано Benjamin Travers в 1824 году, а клинические и патологоанатомические особенности заболевания осветил в 1877 году Charles Fagge из лондонского Госпиталя Гая.

Практически в то же время (в 1892 году) в России первое клиническое описание болезни сделал В.М. Бехтерев в работе «Одеревенелость позвоночника и искривление его как особая форма заболевания». Симптомы заболевания В.М. Бехтерев расценивал как проявление разлитого воспалительного процесса в тканях вокруг спинного мозга, а анкилозирующий процесс позвоночного столба — как следствие дегенеративных изменений и статических нагрузок.

В 1894 году Adolf Strumpel (Германия) описал трех больных с поражением позвоночного столба и тазобедренных суставов. Он показал, что основу заболевания составляет хронический анкилозирующий воспалительный процесс в позвоночном столбе и крестцово-подвздошных суставах, а Pierre Marie (Франция) в 1898 году описал форму болезни, которая сопровождалась полным сращением позвонков и более или менее выраженным анкилозом корневых (плечевых, тазобедренных) суставов при интактности малых сочленений, и дал ей название «ризомеличный спондилез» (spondylose rhyomelique).

В этих работах фактически и были выделены два типа заболевания, которые вошли в литературу под названиями «болезнь Бехтерева» и «болезнь Штрюмпеля-Мари», различающихся между собой преобладанием тех или иных клинических проявлений. На территории Скандинавии, Австрии, Германии, России заболевание получило наиболее распространенное название «болезнь Бехтерева».

В 1904 году Frenkel предложил назвать болезнь анкилозирующим спондилоартритом. Это название получило наиболее широкое распространение в мировой литературе, в 10-й международной статистической классификации это заболевание было зашифровано как анкилозирующий спондилит.

В большинстве случаев анкилозирующий спондилит начинается в молодом трудоспособном возрасте — 16–30 лет. Его распространенность широко варьирует — в странах Европы заболевание встречается с частотой от 0,05 до 1,8, что составляет в среднем 0,1–0,2%.

Постановка диагноза «анкилозирующий спондилит» может быть простой и сложной, все зависит от того, в какой стадии патологического процесса пациент обратился к врачу и в какой мере врач знаком с ранними симптомами болезни. Это обусловлено наличием клинических вариантов и особенностями течения патологического процесса. Успех ранней диагностики зависит от системности и всесторонности обследования с учетом жалоб, первых клинических проявлений заболевания, метрологических, лабораторных и рентгенологических данных.

В начале заболевания четких клинических и рентгенологических симптомов анкилозирующего спондилита нет. Заболевание, как правило, начинается незаметно.

Хроническая боль в поясничном отделе позвоночного столба — наиболее общая и характерная жалоба больных анкилозирующим спондилитом. Боль имеет ноющий характер, ее тяжело локализовать. Поясничную боль можно считать наиболее частым первым клиническим проявлением болезни, которая наблюдается почти у 60% пациентов. В некоторых случаях боль в позвоночном столбе отсутствует или

не настолько беспокоит, чтобы больной обращался к врачу. При осмотре таких пациентов необходимо обращать внимание на наличие изменений осанки, которая наиболее часто характеризуется увеличением грудного кифоза и сглаживанием поясничного лордоза. Возникает ограничение движений в поясничном отделе позвоночного столба: сгибание, разгибание, осевое скручивание, боковые сгибания.

Раннее ограничение подвижности позвоночного столба связано с болью и рефлекторным спазмом мышц, поэтому подвижность позвоночного столба улучшается после приема нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов, что можно считать одним из диагностических тестов анкилозирующего спондилита.

Боль и скованность в позвоночнике могут усиливаться после отдыха, ночью, утром. Время от времени боль может беспокоить больного ночью, что заставляет его вставать, делать активные движения, которые облегчают состояние. Скованность имеет тенденцию уменьшаться после зарядки, массажа, горячего душа.

Довольно часто первые клинические признаки болезни проявляются глубокой болью в седалищной или крестцово-подвздошной области, которая сначала бывает односторонней и транзиторной, но спустя некоторое время принимает постоянный характер и становится двусторонней. Больные не всегда четко локализируют боль в ягодицах, крестцово-подвздошных и тазобедренных суставах. Воспалительный процесс переходит с одного сустава на другой, может бесследно исчезать после курса консервативного лечения, часто рецидивировать, особенно в осенний и зимний периоды. Лишь через несколько лет после начала заболевания в патологический процесс привлекается осевая скелет.

Иногда больных беспокоит только скованность в позвоночном столбе, периодическая мышечная боль и боль в пятке (кальканеодиния).

Типичным для больных анкилозирующим спондилитом является обострение симптомов в холодное время года, особенно при повышенной влажности, что становится причиной ошибочного диагноза «ревматизм».

Боль в области ягодицы, верхней трети бедра часто принимают за радикулит.

Заболевание также может начаться с боли в суставах, чаще в тазобедренных, коленных, иногда — в суставах стоп. Поскольку на начальной стадии заболевания диагноз, как правило, не устанавливают, больному назначают противовоспалительную терапию, от которой боль затихает, но со временем возобновляется, к ней присоединяется боль в позвоночнике, крестцово-подвздошных суставах. Нередко боль в суставах конечностей может длительное время не беспокоить, а охватывать только позвоночник и крестцово-подвздошные суставы.

Один из характерных ранних симптомов анкилозирующего спондилита — боль в грудной клетке, которая возникает из-за воспаления дугоотростчатых и реберно-позвоночных суставов позвоночного столба в грудном отделе, грудино-реберных и ключично-акромиальных суставов. Боль усиливается при кашле, чихании и при сдавливании грудной клетки. В дальнейшем больные отмечают уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки. Воспаление



М.В. Полулях

в суставах позвоночного столба можно выявить при нажатии в паравертебральных точках на уровне 7-12-го грудных позвонков, которое вызывает боль. Воспаление в суставах позвоночного столба вызывает рефлекторное вовлечение мышц спины и живота.

Необходимо обратить внимание на то, что, кроме осевого скелета и периферических суставов, в патологический процесс часто вовлекаются слизистые сумки, сухожилия в месте их прикрепления к костям. Это энтезиты, в основе которых лежит воспаление в местах прикрепления к костям, которое проявляется периоститом и резорбцией периоста и костной ткани с последующим формированием остеофитов и синдесмофитов. Энтезопатии сопровождаются болью в пятках, бугристостью седалищных и большеберцовых костей, лонно-го симфиза, больших вертелов.

Иногда до возникновения первых признаков заболевания появляются недомогание, потеря аппетита, возникает лихорадка с простудой, артрит, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка. У больных отмечают значительную потливость, выраженную влажность ладоней, быструю усталость при физических нагрузках.

Со временем больные отмечают уменьшение экскурсии грудной клетки, которая постепенно становится плоской. У большинства пациентов с анкилозирующим спондилитом преобладает брюшной тип дыхания, поскольку участие реберно-позвоночных суставов и суставов грудины ограничивается сначала через боль в приведенных выше суставах, что вызвано воспалительным процессом, а со временем фиброзным и костным анкилозами. Изменение величины экскурсии грудной клетки позволяет выявить воспалительный процесс в реберно-позвоночных суставах и суставах грудины. Эти изменения определяют при измерении окружности грудной клетки на уровне IV межреберья на вдохе и выдохе. В норме разность окружности грудной клетки при максимальном вдохе и выдохе составляет в среднем 6-8 см. На начальных стадиях развития анкилозирующего спондилита отмечается уменьшение экскурсии грудной клетки, а после развития анкилоза в реберно-позвоночных суставах и суставах грудины может составлять 1-2 см или полностью отсутствовать.

У больных анкилозирующим спондилитом при ограничении грудного дыхания, при глубоком вдохе можно наблюдать напряжение передней группы мышц шеи. На этом базируется симптом Богданова. Для его выявления необходимо нажать рукой на эпигастральную область тела больного, тем самым ограничив дыхание животом. Если при вдохе напряжение мышц шеи значительно увеличивается, то симптом считается положительным. С прогрессированием болезни изменяется осанка больного: развивается кифоз в грудном отделе позвоночника, гиперлордоз в шейном, сглаживается поясничный лордоз, прогрессирует сгибание туловища вперед, формируется поза просителя. Вместе с тем болезнь может протекать и по другому типу, когда формируется плоская спина.

При вовлечении в патологический процесс суставов конечностей воспаляются синовиальный и фиброзный слои суставной капсулы, суставной хрящ и субхондриальная

костная ткань поврежденных суставов. Воспалительный процесс охватывает внутрисуставные образования (например, крестообразные связки, мениски и т. п.) и около-суставные связочные структуры. Возникает отек мягких тканей, развиваются дистрофические и некротические изменения, фиброз в суставной капсуле, движения в суставах ограничиваются, возникают контрактуры, фиброзные, а со временем и костные анкилозы. Такие больные теряют возможность ходить и обслуживать себя.

У больных с высокой активностью патологического процесса, которых длительное время беспокоит боль в суставах, формируются дискордантные установки в суставах, больные теряют возможность обслуживать себя, остаются прикованными к постели.

Важное значение в диагностике заболевания имеет рентгенография.

Наибольшее внимание отводится крестцово-подвздошным суставам. Учитывая особенности анатомического строения, рентгенограмму крестцово-подвздошных суставов выполняют в прямой и косой проекциях при развороте таза на 15° относительно горизонтальной плоскости. Однако не всегда удается получить информативную картину состояния крестцово-подвздошных суставов с помощью рентгенограммы.

Более информативные данные получают при томографическом исследовании крестцово-подвздошных суставов.

Изменения на томограмме в этих суставах имеют стадийный характер и отвечают изменениям, которые наблюдаются при рентгенологическом обследовании. Однако томографическое исследование крестцово-подвздошных суставов имеет большую сравнительно с рентгенологическим исследованием информативность.

Поражения позвоночного столба при анкилозирующем спондилите сопровождаются биомеханическими и структурными изменениями, которые проявляются выпрямлением или усилением физиологических искривлений позвоночника. Структурные изменения возникают в связках и костной ткани позвоночника и проявляются окостенением и деструктивно-продуктивным процессом в межпозвоночных суставах, что в конечном итоге заканчивается костными анкилозами.

Одним из ранних рентгенологических симптомов является выпрямление физиологических искривлений позвоночника, то есть на рентгенограмме в боковой проекции шейный, грудной и поясничный отделы позвоночника размещены по одной оси. В некоторых случаях выявляется усиление кифоза грудного отдела при выпрямлении шейного и поясничного отделов позвоночника. Позже окостенение связок продолжается в местах наибольших нагрузок. На следующих стадиях возникает тотальное окостенение передней, задней продольных и других связок позвоночника. Отмечена слаженность талии позвонков за счет гипертостоза. Передняя продольная связка сращена с надкостницей тел позвонков и перебрасывается через межпозвоночные диски. Именно поэтому патологические изменения передней продольной связки наблюдаются в телах позвонков и не проявляются в межпозвоночных дисках.

На поздних стадиях анкилозирующего спондилита происходит окостенение связочного аппарата позвоночного столба, вследствие чего рентгенологическая картина позвоночного столба напоминает бамбуковую палку.

Тактика комплексной консервативной ортопедической профилактики деформаций костей и суставов у больных анкилозирующим спондилитом зависит от активности и стадии заболевания. Так, при высокой степени активности патологического процесса основной задачей является снижение его активности и снятие болевого синдрома. Для обезболивания целесообразно назначать таблетированные формы нестероидных противовоспалительных препаратов. Если больного беспокоит нестерпимая боль, следует назначить препараты в инъекциях.

Больным анкилозирующим спондилитом необходимо проводить базисную медикаментозную терапию. Препаратами выбора при анкилозирующем спондилите без системных проявлений являются сазало-производные.

С целью детоксикации, улучшения микроциркуляции крови, снижения активности воспалительного процесса, концентрации в сосудистом русле патологических иммунных комплексов и улучшения их выведения из организма применяют капельницы.

Кортикостероидные препараты применяют только во время сильных обострений в виде пульс-терапии.

Проводят общеукрепляющее лечение.

Перспективным является применение химерных моноклональных антител. Химерные моноклональные антитела, полученные генно-инженерным путем, имеют высокую специфичность связывать человеческий фактор некроза опухоли альфа. Высокая специфичность уменьшает возможность неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы. Применение химерных моноклональных антител ведет к быстрому и значительному уменьшению выраженности тяжелых проявлений и симптомов болезни при высокой и умеренной активности заболевания, дает возможность уменьшить дозу нестероидных противовоспалительных препаратов.

В арсенал лечения анкилозирующего спондилита включают физиотерапевтические процедуры. Наш опыт лечения больных анкилозирующим спондилитом свидетельствует о хорошем эффекте индуктотермии, назначаемой вдоль позвоночного столба, массажа мышц спины, ягодиц и бедер. Индуктотермия — это магнитное поле высокой частоты, которое имеет обезболивающий и противовоспалительный эффект, в результате чего улучшается биоэлектрическая активность мышц, кровоснабжение, активизируются обменные процессы и трофика тканей.

Назначение миорелаксантов для расслабления мускулатуры, снятия рефлекторного спазма и тем самым уменьшения боли позволяет более эффективно проводить лечебную физкультуру.

Лечебной физкультуре следует придавать большое значение в связи с тем, что она в комплексе с медикаментозным лечением необходима для повышения тонуса, сохранения работоспособности и выносливости мышц, профилактики кифотической осанки и формирования контрактур.

При вовлечении в воспалительный процесс суставов необходимо предупреждать развитие контрактур и дискордантных установок в суставах. Для этого используют укладку конечностей в функционально выгодных положениях, а при необходимости накладывают гипсовую повязку. Активность воспалительного процесса в суставе снимают также путем пункции с параартикулярным введением раствора бетаметазона. Местно на воспаленные суставы назначают фонофорез мазями.

Особое значение следует придавать тому, чтобы больной избегал простуды, физической и психической перегрузки. Для таких больных очень важно трудоустройство, но с охранительным физическим и психическим режимом, без резкого перепада температуры и влажности.

Кроме описанного выше медикаментозного лечения, больным рекомендуют придерживаться диеты, богатой овощами и фруктами, с ограничением пряностей, алкогольных напитков, кофе, крепкого чая. Следует отказаться от курения.

Интенсивный курс консервативной терапии, как правило, уменьшает

воспалительный процесс, улучшает общее состояние больного, однако лечение должно быть непрерывным и продолжительным. Больной должен продолжать прием одного из нестероидных противовоспалительных препаратов в поддерживающей дозе и проходить рекомендованные курсы общеукрепляющего лечения, а в осенне-зимний или весенний период — санаторно-курортное лечение.

Ортопедическая профилактика в острой фазе артрита направлена на сохранение функции суставов, уменьшение или купирование болевого синдрома. Система ортопедического лечения направлена на предупреждение развития позы просителя и контрактур.

На поздних стадиях заболевания у больных с периферической формой, когда в патологический процесс вовлекаются коленные и тазобедренные суставы, восстановить функцию суставов можно только с помощью эндопротезирования (рис.).

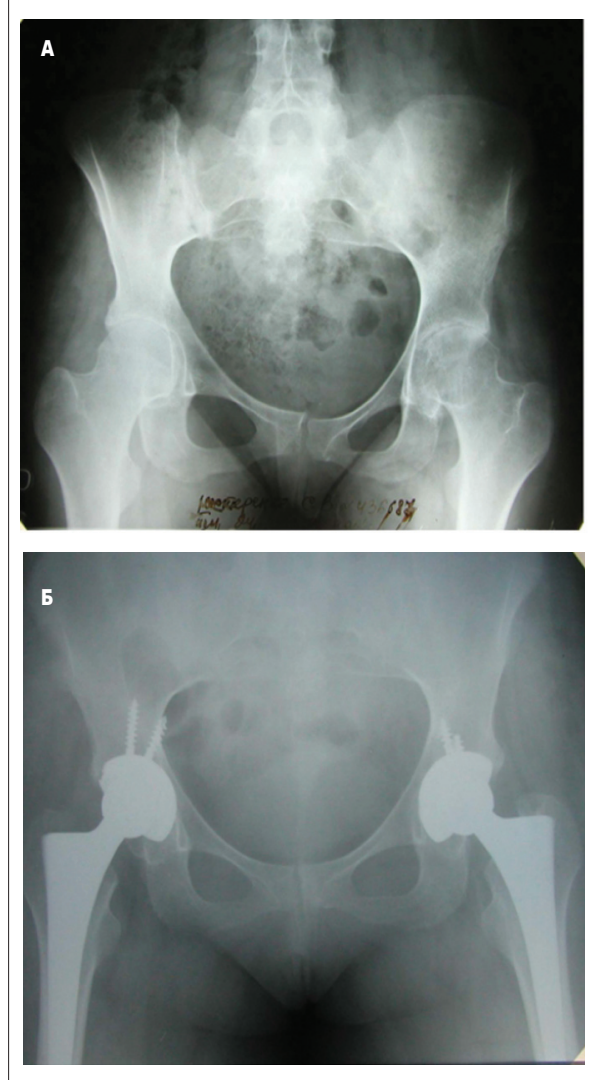


Рис. А – рентгенограмма тазобедренных суставов у больного анкилозирующим спондилитом до оперативного лечения; **Б** – после эндопротезирования обоих тазобедренных суставов

Показаниями к эндопротезированию суставов являются:

- значительные деструктивные изменения в суставах;
- деформации конечностей за счет контрактур в суставах;
- анкилозирование сустава.

Операция эндопротезирования позволяет удалить боль и восстановить движения в суставах.

Устранить кифотическую деформацию позвоночного столба на поздней стадии заболевания, когда развились анкилозы между телами позвонков и суставах позвоночника, можно только с помощью оперативного лечения — корригирующей вертебротомии.

Все больные должны находиться на диспансерном наблюдении и проходить лечение у ревматолога и ортопеда. Диспансеризация позволяет проводить этим больным систематическую противовоспалительную терапию с целью профилактики обострения, сохранения функции позвоночного столба и суставов конечностей, предупреждения развития дискордантных установок конечностей и на продолжительное время сохранить работоспособность.