

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Исследование эффективности гликемического контроля и профилактики сахарного диабета; патофизиологические факторы и возможности коррекции ожирения; сопутствующие нарушения первичного гиперпаратиреоза

## КАРДИОЛОГИЯ

Биологические маркеры в прогнозировании исходов инфаркта миокарда; научный поиск методов профилактики рестеноза; вопросы эффективности гиполипидемической терапии

## БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Актуальные вопросы лечения ОРИ; методы оценки функционального состояния нижних дыхательных путей; физические характеристики топических антибактериальных спреев

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Иммуностропные препараты и адаптогены; алгоритмы поиска информации по лекарственным препаратам; мониторинг нежелательных реакций на лекарственные препараты





Инновации для качества жизни

# ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ



## ЭСПА-НАЦ®

Отхаркивающее муколитическое средство для лечения кашля

- Тройное действие: муколитическое, антиоксидантное, противовоспалительное
- Детям с 2 лет<sup>1</sup>
- Всего 1 пакетик в день<sup>2</sup>



## ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций верхних и нижних дыхательных путей

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении «атипичных» возбудителей

<sup>1</sup> дозировка 200 мг  
<sup>2</sup> дозировка 600 мг  
<sup>3</sup> сироп на основе тимьяна и подорожника можно применять с 1 года  
<sup>4</sup> средство для наружного применения на основе масел хвой сосны и листьев эвкалипта: с 2 месяцев ванны и растирания, с 5 лет паровые ингаляции



## ЭСПА-БАСТИН®

Таблетки для лечения аллергии

- Не оказывает седативного действия
- Принимать всего 1 раз в сутки



## ЭВКАБАЛ®

Отхаркивающие муколитические препараты с противовоспалительным действием для лечения кашля

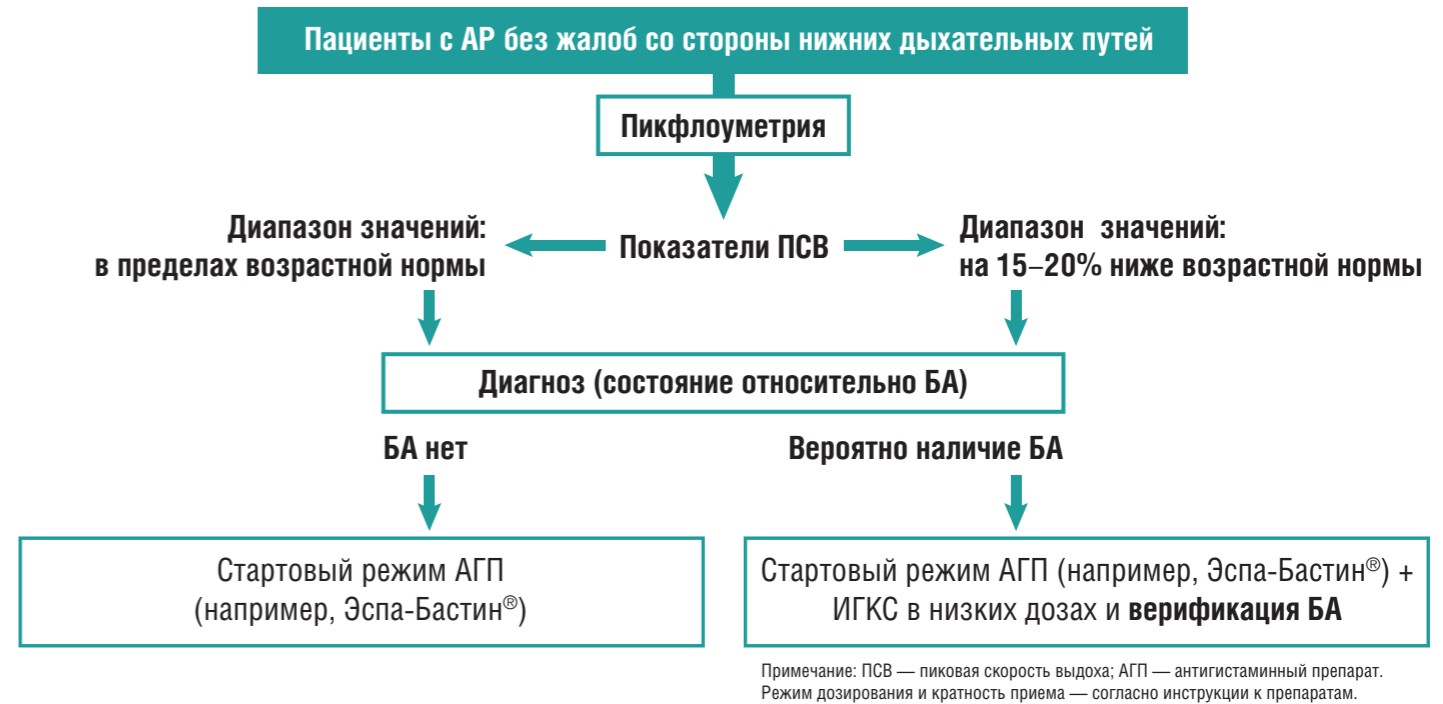
- Комплексный подход к лечению кашля: изнутри<sup>3</sup> и снаружи<sup>4</sup>
- Растительное происхождение активных компонентов



# КОНТРОЛЬ СОСТОЯНИЯ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) являются коморбидными заболеваниями. Пациенты, страдающие АР, имеют в 3 раза больше шансов заболеть астмой, чем здоровые лица, и, как правило, АР предшествует формированию БА у 32–49% больных [1, 2]. В алгоритм **диагностики** пациентов с АР для определения состояния нижних отделов респираторного тракта в остром периоде болезни целесообразно ввести проведение пикфлоуметрии, учитывая единство верхних и нижних дыхательных путей и высокую частоту коморбидности БА и АР. Так, у детей с АР в остром периоде может наблюдаться снижение ПСВ в 43% случаев при отсутствии жалоб со стороны нижних дыхательных путей, что свидетельствует о наличии проблемы со стороны нижних дыхательных путей и требует дальнейшего обследования пациентов. При выборе тактики **терапии** пациентов с АР и БА следует ориентироваться на ступенчатую терапию заболеваний и начинать с современных системных антигистаминных препаратов (например, препарата Эспа-Бастин®) и ингаляционных ГКС [3, 4].

## Алгоритм диагностики и ведения пациентов с АР с использованием данных пикфлоуметрии



## Памятка пациенту при проведении пикфлоуметрии

**ВНИМАНИЕ!** Крайне важно правильное выполнение процедуры

- результат пикфлоуметрии зависит от прилагаемых вами усилий;
- необходимо выполнять пикфлоуметрию ежедневно минимум 2 раза в день (утром и вечером), регулярно в течение длительного времени, т. к. единичные результаты не содержат достаточных для анализа данных;
- используйте всегда один и тот же прибор для измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ), т. к. результаты могут различаться при использовании разных устройств.

Техника проведения пикфлоуметрии:



1. Возьмите пикфлоуметр в руки и присоедините загубник
2. Отведите указатель пикфлоуметра на нулевую отметку шкалы
3. Держите пикфлоуметр в горизонтальном положении, следя за тем, чтобы пальцы не препятствовали передвижению бегунка
4. Сделайте глубокий вдох открытым ртом
5. Обхватите загубник губами
6. Выдохните как можно сильнее и быстрее
7. Посмотрите результат на шкале
8. Дважды повторите предыдущие действия
9. Выберите наилучший из трех результатов
10. Отметьте лучший результат в дневнике самонаблюдения

### Литература

1. Ненашева Н.М. Аллергический ринит как фактор риска развития бронхиальной астмы. Consilium medicum. 2008;10:90–97. [Nenashева N.M. Allergic rhinitis as a factor of risk of development of bronchial asthma. Consilium medicum. 2008;10:90–97 (in Russ.).]
2. Burgess J.A., Walters E.H., Burnes G.B. et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. J. Allergy Clin Immunol. 2007;120(4):863–869.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд. Российское респираторное общество. М., 2017. [National program «Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention» 5th edition. Russian respiratory society. M., 2017 (in Russ.).]
4. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. М., 2018. [Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Federal clinical recommendations. Allergic rhinitis. M., 2018 (in Russ.).]



www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706  
Тел.: +7 (499) 579-33-70

Реклама

Алгоритм подготовлен: профессор Р.М. Файзуллина<sup>1</sup>, Р.Р. Гафурова<sup>1</sup>, к.м.н. Е.Д. Гусева<sup>1</sup>, к.м.н. Р.З. Тихонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа; <sup>2</sup>ГБУЗ РБ ГДКБ № 17, Уфа

# Розулип® Плюс

Розувастатин  
Эзетимиб

NEW



## Двойное действие против гиперхолестеринемии

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® Плюс

Регистрационное удостоверение ЛП-005291. Торговое название препарата: Розулип® Плюс. Международное непатентованное название: розувастатин+эзетимиб.

**Лекарственная форма:** капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + холестерина абсорбции ингибитор). **Показания к применению:** Первичная гиперхолестеринемия. Препарат Розулип® Плюс показан в дополнение к диете пациентам с первичной гиперхолестеринемией (за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии). Розулип® Плюс назначается в качестве заместительной терапии пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к розувастатину, эзетимибу или любому из компонентов/вспомогательных веществ в составе препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови; умеренная и тяжелая степень печеночной недостаточности; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией; тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин); миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; дети и подростки до 18 лет. **Побочные действия:** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Часто: сахарный диабет (для розувастатина, частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышение концентрации ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе); головная боль головокружение; запор, тошнота, боль в животе, диарея, метеоризм; миалгия; астения, утомляемость; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ). **Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмам.** Не проводилось исследований для оценки влияния Розулип® Плюс на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако следует учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение. **Код АТХ:** C10BA06. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.**



Организация, принимающая претензии потребителей:  
ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.  
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

**PMJ**

№ 8(1), 2019

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**директор**

А.М. Шутая

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**

Н.Ш. Бегмуродова

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

**техническая поддержка****и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 75 000 экз. Заказ № 265468

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

**Правила оформления статей.**представляемых к публикации в «PMJ», указаны на сайте <http://www.rmj.ru>.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,731

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

23.09.2019

# Содержание

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

<b>ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ</b> <i>М.В. Шестакова, В.А. Качко</i> .....	<b>3</b>
<b>Патофизиологические факторы ожирения и возможные пути его коррекции (реферат)</b> .....	<b>11</b>
<b>Новые возможности медикаментозной профилактики сахарного диабета</b> <i>И.В. Мисникова</i> .....	<b>17</b>
<b>Проявление первичного гиперпаратиреоза со стороны костной системы</b> <i>А.Л. Петрушин, Т.В. Нехорошкова</i> .....	<b>21</b>

## КАРДИОЛОГИЯ

<b>Возможности использования биологических маркеров для прогнозирования госпитальной летальности при инфаркте миокарда</b> <i>И.А. Урванцева, Л.В. Коваленко, А.С. Воробьев, Р.Р. Сулейманов, К.Ю. Николаев, Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап</i> .....	<b>27</b>
<b>Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: возможный патогенетический подход</b> <i>О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.М. Лиля, А.Г. Назаренко, И.А. Золотовская</i> .....	<b>33</b>
<b>Эффективность, безопасность и комплаенс — три слагаемых успеха в снижении уровня холестерина</b> <i>М.Л. Максимов, А.Г. Обрезан, И.С. Бурашникова, А.А. Шикалева</i> .....	<b>41</b>

## БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

<b>Основные принципы лечения острой респираторной вирусной инфекции</b> <i>А.И. Крюков, А.Б. Туровский, И.Г. Колбанова, К.М. Мусаев, А.Б. Карасов</i> .....	<b>46</b>
<b>Контроль состояния нижних отделов респираторного тракта у пациентов с аллергическим ринитом</b> <i>Р.М. Файзуллина, Р.Р. Гафурова, Е.Д. Гусева, Р.З. Тихонова</i> .....	<b>51</b>
<b>Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений</b> <i>С.В. Рязанцев, А.А. Кривопапов, С.А. Еремин, П.А. Шамкина</i> .....	<b>55</b>

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

<b>Иммунотропные препараты и адаптогены</b> <i>Т.П. Маркова</i> .....	<b>60</b>
<b>Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты в Государственном реестре лекарственных средств</b> <i>Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич</i> .....	<b>65</b>
<b>Методы повышения выявляемости и структура нежелательных реакций на лекарственные препараты на примере Астраханской области</b> <i>О.В. Филиппова, А.Р. Умерова, О.А. Каштанова, О.О. Кирилочев, О.Р. Бузина</i> .....	<b>70</b>

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Гладышев Д.В.**, д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Ефремов Е.А.**, д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Иванов С.А.**, д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Логотова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Федоскова Т.Г.**, д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Геппе Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

**Хасанов Р.Ш.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

# ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ

Академик РАН М.В. Шестакова<sup>1</sup>, В.А. Качко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ООО «Такеда Фармасьютикалс», Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** основной целью исследования была оценка эффективности препарата Випидия® (международное непатентованное наименование [МНН] — алоглиптин, фармакотерапевтическая группа — гипогликемическое средство — дипептидилпептидазы-4 ингибитор [иДПП-4]) в отношении динамики уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы:** проведено локальное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование, в которое было включено 1399 пациентов с СД2, наблюдающихся в 53 исследовательских центрах Российской Федерации. Длительность исследования составила 6 мес. (24 нед.). В исследование включались пациенты с СД2 в возрасте 18 лет и старше с впервые диагностированным СД2 или пациенты, не достигшие целевых показателей гликемии. Основными критериями исключения являлись противопоказания к применению алоглиптина либо применение препаратов группы иДПП-4 или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1) в течение 3 мес. до начала исследования. Препарат алоглиптин назначался лечащими врачами в соответствии с показаниями. В случае комбинированного лечения для всех сопутствующих гипогликемических препаратов фиксировались МНН, торговое название, режим дозирования и длительность лечения. До начала и через 3 и 6 мес. от начала терапии алоглиптином регистрировали уровень HbA1c, показатели гликемии, уровень липидов, массу тела пациентов.

**Результаты исследования:** среднее снижение уровня HbA1c к концу исследования составило  $-1,2 \pm 1,0\%$ . Целевых показателей HbA1c  $< 7,0\%$  достигли 52% пациентов. Уровень снижения HbA1c зависел от исходного уровня HbA1c. В подгруппе пациентов с наиболее высокими исходными показателями (HbA1c  $\geq 9\%$ , n=248 [17,8% от всей выборки]) было достигнуто наиболее выраженное снижение HbA1c —  $-2,5 \pm 1,4$ . Показатели HbA1c снижались на протяжении всего периода наблюдения. Применение алоглиптина характеризовалось благоприятным профилем безопасности.

**Заключение:** результаты исследования подтверждают эффективность и безопасность применения алоглиптина у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ингибиторы ДПП-4, алоглиптин, випидия, гликированный гемоглобин.

**Для цитирования:** Шестакова М.В., Качко В.А. ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ. РМЖ. 2019;8(1):3–10.

## ABSTRACT

ENTIRE: real clinical practice study on alogliptin application in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation  
M.V. Shestakova<sup>1</sup>, V.A. Kachko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow

<sup>2</sup>“LLC Takeda Pharmaceuticals”, Moscow

**Aim:** the main study objective was to evaluate the effectiveness of the drug Vipidia® (international non-proprietary name — alogliptin; pharmacotherapeutic group — glucose-lowering drug — dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4 inhibitor)) in relation to the dynamics of glycated hemoglobin (HbA1c) level in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in real clinical practice.

**Patients and Methods:** a local multicenter observational non-interventional prospective study was conducted, which included 1399 patients with DM2 observed in 53 research centers of the Russian Federation. The study duration lasted for 6 months (24 weeks). The study included patients aged 18 or older with first diagnosed DM2 or patients who did not achieve their glycemic indices. Prior to the study, the main exclusion criteria were contraindications to the alogliptin use or drugs of the DPP-4 inhibitor group or agonists of type 1 glucagon-like peptide (aGPP-1) receptors for 3 months. Alogliptin was prescribed by the attending physicians in accordance with the indications. INN, trade name, dosage regimen, and treatment duration were recorded in the case of combined treatment for all concomitant drugs for DM2. Before and after 3 and 6 months from the therapy beginning with alogliptin, HbA1c level, glycemic indices, lipid level, and patient body weight were recorded.

**Results:** the average decrease in HbA1c level by the end of the study was  $-1.2 \pm 1.0\%$ . 52% of patients reached HbA1c  $< 7.0\%$ . The decrease level in HbA1c depended on the HbA1c initial level. The most pronounced decrease in HbA1c achieved  $-2.5 \pm 1.4$  in the patient's subgroup with the highest baseline values (HbA1c  $\geq 9\%$ , n=248 [17.8% of the whole sample]). HbA1c values decreased throughout the observation period. So, alogliptin use was characterized by a favorable safety profile.

**Conclusion:** the study results confirm the efficacy and safety of alogliptin use in patients with DM2 in real clinical practice.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, alogliptin, Vipidia, glycated hemoglobin.

**For citation:** Shestakova M.V., Kachko V.A. ENTIRE: real clinical practice study on alogliptin application in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. RMJ. 2019;8(1):3–10.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 1980 по 2014 г. число пациентов с СД выросло со 108 млн до 422 млн [1]. На 2018 г. в мире зарегистрировано 425 млн взрослых пациентов с СД (1 человек из 11) [2]. В России, как и в других странах, наблюдаются аналогичные тенденции. На конец 2018 г. в РФ, по данным Федерального регистра сахарного диабета, зарегистрировано 4 584 575 пациентов (3,1% населения), из которых пациенты с СД 2 типа (СД2) составляют 92% [3]. Однако реальное количество пациентов значительно выше, т. к. примерно в половине случаев заболевание не диагностируется [4, 5]. Расчетная численность пациентов с СД в России составляет не менее 9 млн человек (около 6% населения) [3].

СД2 — это хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется развитием осложнений, таких как нефропатии, ретинопатии, нейропатии, а также поражением магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [3]. Осложнения часто являются причиной смерти пациентов [6]. В этой связи своевременная интенсификация терапии с целью профилактики осложнений имеет крайне важное значение.

В соответствии с последними рекомендациями по терапии СД2, целевые показатели гликемии и сахароснижающая терапия должны подбираться индивидуально, в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, тяжести и характера осложнений, сопутствующих заболеваний а также исходных показателей HbA1c [3]. Пациентам с впервые выявленным СД2 при исходном HbA1c в целевом диапазоне или при превышении его менее чем на 1,0% лечение необходимо начинать с монотерапии (в приоритете — метформин); при превышении целевых значений HbA1c на 1,0–2,5% — сразу начать терапию с комбинации 2 сахароснижающих препаратов; при повышении HbA1c более чем на 2,5% — с комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов [3].

В настоящий момент для терапии пациентов с СД2 на российском рынке зарегистрировано 9 классов сахароснижающих препаратов. Однако количество пациентов с СД2 с целевым уровнем HbA1c <7,0%, по данным Федерального регистра сахарного диабета, составляет лишь 52,4% [7]. Имеются данные, что в реальной практике пациенты с HbA1c > 8,0% на протяжении почти 2 лет находятся на монотерапии метформином без необходимой интенсификации терапии [8]. При этом, если пациент не достигает необходимых целей терапии или определенной динамики снижения HbA1c, в соответствии с российскими и международными рекомендациями интенсификацию терапии необходимо осуществлять через 3 мес. (и не позже чем через 6 мес.).

Для интенсификации терапии применяются препараты группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4). Препараты этого класса характеризуются эффективным контролем гликемии, высоким уровнем безопасности, низким риском гипогликемии [3], отсутствием влияния на массу тела [3], потенциальным протективным эффектом в отношении  $\beta$ -клеток [3].

Несмотря на наличие общих свойств, препараты группы иДПП-4 имеют различия в химической структуре, что приводит к различиям в фармакокинетике и фармакодинамике.

Одним из представителей класса иДПП-4 является препарат алоглиптина бензоат (Випидия®), который был изучен в ходе множества рандомизированных и пострегистрацион-

ных исследований, где были продемонстрированы высокая степень эффективности и хорошая переносимость препарата как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с другими пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. Кроме того, в исследовании EXAMINE [9] была показана кардиоваскулярная безопасность препарата у пациентов с СД2, перенесших острый коронарный синдром.

Результаты применения препаратов в реальной клинической практике и рандомизированных исследованиях зачастую отличаются. Поэтому оценка эффективности и безопасности применения препарата в рутинной клинической практике имеет большое практическое значение.

**Целью исследования** являлась оценка эффективности препарата Випидия® в отношении динамики уровня HbA1c у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

В период с мая 2016 по август 2018 г. в РФ было проведено локальное многоцентровое (53 исследовательских центра, выбранных в соответствии со следующими критериями: любой тип учреждения системы здравоохранения и высшие профессиональные образовательные учреждения системы здравоохранения с наличием амбулаторных отделений, наличие квалифицированных эндокринологов, значительный поток пациентов с СД2 — не менее 350 в год) неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности алоглиптина в реальной практике лечения пациентов с СД2. В исследование включались пациенты с СД2 в возрасте 18 лет и старше с впервые диагностированным СД2 или пациенты, не достигшие целевых показателей гликемии. Основными критериями исключения являлись противопоказания к применению алоглиптина либо применение препаратов группы иДПП-4 или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1) в течение 3 мес. до начала исследования. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В течение 6-месячного периода наблюдения пациенты посещали врача 3 раза: визит 1 — визит включения, визит 2 — визит наблюдения (через 3 мес. от начала терапии), визит 3 — заключительный визит наблюдения (через 6 мес. от начала терапии). Препарат алоглиптин назначался в соответствии с показаниями в дозах 12,5 мг или 25 мг внутрь 1 р./сут. В случае комбинированного лечения для всех сопутствующих препаратов для лечения СД2 фиксировались МНН, торговое название, режим дозирования и длительность лечения. На каждом визите оценивались уровень HbA1c, показатели гликемии, липидов, массы тела, также проводилась оценка нежелательных явлений (НЯ).

### Первичная и дополнительные конечные точки

В качестве первичной конечной точки исследования оценивалась динамика уровня HbA1c через 6 мес. лечения.

Дополнительно оценивались эффективность препарата в зависимости от клинических характеристик; доля пациентов, достигших в ходе наблюдения целевых показателей гликемии (HbA1c < 7,0%); динамика показателей содержания глюкозы в плазме натощак (ГПН) и постпрандиальной гликемии (ППГ); доля пациентов, ответивших на терапию (ответом на терапию считалось достигнутое снижение HbA1c  $\geq$  0,3%), динамика показателей липидов, массы тела. Безопасность оценивали по частоте эпизо-

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой популяции

Характеристика		Всего N (%) [95% ДИ]	Характеристика		Всего N (%) [95% ДИ]	
<b>Возраст</b>		<b>58,1±9,9</b>	Продолжительность СД2	Средняя продолжительность	4,5±5,1	
Возрастная группа	<52 лет	341 (24,4%) [21,3–27,7]		0–3 года	738 (52,8%) [49,1–56,5]	
	52–59 лет	331 (23,7%) [20,6–27,0]		3–5 лет	145 (10,4%) [8,3–12,9]	
	59–65 лет	356 (25,4%) [22,3–28,8]		5–10 лет	314 (22,5%) [19,5–25,7]	
	≥65 лет	371 (26,5%) [23,4–29,9]		≥10 лет	200 (14,3%) [11,9–17,1]	
Пол	Женщины	907 (64,8%) [62,3–67,3]		История СД2 и его осложнений	Диабетическая ретинопатия	186 (13,3%) [11,6–15,2]
	Мужчины	492 (35,2%) [32,7–37,7]	Автономная нейропатия		317 (22,7%) [20,5–24,9]	
Курение	Никогда не курили	1099 (78,6%) [75,8–81,1]	Диабетическая нефропатия		93 (6,6%) [5,4–8,1]	
	Ранее курили	190 (13,6%) [11,5–16,0]	Семейная история СД2		550 (39,3%) [36,2–42,5]	
	Курыт	110 (7,9%) [6,3–9,8]	Сахароснижающая терапия до включения в исследование	Не получали сахароснижающую терапию	353 (25,2%) [21,3–29,6]	
ИМТ	Нормальная масса тела (ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> )	78 (5,6%) [4–7,8]		Монотерапия бигуанидами	661 (47,2%) [42,6–52,0]	
	Превышение массы тела (25 кг/м <sup>2</sup> ≤ ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup> )	396 (28,4%) [24,8–32,2]		Монотерапия препаратами сульфонилмочевины	85 (6,1%) [4,2–8,8]	
	Ожирение ст. 1 (30 кг/м <sup>2</sup> ≤ ИМТ < 35 кг/м <sup>2</sup> )	530 (38%) [34,1–42,1]		Другая монотерапия	1 (0,1%) [0,0–1,0]	
	Ожирение ст. 2 (35 кг/м <sup>2</sup> ≤ ИМТ < 40 кг/м <sup>2</sup> )	275 (19,7%) [16,6–23,2]		Бигуаниды + препараты сульфонилмочевины	281 (20,1%) [16,6–24,1]	
	Ожирение ст. 3 (ИМТ ≥ 40 кг/м <sup>2</sup> )	116 (8,3%) [6,3–10,9]		Бигуаниды + ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2)	11 (0,8%) [0,3–2,2]	
История сердечно-сосудистых заболеваний	Артериальная гипертензия	999 (71,4%) [68,4–74,3]	Сердечно-сосудистый риск*	Очень высокий	1216 (86,9%) [85–88,6]	
	Хроническая сердечная недостаточность	213 (15,2%) [13,0–17,7]		Высокий	183 (13,1%) [11,4–15]	
	Аритмия	68 (4,9%) [3,6–6,5]		Макроваскулярные осложнения	1098 (78,5%) [75,7–81]	
	Заболевания периферических артерий	92 (6,6%) [5,1–8,4]		Микроваскулярные осложнения	954 (68,2%) [65,7–70,6]	
	Коронарная болезнь сердца	257 (18,4%) [16,0–21,0]	Лабораторные показатели	Средний HbA1c	8,16±1,2%	
	Инфаркт миокарда	76 (5,4%) [4,1–7,1]		7,5% ≥ HbA1c < 9%	749 (53,8%) [50,5–57,1]	
	Инсульт	42 (3%) [2,1–4,3]		HbA1c < 7,5%	395 (28,4%) [25,5–31,4]	
	Дислипидемия	848 (60,6%) [57,4–63,8]		HbA1c ≥ 9%	248 (17,8%) [15,4–20,5]	
	Другие сердечно-сосудистые заболевания	27 (1,9%) [1,2–3,1]		Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)	8,7±2,1	
	Семейная история сердечно-сосудистых заболеваний	532 (38%) [34,9–41,2]		Постприандиальный уровень глюкозы (ммоль/л)	10,4±2,2	
	Назначенная дозировка препарата	25 мг	1349 (96,4%) [95–97,5]	История СД2 и его осложнений	Другая комбинированная терапия	7 (0,5%) [0,1–1,7]
		12,5 мг	50 (3,6%) [2,5–5]		Очень высокий	1216 (86,9%) [85–88,6]

\* к пациентам очень высокого риска были отнесены пациенты с любым из указанных симптомов: артериальная гипертензия, дислипидемия, семейная история сердечно-сосудистых заболеваний, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, автономная нейропатия в истории или текущий статус курильщика. Остальным пациентам присваивался статус высокого риска. Для средних данных после ± приведено стандартное отклонение.

дов гипогликемии и количеству НЯ. Также рассчитывалась доля пациентов, оставшихся на лечении препаратом алоглиптин на протяжении всего периода наблюдения, и доля пациентов, которым потребовалась дополнительная сахароснижающая терапия вследствие гипергликемии.

### СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Все непрерывные переменные были обработаны с использованием показателей описательной статистики. Для всех категориальных переменных использовались частотные и процентные характеристики. Для переменных, обозначаемых как бинарные, были рассчитаны точные 95% доверительные интервалы (ДИ). Для категориальных переменных с более чем двумя категориями 95% ДИ рассчитаны с использованием метода Goodman [10].

### ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование было проведено в соответствии с протоколом и этическими принципами Хельсинкской декларации

[11], а также с положениями протоколов надлежащей практики фармаконадзора, надлежащей фармакоэпидемиологической практики (НФЭП), руководством по НФЭП Международного общества фармацевтического инжиниринга, требованиями надлежащей эпидемиологической практики и местных нормативных актов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Участники исследования

В исследование включено 1399 участников, средний возраст которых составил 58,1±9,9 года. Значительная доля пациентов, включенных в исследование, была моложе 65 лет (74,5%). Большая часть (64,8%) популяции была представлена пациентами женского пола. Основные демографические и анамнестические данные представлены в таблице 1. Отдельно отметим, что по протоколу исследования не требовалось документального подтверждения наличия сопутствующих заболеваний.



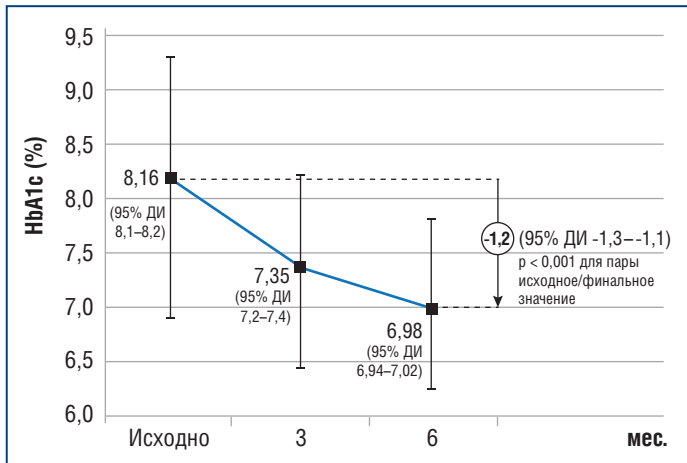


Рис. 1. Динамика показателей HbA1c на фоне терапии алоглиптином

**Первичная конечная точка**

Средний показатель HbA1c на момент включения в исследование составил  $8,16 \pm 1,2\%$ , на фоне терапии алоглиптином через 12 нед. —  $7,35 \pm 0,9\%$ , через 24 нед. —  $6,98 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,001$  для пары исходное/финальное значение). Через 6 мес. от начала терапии HbA1c снизился на  $1,2 \pm 1,0\%$  по сравнению с исходным. Данные представлены на рисунке 1.

**Дополнительные конечные точки**

**Эффективность препарата в зависимости от исходных клинических характеристик пациентов**

Результаты анализа динамики HbA1c в разных подгруппах, распределенных по возрасту, полу, ИМТ, длительности и осложнений СД2 или наличия сопутствующих заболеваний, показали, что данные факторы не оказывают значимого влияния на эффективность терапии, за исключением исходного уровня HbA1c. В подгруппе пациентов с наиболее высокими исходными показателями ( $HbA1c \geq 9\%$ ,  $N=248$ ) было достигнуто наиболее выраженное снижение  $-2,5 \pm 1,4\%$ , у пациентов с исходным  $7,5\% \leq HbA1c < 9\%$  ( $N=749$ ) снижение составило  $-1,1 \pm 0,6\%$ , у пациентов с  $HbA1c < 7,5\%$  ( $N=395$ ) к окончанию исследования данный показатель составил  $-0,6 \pm 0,5\%$ . Проверка этих результатов в статистической модели с использованием множественной линейной регрессии подтвердила большую динамику HbA1c у пациентов с большими исходными показателями.

Пациенты с исходными показателями HbA1c в пределах  $7,5\% \leq HbA1c < 9\%$  по сравнению с пациентами из подгруппы  $HbA1c < 7,5\%$  показали на  $-0,5\%$  более значимые изменения. При сравнении подгруппы с исходным HbA1c  $\geq 9\%$  с подгруппой HbA1c  $< 7,5\%$  эти различия оказались еще более выраженными —  $-1,9\%$ . Всего за время исследования повышение уровня HbA1c наблюдалось у 10 пациентов (0,7%) [95% ДИ 0,3–1,3].

**Доля пациентов, достигших целевых показателей гликемии (HbA1c < 7,0%)**

Снижение уровня HbA1c до целевого уровня  $< 7,0\%$  к визиту 3 наблюдалось у 52% пациентов. Было показано, что для пациентов с исходным уровнем HbA1c  $> 9,0\%$  значимо ( $p < 0,05$ ) меньшая доля пациентов (53 [21,8%, 95% ДИ 16,8–27,5%]) достигла целевых показателей по сравнению с пациентами с меньшим исходным уровнем HbA1c  $< 7,5\%$  (314 [87,7%, 95% ДИ 83,9–90,9%]). Данные представлены на рисунке 2.

**Динамика показателей ГПН и ППГ**

Средний уровень ГПН исходно составил  $8,7 \pm 2,1$  ммоль/л. На момент визита 2 изменение составило  $-1,7 \pm 1,8$  ммоль/л. К финальному визиту ГПН снизилась еще на  $0,4 \pm 0,9$  ммоль/л. При этом средний уровень ГПН на визите 2 составил  $7,0 \pm 1,1$  ммоль/л, а на визите 3 —  $6,6 \pm 1,1$  ммоль/л.

Средний показатель ППГ исходно составлял  $10,4 \pm 2,2$  ммоль/л. К визиту 2 изменение составило  $-1,9 \pm 2,0$  ммоль/л, а к визиту 3 — еще  $-0,5 \pm 1,0$  ммоль/л. При этом на визите 2 средний уровень ППГ составлял  $8,4 \pm 1,2$  ммоль/л, а на визите 3 данный показатель равнялся  $8,0 \pm 1,2$  ммоль/л. Показатели ГПН и ППГ соответствовали результатам измерений уровня HbA1c. Данные о динамике показателей углеводного обмена представлены на рисунке 3.

**Доля пациентов, ответивших на терапию**

Количество пациентов, у которых наблюдалось снижение HbA1c на 0,3% и более к визиту 3, составило 1171 (89,1%). Доля пациентов, у которых уровень HbA1c уменьшился на 0,3% и более к визиту 3, последовательно росла в группах с более высоким исходным HbA1c: в группе с исходным уровнем HbA1c  $< 7,5\%$  — 274 (76,5%, 95% ДИ 71,8–80,8), с исходным уровнем HbA1c в пределах от 7,5% до 9,0% — 660 (92,6%, 95% ДИ 90,4–94,4), с исходным уровнем HbA1c  $> 9,0\%$  — 237 (97,5%, 95% ДИ 94,7–99,1).

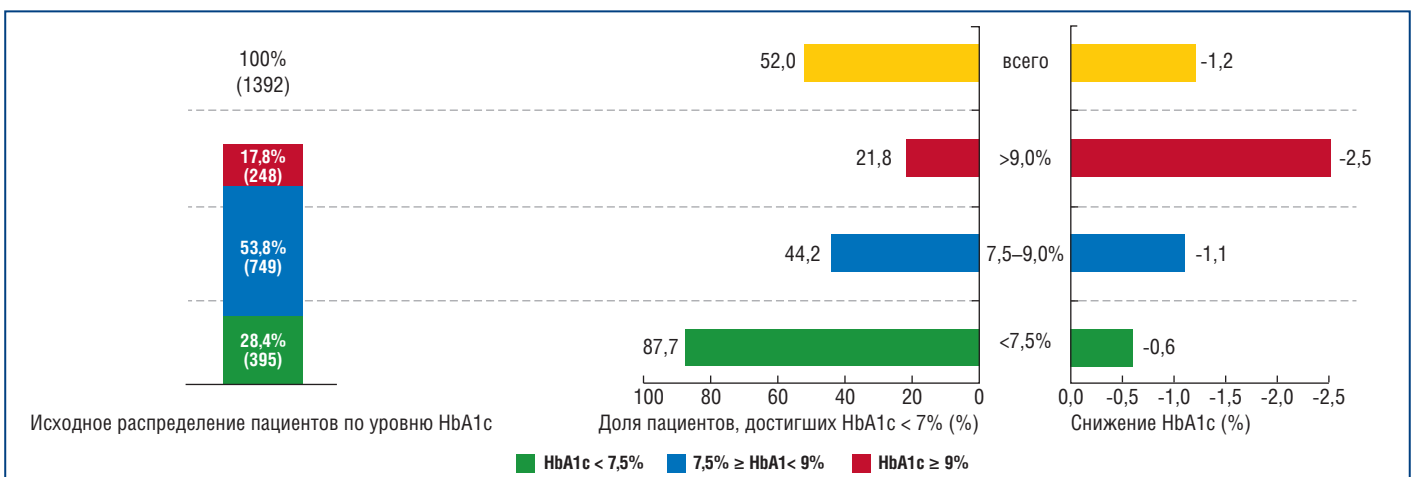
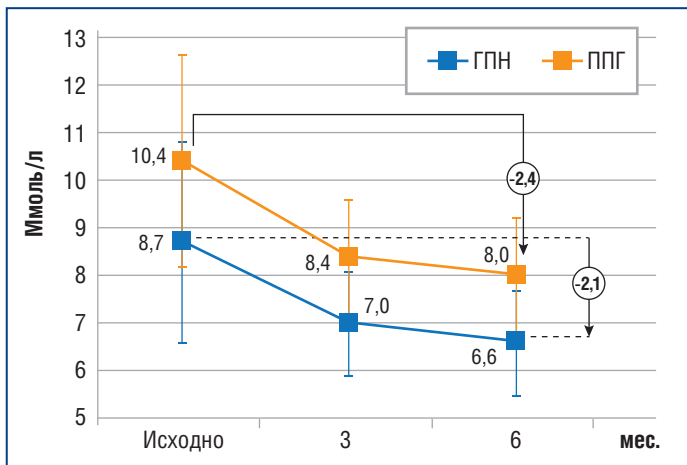


Рис. 2. Эффективность терапии в зависимости от исходного HbA1c



**Рис. 3.** Динамика показателей ГПН и ППГ на фоне терапии алоглиптином.

ГПН – содержание глюкозы в плазме натощак; ППГ – постприанальная гликемия

### Динамика показателей липидного спектра

Уровень общего холестерина уменьшился на 0,5 ммоль/л к визиту 2 и на 0,7 ммоль/л к визиту 3 по сравнению с исходным. Изменение данного показателя было значимым только для пациентов с исходным значением HbA1c  $\geq 7,5\%$ , но  $< 9,0\%$ . Уровень триглицеридов в среднем снизился на 0,4 ммоль/л к визиту 2 и на 0,5 ммоль/л от исходного значения к визиту 3, при этом значимых различий в среднем изменении уровня триглицеридов между подгруппами не было выявлено. Уровень ЛПНП снизился на 0,4 ммоль/л к визиту 2 и на 0,6 ммоль/л от исходного значения к визиту 3. Уровень ЛПВП значимо не изменялся, существенных различий по этому показателю между подгруппами также не было выявлено.

### Динамика массы тела

Масса тела и ИМТ оценивались на каждом визите. Исходно средняя масса тела составляла  $90,6 \pm 16,5$  кг, на визите 2 –  $89,0 \pm 15,9$  кг, на визите 3 –  $88,0 \pm 15,5$  кг. Согласно тесту Вилкоксона данные изменения были значимы на уровне  $p < 0,001$ . Изменение ИМТ к визиту 3 было наиболее выраженным в группе пациентов с исходным HbA1c  $< 7,5\%$  и составило  $-1,1 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup>, тогда как в группах пациентов с HbA1c 7,5–9,0% и с HbA1c  $\geq 9,0\%$  этот показатель равнялся  $-0,9 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup> и  $-0,8 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup> соответственно.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОЙ ТЕРАПИИ**  
Доля пациентов, достигших HbA1c  $< 7,0\%$  к визиту 3, составила 71% из тех, кто исходно не получал медикаментозной терапии, 52,1% – в группе монотерапии бигуанидами и 31% – в группе терапии бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины. Изменение в уровне ГПН к визиту 3 среди данных групп пациентов также было наиболее выраженным в группе без предшествующей терапии –  $-2,3 \pm 2,0$  ммоль/л против  $-1,9 \pm 1,8$  ммоль/л и  $-2,2 \pm 2,2$  ммоль/л соответственно (табл. 2).

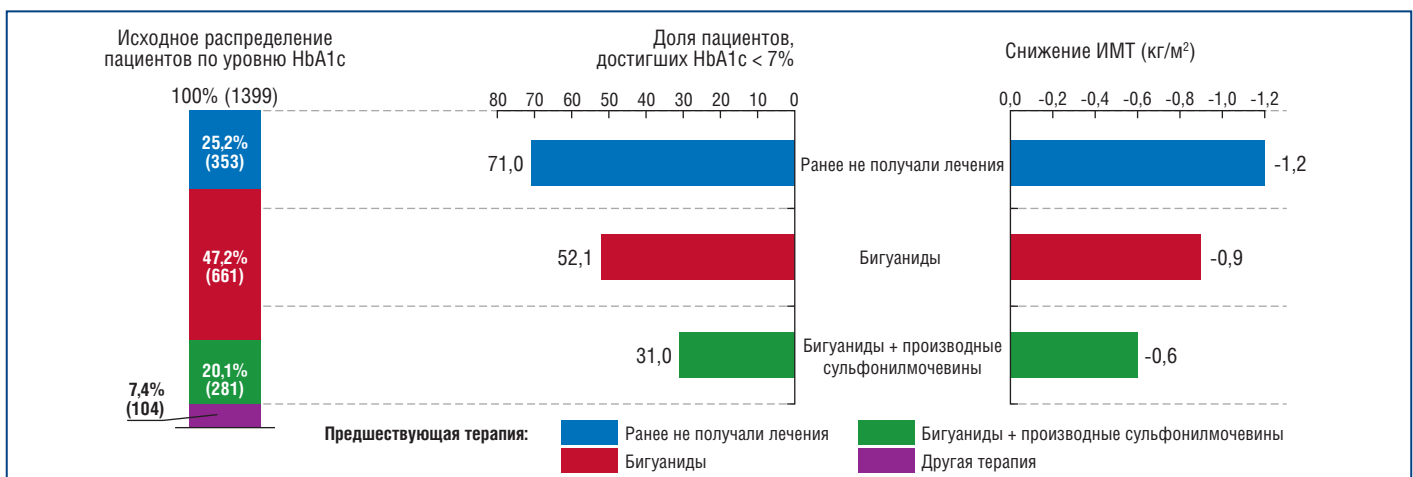
**Таблица 2.** Динамика уровня HbA1c к визиту 3 при различных видах исходной терапии

Вид терапии	Среднее $\pm$ ст. откл.
Нет терапии (N=353)	-1,4 $\pm$ 1,2
Монотерапия бигуанидами (N=661)	-1,1 $\pm$ 0,8
Монотерапия препаратами сульфонилмочевины (N=85)	-1,3 $\pm$ 1,3
Бигуаниды + препараты сульфонилмочевины (N=281)	-1,3 $\pm$ 1,1
Бигуаниды + ингибиторы НГЛТ-2 (N=11)	-1,4 $\pm$ 1,1
Другая комбинированная терапия (N=7)	-1,8 $\pm$ 1,4
Всего (N=1399)	-1,2 $\pm$ 1

При анализе динамики показателей веса в подгруппах с различной исходной терапией для массы тела были получены следующие результаты: у пациентов исходно без терапии СД2 –  $-3,6 \pm 5,1$  кг, на монотерапии бигуанидами –  $-2,6 \pm 3,7$  кг, при использовании комбинации бигуанидов и сульфонилмочевины –  $-1,8 \pm 4,3$  кг. ИМТ в тех же подгруппах показал аналогичную динамику  $-1,2 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup>,  $-0,9 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>,  $-0,6 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup> соответственно, что также свидетельствует о более выраженных изменениях в подгруппе пациентов без предшествующей терапии (рис. 4).

### ОСОБЕННОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 1399 пациентов 96,9% (1356) принимали препарат Випидия® в течение всего периода исследования, 43 пациента (3,1%) прекратили прием препарата по различным причинам, и 19 пациентов из 43 были утрачены для дальнейшего наблюдения. Число пациентов, которым в ходе исследования был назначен хотя бы 1 допол-



**Рис. 4.** Анализ подгрупп в зависимости от исходной терапии

нительный сахароснижающий препарат, для подгруппы, принимавшей 25 мг алоглиптина, составило 257 (19,1%), 17 (34%) — для подгруппы, принимавшей 12,5 мг. В целом доля таких пациентов составила 19,7%. Число пациентов, которым была назначена монотерапия исследуемым препаратом, в начале исследования достигало 227 (16,2%). Стартовая доза исследуемого препарата — 12,5 мг у 50 пациентов и 25 мг — у 1349 пациентов. Среднее время между первым приемом препарата Випидия® и назначением дополнительной сахароснижающей терапии составило  $3,0 \pm 7,1$  нед. На момент начала исследования двухкомпонентную терапию исследуемым препаратом и метформинном получали 815 (58,3%) пациентов, алоглиптином и препаратами группы сульфонилмочевины — 66 (4,7%), алоглиптином и препаратами группы иНГЛТ-2 — 1 (0,1%). Трехкомпонентная терапия применялась в режиме метформин + препарат группы сульфонилмочевины и алоглиптин у 276 (19,7%) пациентов, у 10 (0,7%) — в режиме алоглиптин + метформин + препараты группы иНГЛТ-2, у 1 (0,1%) — алоглиптин + метформин + иной препарат. Один пациент (0,1%) проходил терапию в режиме алоглиптин + метформин + препарат группы сульфонилмочевины + препарат группы иНГЛТ-2.

#### ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Зарегистрированные во время исследования НЯ представлены в таблице 3. Все НЯ, зафиксированные за время наблюдения, были легкой или средней степени тяжести, при этом только одно (трахеобронхит) было расценено как НЯ средней тяжести. За время исследования не было зафиксировано серьезных НЯ. Ни одно из зарегистрированных НЯ, по мнению исследователей, не было связано с проводимой терапией.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В зависимости от исходного уровня глюкозы в крови и целевого уровня HbA1c пациенту может быть назначен один сахароснижающий препарат или их комбинация. Существует несколько наиболее рациональных комбинаций: метформин (препарат первой линии, снижающий резистентность к инсулину) и препараты, повышающие секрецию инсулина: препараты сульфонилмочевины, глиниды, иДПП-4

или аГПП-1 [3]. Выбор схемы терапии определяется лечащим врачом в соответствии с алгоритмами лечения СД2. При этом в ходе лечения должна проводиться оценка клинического профиля пациентов, а также эффективности и безопасности препаратов. По этой причине в реальной клинической практике результаты лечения могут отличаться от продемонстрированных в клинических испытаниях.

Важность неинтервенционных наблюдательных исследований состоит в том, что они представляют собой реальную картину применения препарата в клинической практике. Основным критерием включения в подобные программы, как правило, служит состоявшееся до начала наблюдения назначение препарата. Данный критерий указывает на независимость назначения препарата от участия пациента в исследовании. Кроме того, в протоколах подобных исследований не содержится указаний врачу по ведению пациента, но допускаются дополнительные по отношению к рутинному ведению пациента процедуры, если их выполнение не превышает минимальной нагрузки на пациента, а выполнение соответствует научным целям исследования. В конечном итоге применение препарата всегда должно оцениваться в рутинной практике, что невозможно без проведения неинтервенционных наблюдательных исследований.

Данное исследование позволило установить клинические портреты пациентов, которым в обычной клинической практике назначается алоглиптин. В исследовании участвовало больше женщин, чем мужчин (64,8% против 35,2%), большинство пациентов было моложе 65 лет (74,5%). Средний исходный ИМТ составил  $32,5 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup>, средняя продолжительность СД2 —  $4,4 \pm 5,1$  года. Более чем половине пациентов (52,8%) был поставлен диагноз менее чем за 3 года до начала исследования. На этапе скрининга у 71,4% пациентов была обнаружена артериальная гипертензия, у 18,4% — ишемическая болезнь сердца, у 15,2% — хроническая сердечная недостаточность. Частота других сопутствующих заболеваний была отмечена менее чем у 20% пациентов. Большинству пациентов (95,7%) была назначена доза препарата в 25 мг. В целом набранная группа пациентов соответствует общей популяции пациентов с СД2 в РФ.

Снижение показателя HbA1c нарастало с течением времени (от 0,8% к визиту 2 до 1,2% к визиту 3 по сравнению с исходным уровнем), при этом данные изменения были статистически значимыми. Снижение уровня HbA1c до целевого значения <7,0% к визиту 3 было достигнуто у 52% пациентов. Доля пациентов, у которых снижение HbA1c было  $\geq 0,3\%$ , к визиту 3 составила 89,1%. Эффект от терапии при этом не зависел от возраста, пола, сердечно-сосудистого риска, длительности СД2. Следует отметить, что полученные результаты подтверждают данные об эффективности исследуемого препарата, ранее полученные в рамках рандомизированных исследований [12, 13].

Снижение уровня ГПН в большей степени наблюдалось у пациентов с более высокими исходными показателями HbA1c при прочих равных условиях. Аналогичным образом снижался уровень ППГ (на 1,9 ммоль/л от исходного к визиту 2 и на 2,4 ммоль/л от исходного к визиту 3).

В среднем снижение массы тела пациентов составило 1,5 кг к визиту 2 по сравнению с исходным уровнем и 2,6 кг к визиту 3 по сравнению с исходным уровнем. Средний ИМТ уменьшился на 0,5 кг/м<sup>2</sup> и 0,9 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с исходным уровнем к визиту 2 и к визиту 3 соответственно. Следует отметить, что динамика данных показателей (массы тела и ИМТ) отмечалась в большей степени в группе пациентов,

**Таблица 3.** Наиболее часто встречавшиеся в исследовании нежелательные явления\*

Характеристика		Количество (%)
Сосудистые заболевания	Гипертензия	10 (0,7%) [0,3–1,3]
	Инфекции	
	Острая инфекция верхних дыхательных путей	6 (0,4%) [0,2–0,9]
	Вирусный трахеит	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Вирусная инфекция	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Острая респираторная инфекция	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Хронический пиелонефрит	2 (0,1%) [0,0–0,5]
	Гипергликемия	3 (0,2%) [0,0–0,6]
Прочие состояния	Неэффективность лекарства	4 (0,3%) [0,1–0,7]
	Автономная нейропатия	2 (0,1%) [0,0–0,5]

\*Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании чаще 1 раза.

**Випдомет®**  
алоглиптин+метформин

**Випидия®**  
алоглиптин

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

### ВНИМАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД



**Эффективное снижение гликемии в зависимости от исходных показателей каждого пациента<sup>1</sup>**



**Длительное удержание гликемического контроля<sup>2</sup>**



**Благоприятный профиль кардиологической безопасности<sup>3</sup>**



**Випидия®**  
12,5 мг или 25 мг  
1 таблетка  
1 раз в сутки



**Випдомет®**  
12,5 мг/1000 мг  
12,5/500 мг  
2 раза в сутки



1. Сахарный диабет, 2018;21(5):436. 2. Del Prado S., et al. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 1239-1246). 3. Witte W. B., et al. N Engl J Med. 2013; 369: 1327-1335.

**Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПИДИЯ®, РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа — для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, тиазолидину или инсулину. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжелая печеночная недостаточность из-за отсутствия клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назорингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **С осторожностью:** острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформин и тиазолидином. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

**Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПДОМЕТ®, РУ № ЛП-004576. **МНН:** Алоглиптин+метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа; у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; монотерапия; у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформин, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформин и алоглиптин в виде монопрепаратов; комбинированная терапия; в комбинации с пиоглитазоном, когда терапия метформин и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформин: рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформин и алоглиптин: рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или пиоглитазона. В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монопрепаратов: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточной дозе алоглиптина и метформина, применяемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее приняваемой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; любой тип острого метаболического ацидоза: лактоацидоз (в том числе и в анамнезе), диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания), клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/ состояний, которые могут приводить к тяжелой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); печеночная недостаточность, нарушение функции печени, острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение гипоалкогольной диеты (менее 1000 ккал/сут); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований в внутрисосудистом введении контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назорингит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, гастрит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пилотазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

**Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.**

ООО «Тakeda Фармасьютикалс». Адрес: 119048, г. Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1  
Тел.: 8 (495) 933 55 11, факс: 8 (495) 502 16 25; [www.takeda.com/ru](http://www.takeda.com/ru)  
Дата выхода рекламы: сентябрь 2019.  
RU/VP/0719/0001  
SAP 6224195



которые или не получали какого-либо лечения до включения в исследование, или получали метформин. По-видимому, это связано с более коротким анамнезом СД2.

Снижение уровня общего холестерина было выражено в большей степени в подгруппах пациентов с длительностью СД2 менее 10 лет (до 3 лет, 3–5 лет и 5–10 лет) по сравнению с пациентами с длительностью заболевания от 10 лет и более. По всей видимости, динамика показателей липидного обмена также связана с лечением СД2 на более ранних этапах заболевания.

За время исследования также наблюдалось значимое снижение уровней триглицеридов и ЛПНП в динамике, без существенных различий в динамике ЛПВП. Следует отметить, что феномен снижения уровня триглицеридов ранее уже был описан для алоглиптина [14].

В целом алоглиптин показал хороший профиль безопасности. Все НЯ были расценены как НЯ легкой или умеренной тяжести, при этом ни одно из них не было связано с проводимым лечением. Следует особо отметить, что в исследовании не было зафиксировано случаев панкреатита, а также НЯ, связанных с ухудшением течения сердечной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты локального многоцентрового неинтервенционного проспективного наблюдательного исследования применения алоглиптина (Випидия®) в терапии пациентов с СД2 на территории РФ показывают значительное улучшение гликемического контроля у данных пациентов. Исследование позволило описать профили пациентов, которым в обычной клинической практике назначается алоглиптин. Результаты наблюдения показали хорошую переносимость алоглиптина и низкую частоту развития НЯ. Все НЯ были расценены как НЯ легкой или умеренной тяжести, при этом ни одно из них не было связано с проводимым лечением. Результаты согласуются с данными об эффективности алоглиптина, ранее полученными в рамках рандомизированных клинических исследований. Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности позволяют рекомендовать широкое применение алоглиптина (Випидия®) в рамках одобренных показаний.

## Дополнительная информация

Авторы выражают глубокую благодарность всем исследователям, принявшим участие в этом проекте: Агаджанян М.Ш., Албычевой М.В., Башинской С.А., Белошапкиной Н.В., Богдановой Л.Н., Булановой А.А., Вахно Л.П., Веремейчук Р.В., Войтенко И.Д., Головиной А.П., Головиной Е.А., Гришановой О.Л., Грошевой З.К., Гужихиной Е.Е., Доценко Д.А., Дучевой Н.Ф., Ерохиной Е.Н., Жариковой О.Б., Зиллову А.В., Ивановой Е.К., Казнаковой Н.В., Кандалинцевой О.А., Канноевой И.И., Караджан О.В., Каторжанской Т.Ю., Каторжанскому В.К., Ковалевой Т.В., Кривко О.В., Кривошеевой А.А., Кузиной А.В., Куликовой Н.В., Кунгуровой Н.С., Леденцовой О.В., Малаховой О.В., Нагайченко О.А., Немчиновой Е.В., Нехаевой Т.И., Новицкой А.Б., Осташевской Н.Д., Пак Ю.Д., Погореловой А.С., Поташовой А.Г., Пряхиной О.И., Пугачевой Е.Е., Сагировой С.С., Сакаевой Н.А., Сафроновой Т.И., Свидерской Т.А., Скрипловой Е.В., Согомонян К.В., Солуяновой Т.Н., Тен О.Л., Титовой О.И., Уткиной И.М., Учакиной Е.В., Федоровой М.В., Филлиповой Я.В., Фокиной И.Г., Фургал Л.В., Харахулах М.И.,

Чубирко И.П., Чукуровой Л.А., Шиловой Л.А., Шуваловой И.Г., Яковлевой Н.М., Яковлевой О.В., Яковченко О.А. Научно-техническая поддержка в подготовке рукописи и анализе данных данной статьи выполнена группой MAG (Medical Advisors Group, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Ирины Бодэ.

## Источник финансирования

Исследование проведено при поддержке компании «Такеда».

## Конфликт интересов

Шестакова М. В. как национальный координатор исследования принимала участие в экспертных советах, связанных с проведением исследования.

Качко В.А. — штатный сотрудник (медицинский советник) компании «Такеда Россия».

## Участие авторов

Шестакова М.В. и Качко В.А. принимали участие в анализе и интерпретации данных, редактировании черновых вариантов рукописи и утверждали окончательную версию статьи для ее подачи к публикации.

## Литература

1. WHO | Diabetes. WHO 2017. (Electronic source). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (access date 31.07.2019).
2. Атлас диабета IDF, издание 8-е, 2017. (Электронный источник). URL: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (дата доступа 31.07.2019). [IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017. (Electronic source). URL: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (access date 07.31.2019) (in Russ.)].
3. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.; 2019. DOI: 10.14341/DM2015S1-112. [Clinical recommendations "Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus" Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th edition. M.; 2019. DOI: 10.14341/DM2015S1-112 (in Russ.)].
4. Sun Z., Zheng F., Wu S. et al. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:249–255. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.018.
5. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90–95. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
6. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;14:88–98. DOI:10.1038/nrendo.2017.151.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерально-го регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2018;21:144–159. DOI: 10.14341/DM9686. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the federal register of diabetes mellitus. *Sugar Diabetes*. 2018;21:144–159. DOI: 0.14341/DM9686 (in Russ.)].
8. Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes*. 2017;11:3–12. DOI: 10.1016/j.pcd.2016.09.003.
9. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
10. Goodman L.A. On Simultaneous Confidence Intervals for Multinomial Proportions. *Technometrics*. 1965;7:247–254. DOI: 10.1080/00401706.1965.10490252.
11. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects — WMA — The World Medical Association 2013. (Electronic source). URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (access date 31.07.2019).
12. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R. et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2009;63:46–55.
13. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2008;31:2315–2317.
14. Eliasson B., Möller-Goede D., Eeg-Olofsson K. et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2012;55:915–925. DOI: 10.1007/s00125-011-2447-3.

# Патофизиологические факторы ожирения и возможные пути его коррекции (реферат)

## РЕЗЮМЕ

Ожирение возникает вследствие нарушения баланса между поступлением и расходом энергии. Установлено, что ожирение представляет собой состояние, связанное с хроническим воспалением в жировой ткани низкой степени активности, которое характеризуется наличием гипертрофированных адипоцитов, повышенной инфильтрацией макрофагами и выраженными изменениями секреции адипокинов и свободных жирных кислот. Влияние таурина на патогенез ожирения было выявлено как у животных, так и у людей. Хотя конкретные механизмы, лежащие в основе действия таурина, еще предстоит изучить, таурин, по-видимому, уменьшает ожирение путем стимуляции расхода энергии, модуляции липидного обмена, снижения аппетита, противовоспалительных и антиоксидантных эффектов. В исследованиях показано, что прием таурина уменьшает инфильтрацию макрофагами и модулирует поляризацию макрофагов жировой ткани у мышей с искусственным ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров. Кроме того, таурин подавляет выработку провоспалительных цитокинов адипоцитами, что позволяет предположить, что он играет противовоспалительную роль в жировой ткани. В данной статье рассматриваются механизмы воздействия таурина на развитие ожирения, роль таурина в жировом обмене.

**Ключевые слова:** жировая ткань, ожирение, таурин, воспаление, белые жировые клетки, макрофаги.

**Для цитирования:** Патофизиологические факторы ожирения и возможные пути его коррекции (реферат). РМЖ. 2019;8(1):11–16.

## ABSTRACT

### The pathophysiological factors of obesity and possible ways of its correction (report)

Obesity is caused by an imbalance between energy intake and energy expenditure. It is established that obesity is a state of low-grade chronic inflammation, which is characterized by enlarged hypertrophied adipocytes, increased infiltration by macrophages and marked changes in the secretion of adipokines and free fatty acids. The effects of taurine on the pathogenesis of obesity have been reported in animals and humans. Although the mechanisms underlying the anti-obesity action of taurine remain to be defined, taurine seems to ameliorate obesity through stimulation of energy expenditure, modulation of lipid metabolism, anorexic effect, anti-inflammatory and anti-oxidative effects. Recent studies revealed that taurine supplementation reduces the infiltration of macrophages and modulates the polarization of adipose tissue macrophages in high-fat diet-induced obese mice. In addition, taurine downregulates the production of pro-inflammatory cytokines by adipocytes, suggesting that taurine plays an anti-inflammatory role in adipose tissue. This article reviews the effects and mechanisms of taurine on the development of obesity.

**Keywords:** obesity, taurine, inflammation, white adipose tissue, macrophage.

**For citation:** The pathophysiological factors of obesity and possible ways of its correction (report). RMJ. 2019;8(1):11–16.

## ВВЕДЕНИЕ

Избыточный вес и ожирение, а также связанные с ними метаболические расстройства представляют собой серьезную угрозу здоровью населения во всем мире. Избыточное питание и малоподвижный образ жизни приводят к чрезмерному накоплению липидов в жировой и периферических тканях. Ожирение ассоциировано с различными хроническими болезнями, в частности с сердечно-сосудистыми, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, апноэ во сне, некоторыми типами рака и остеоартритом [1]. В течение многих лет жировую ткань рассматривали как инертную ткань, несущую лишь энергетическую функцию и служащую для накопления и хранения триглицеридов. Однако недавние исследования показали, что жировую ткань можно считать самостоятельным эндокринным органом, способным секретировать биоактивные медиаторы, называемые адипокинами, оказывающие различные метаболические и иммунологические эффекты [2, 3]. В настоящее время доказано, что ожирение представляет собой состояние хронического воспаления, характеризующееся инфильтрацией макрофагами и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некро-

за опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6) и моноцитарный хемотаксический белок 1 (monocyte chemoattractant protein — MCP-1) [4, 5].

Таурин является одной из самых распространенных свободных аминокислот у млекопитающих. Внутриклеточная концентрация таурина сравнительно высока и достигает 20–50 ммоль в единице объема [6] в отличие от других свободных аминокислот, уровень которых измеряется в микромолях. Таурин считается основным регулятором клеточного гомеостаза. Он может как синтезироваться эндогенно из цистеина, так и поступать с пищей. Концентрация клеточного таурина является результатом согласованных процессов его синтеза, поступления извне и выведения. В дополнение к хорошо известной роли в конъюгации желчных кислот недавние исследования выявили разнообразные физиологические и фармакологические эффекты таурина. Эти эффекты связаны с осморегуляцией, антиокислительным, противовоспалительным действием, модулирующим воздействием на  $\text{Ca}^{2+}$ , стабилизацией клеточной мембраны и нейромодуляцией [7]. Были выведены линии лабораторных мышей с дефицитом белка-транспортера таурина, и анализ их фенотипа

выявил нарушение различных физиологических функций, что указывает на решающую роль таурина в поддержании физиологического гомеостаза [8].

Ряд исследований показал, что таурин снижает степень ожирения у животных [9–11]. Механизмы влияния таурина на ожирение еще предстоит выяснить, по-видимому, они многофакторны. Было показано, что добавление таурина в пищу замедляет прогрессирование ожирения и развитие инсулинорезистентности на фоне питания с высоким содержанием жиров [11]. Эти эффекты таурина тесно связаны с подавлением воспаления в жировой ткани.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ

Для изучения факторов, влияющих на ожирение, наиболее часто используют модели, вызванные высоким содержанием жиров в рационе животных. Добавление в течение 18 нед. в рацион мышей таурина (5%) приводило к уменьшению размера адипоцитов, жира и массы тела у мышей C57BL/6J с искусственным ожирением [10]. Это сопровождалось снижением инсулинорезистентности. Прием 5% таурина в течение 14 нед. снижал прирост массы тела и массу белой жировой ткани у мышей C57BL/6J с искусственным ожирением [11]. Эффекты таурина были связаны со снижением воспалительных реакций в жировой ткани, подавлением инфильтрации макрофагами и ингибированием продукции провоспалительных адипокинов. У детенышей мышей C57BL/6J, получавших рацион с высоким содержанием жиров, прием таурина предотвращал развитие ожирения и повышал толерантность к глюкозе, что было связано с повышенным фосфорилированием АМФ-активированной протеинкиназы в печени [12]. Таурин подавляет накопление липидов в клетках, улучшая липидный обмен.

Введение глутамата натрия (MSG — monosodium glutamate) грызунам в неонатальный период приводит к развитию ожирения, понижению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, нарушая регуляцию потребления пищи и расхода энергии [13, 14]. Был изучен эффект таурина в отношении ожирения на данной биологической модели. Прием таурина (2,5% в питьевой воде) в течение 70 дней уменьшал накопление жира в забрюшинной и периадипидимальной жировой ткани и снижал уровень липидов в плазме и печени у крыс линии Wistar с MSG-индуцированным ожирением [15]. Прием таурина самцами крыс линии Wistar в течение 100 дней нормализовал концентрацию TNF- $\alpha$  и IL-4 в плазме крови. В другом эксперименте трехмесячное потребление таурина в питьевой воде (2,5%) приводило к снижению накопления жировой ткани и уровня триглицеридов в сыворотке и печени у крыс с MSG-индуцированным ожирением [16].

Действие таурина на печень сопровождалось регуляцией экспрессии мРНК белка, участвующего в ответе на углеводную нагрузку, микросомального белка-переносчика триглицеридов, рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами  $\alpha$  (PPAR — peroxisome proliferator-activated receptor), ацил-КоА-оксидазы и карнитин-пальмитоилтрансферазы- $\alpha$ , что предполагает стимуляцию выведения жиров из печени и  $\beta$ -окисления жирных кислот.

Введение в рацион ККАу-мышей с ожирением и гипергликемией комбинации рыбьего жира и таурина (4% в рационе) в течение 4 нед. более эффективно предотвращало развитие ожирения и гипергликемии, чем при использовании этих компонентов по отдельности [17].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность использования таурина против ожирения была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 30 студентов колледжа с избыточной массой тела [18]. После 7-недельного перорального приема таурина (3 г/день) масса тела и уровень триглицеридов в плазме в группе, получавшей таурин, были значительно ниже, чем в группе плацебо. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 16 женщин с ожирением и 8 женщин без ожирения 8-недельный прием таурина в дозе 3 г/сут привел к увеличению концентрации таурина в плазме крови (+97%) и адипонектина (+12%) и снижению уровней маркеров воспаления — С-реактивного белка (-29%) и перекисного окисления липидов — реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (-20%) [19].

Эпидемиологические исследования позволяют предположить эффективность применения таурина против ожирения. Исследование CARDIAC было проведено в 61 группе пациентов в 25 странах мира [20]. В суточных образцах мочи определяли концентрации таурина, креатинина и других биогенных веществ. Содержание таурина в моче использовали как маркер потребления таурина с пищей. Суточная экскреция таурина с мочой была обратно пропорциональна смертности от ишемической болезни сердца. Более высокое содержание таурина в моче сопровождалось значительно более низким индексом массы тела, систолическим и диастолическим артериальным давлением и уровнем общего холестерина в плазме [21]. Эти данные показывают, что постоянное потребление таурина с пищей снижает риск метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемию и артериальную гипертензию, что может привести к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагают, что люди, потребляющие больше рыбы, имеют более высокий уровень таурина в организме, чем вегетарианцы и те, кто употребляет преимущественно мясо [22].

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТАУРИНА ПРОТИВ ОЖИРЕНИЯ

Было показано, что таурин влияет на метаболизм липидов и глюкозы, увеличивает расход энергии, подавляет воспаление и снижает аппетит. Кроме того, таурин, по-видимому, обладает множеством точек приложения, включая жировую ткань, печень, мышцы и центральную нервную систему. Прямое воздействие таурина на жировую ткань считается наиболее важным в патогенезе ожирения. Поэтому в данном разделе основное внимание будет уделено жировой ткани как органу-мишени с обсуждением роли таурина.

### СИНТЕЗ ТАУРИНА В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Известно, что содержание и синтез таурина выше в печени и почках, чем в других органах, поскольку таурин участвует в конъюгации желчных кислот в печени и предотвращает серьезные нарушения функции почек. Всестороннее исследование у крыс показало неожиданно высокие уровни экспрессии и активности ферментов, участвующих в синтезе таурина, в эпидидимальной и паранефральной белой жировой ткани [23]. Экспрессия мРНК цистеиндиоксигеназы (CDO) и декарбоксилазы цистеинсульфиновой кислоты (CSAD) — ферментов, регу-

лирующих скорость синтеза таурина, была сравнима с таковой в печени и почках. Аналогичные результаты были получены в белой жировой ткани мышей C57BL/6J [10]. Уровень мРНК этих ферментов был высоким в белой жировой ткани забрюшинного пространства и параметрия. Следует отметить, что экспрессия мРНК CDO в жировой ткани была заметно ниже у мышей C57BL/6J с ожирением, получавших рацион с высоким содержанием жиров, и у мышей ККАу с генетически обусловленным ожирением в сравнении с мышами, не страдающими ожирением, и сопровождалась снижением уровня таурина в крови. Уровень таурина в крови снижается во время развития ожирения параллельно со снижением синтеза таурина в жировой ткани. Также сообщалось о снижении уровня таурина в плазме у людей с ожирением [19, 24].

Исследование *in vitro* преадипоцитов 3T3-L1 показало, что содержание CDO и CSAD было очень низким или не определялось в преадипоцитах, но сильно увеличивалось при дифференцировке в зрелые адипоциты [10, 25]. Экспрессия мРНК CDO увеличилась более чем в 9 раз к тому времени, когда клетки стали зрелыми адипоцитами. Содержание таурина в среде соответствовало экспрессии мРНК клеточного CDO. Экспрессия CDO в жировой ткани и уровень таурина в крови были снижены у мышей с ожирением. В адипоцитах с большим содержанием липидов снижается синтез и секреция таурина. В отличие от других гормонов, секретируемых адипоцитами, экспрессия и концентрация адипонектина в плазме снижаются при самых разнообразных метаболических заболеваниях, включая ожирение

и сахарный диабет [26]. Адипонектин препятствует ожирению, оказывает антидиабетическое действие, регулируя энергообмен, метаболизм глюкозы и липидов, и противовоспалительное действие [10]. Эти результаты позволяют предположить, что ожирение может быть связано с дефицитом таурина вследствие снижения его синтеза в жировой ткани у животных и людей с ожирением.

#### УВЕЛИЧЕНИЕ РАСХОДА ЭНЕРГИИ

Энергетический баланс заключается в запасании триглицеридов в период избыточного поступления энергетического субстрата и мобилизации их во время активного расхода энергии. Исследования на мышах, получавших рацион с высоким содержанием жиров, показали, что таурин стимулирует расход энергии [10]. Прием пищи с высоким содержанием жиров у мышей снижал потребление кислорода в покое по сравнению с мышами, получавшими нормальное питание. Таурин предотвращал снижение потребления кислорода в покое. У мышей, которым давали таурин, значительно увеличивалась экспрессия генов, связанных с расходом энергии, в белой жировой ткани. Интересно, что добавление таурина не влияло на эти гены-мишени в коричневой жировой ткани, печени или икроножных мышцах. Таурин повышал экспрессию мРНК генов-мишеней, липопротеинлипазы, ацил-КоА-оксидазы, ацил-КоА-синтазы и ацил-КоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи. Эти наблюдения показывают, что таурин стимулирует расход энергии, в т. ч.  $\beta$ -окисление жирных кислот в жировой ткани.

# Дибикор®

таурин

## коррекция нарушений углеводного и липидного обмена

Способствует снижению инсулинорезистентности и лептинорезистентности

Содействует уменьшению объема висцерального жира



Реклама



Некоторые исследования показывают, что провоспалительные цитокины, подавляющие воспалительные процессы в жировой ткани, увеличивают расход энергии и предотвращают ожирение [27]. И наоборот, повышение уровня провоспалительных цитокинов увеличивает расход энергии и снижает риск ожирения. Анализ мышечной с выключенными генами рецепторов TNF показал, что они были склонны к ожирению и имели низкую скорость метаболизма [28]. Мыши с выключенными генами рецептора IL-1 также имели повышенное количество висцерального и подкожного жира [29]. Способность таурина стимулировать расход энергии у мышей с ожирением свидетельствует о том, что таурин может эффективно предотвращать развитие ожирения.

### Влияние на воспалительные процессы в жировой ткани

Предполагают, что ожирение провоцирует легкое хроническое воспаление в жировой ткани, что приводит к множественным метаболическим нарушениям [30, 31]. При ожирении количество макрофагов в жировой ткани увеличивается [32, 33]. Эти активированные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины и хемокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-6 и MCP-1, которые в свою очередь привлекают больше моноцитов и других воспалительных клеток в жировую ткань [31]. Таким образом, инфильтрация макрофагами может спровоцировать усиление местного и системного воспаления.

Макрофаги можно разделить на две основные популяции: M1 — классически активированные макрофаги и M2 — альтернативно активированные макрофаги [34]. При ожирении увеличено количество макрофагов M1, что коррелирует с воспалением жировой ткани и резистентностью к инсулину [35, 36]. Напротив, макрофаги M2 преобладают у людей и мышей без ожирения. При ожирении значительно увеличивается число моноцитов, которые превращаются в провоспалительные макрофаги M1. Макрофаги M1 секретируют провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, которые вызывают инсулинорезистентность жировых клеток, стимулируют приток иммунных клеток и воспаление. Было высказано предположение, что макрофаги M2 участвуют в выведении свободных жирных кислот, что предотвращает образование крупных липидных капель и липотоксичность [37].

Чрезмерное потребление пищи или избыток калорий приводят к усилению окислительного стресса и воспаления [38]. Количество макрофагов в жировых тканях у мышей с искусственным ожирением значительно повышено, заметно увеличены жировые отложения за счет гиперплазии и гипертрофии белых адипоцитов [11]. Воспаление проявлялось усилением инфильтрации жировой ткани макрофагами и повышенной экспрессией и концентрацией провоспалительных цитокинов. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием макрофаг-специфического маркера и проточной цитометрии выявило наличие макрофагов M1. Прием таурина уменьшал количество макрофагов M1 и увеличивал количество макрофагов M2. Кроме того, таурин уменьшал экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и MCP-1 и увеличивал экспрессию IL-10, цитокина, секретируемого макрофагами M2, в жировой ткани. Таким образом, таурин может способствовать дифференциации макрофагов жировой ткани в направлении M2-подобного фенотипа. Показано, что лечение агонистом PPAR- $\gamma$  тиазолидиндио-

ном уменьшает соотношение макрофагов M1 и M2 в жировой ткани и снижает инсулинорезистентность [39]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты также способствуют увеличению макрофагов M2 [40].

С целью установления влияния таурина на фенотип макрофаги, полученные из костного мозга, были инкубированы с 400 мкмоль таурина в течение 20 ч [11]. Экспрессия маркеров макрофагов M2 значительно увеличилась после инкубации с таурином. Кроме того, таурин повышал секрецию IL-10, цитокина, секретируемого макрофагами M2. Это свидетельствует о том, что таурин способен напрямую воздействовать на процессы активации макрофагов по альтернативному пути в сторону их дифференцировки в макрофаги M2.

Полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) играют важную роль в защите от всех классов инфекционных агентов, но, как это ни парадоксально, они также участвуют в патогенезе различных воспалительных состояний [41]. Во время фагоцитоза в активированных ПЯЛ происходит каскад окислительных реакций с образованием супероксид-радикала, быстро превращающегося в пероксид водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Миелопероксидаза в ПЯЛ затем катализирует реакцию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> с ионами хлора с образованием высокоактивной и цитотоксической хлорноватистой кислоты (HClO). ПЯЛ и моноциты содержат высокий уровень таурина (20–50 мкмоль). Таурин поглощает HClO, образуя более стабильный и менее токсичный хлорамин таурина (TauCl). Следует отметить, что TauCl ингибирует продукцию оксида азота (NO), TNF- $\alpha$  и других провоспалительных медиаторов ПЯЛ и макрофагов [42, 43]. Несколько исследований показали, что противовоспалительный эффект TauCl связан с подавлением активации NF- $\kappa$ B [44]. Таким образом, TauCl может синтезироваться в месте воспаления и модулировать выработку провоспалительных цитокинов.

Было показано, что TauCl подавляет дифференцировку преадипоцитов человека в адипоциты [45]. К тому же TauCl модулирует экспрессию адипокинов, включая лептин, адипонектин, IL-6 и IL-8, путем ингибирования сигнального пути STAT-3 в дифференцированных адипоцитах человека [46]. Было исследовано прямое влияние TauCl на поляризацию макрофагов: макрофаги, полученные из костного мозга, активировали с помощью липополисахаридов (ЛПС) и/ИФ- $\gamma$  и инкубировали с TauCl 400 мкмоль в течение 20 ч. TauCl ингибировал экспрессию маркеров M1, CD11c, IL-1 $\beta$ , CD86 и IL-18. Выявлено, что TauCl обладает дозозависимым подавляющим действием в отношении секреции TNF- $\alpha$ , индуцированной ЛПС и ИФ- $\gamma$ . Эти данные свидетельствуют о том, что TauCl напрямую ингибирует активацию макрофагов M1. Поскольку TauCl синтезируется при воспалении, он может играть иммуномодулирующую роль в жировой ткани.

Исследования *in vivo* и *in vitro* позволяют предположить, что таурин и TauCl могут прямо или опосредованно влиять на дифференцировку макрофагов и непосредственно воздействовать на жировую ткань, способствуя увеличению расхода энергии и подавлению воспаления.

Таурин активно синтезируется в нормальной жировой ткани, его синтез заметно снижается в гипертрофированных адипоцитах при ожирении. Таурин оказывает противовоспалительное действие, подавляя инфильтрацию иммунными клетками, способствует дифференцировке макрофагов по фенотипу M2, подавляет секрецию провоспалительных цитокинов, стимулирует расход энер-

гии в жировой ткани.  $\text{TauCl}$ , вырабатываемый в активированных нейтрофилах и макрофагах миелопероксидазной системой, напрямую ингибирует активацию макрофагов M1 и подавляет воспалительные процессы. Тауроурсодезоксихолевая кислота ингибирует стресс эндоплазматического ретикулума адипоцитов. Эти факторы тормозят развитие ожирения и инсулинорезистентности.

### ДЕЙСТВИЕ НА X-РЕЦЕПТОРЫ ПЕЧЕНИ

X-рецепторы печени (LXR) представляют собой лиганд-активируемые транскрипционные факторы суперсемейства ядерных рецепторов и играют основную роль в гомеостазе липидов и глюкозы и воспалительных реакциях [47, 48]. Исследование показало, что таурин может выступать в качестве лиганда LXR $\alpha$  [49]. Таурин подавляет накопление холестерина и модулирует экспрессию генов, участвующих в обратном транспорте холестерина в макрофагах. В гепатоцитах таурин снижал уровни клеточных липидов, не влияя на экспрессию генов синтеза жирных кислот.

Роль LXR в белой жировой ткани была изучена на грызунах и людях. Анализ мышей с дефицитом LXR $\alpha$  показал, что эти мыши набирают больше веса и жировой массы, находясь на диете с высоким содержанием жиров, чем контрольные животные дикого типа на той же диете [50]. Повышенное ожирение было связано со снижением окисления и наличием свободных жирных кислот в белых адипоцитах. Исследование синтетического агониста LXR GW3965 показало, что фармакологическая активация LXR уменьшает количество висцерального жира и, наоборот, увеличивает количество подкожного жира без изменения содержания жира в организме у мышей с ожирением [51]. GW3965 подавляет экспрессию и секрецию провоспалительных маркеров и инфильтрацию жировой ткани иммунными клетками, что обуславливает противовоспалительный эффект LXR в жировой ткани. Кроме того, GW3965 активирует митохондриальное  $\beta$ -окисление адипоцитов белой жировой ткани как у человека, так и у мышей [52]. Это может указывать на возможную роль LXR в регуляции окисления субстрата и переключении между процессами расхода липидов и углеводов для энергетически нужд клетки. Активация LXR с помощью GW3965 также повышает толерантность к глюкозе и снижает инсулинорезистентность у мышей с искусственным ожирением [53]. Эти данные свидетельствуют о том, что активация LXR $\alpha$  таурином может улучшить метаболизм липидов и углеводов в жировых тканях, тем самым предотвращая развитие ожирения и инсулинорезистентности.

### УМЕНЬШЕНИЕ СТРЕССА ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА

Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) возникает в патофизиологических условиях, включая ожирение и сахарный диабет, вследствие накопления и агрегации белков неправильной конформации. Это приводит к активации так называемой реакции несвернутых белков (РНБ) [54]. Повышение уровня свободных жирных кислот у людей с ожирением также может вызывать РНБ в гепатоцитах,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и адипоцитах [55].

Тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA) является тауриновым конъюгатом урсодезоксихолевой кислоты — вторичной желчной кислоты, которая продуцируется кишечными бактериями. TUDCA, как известно, действует

как химический шаперон для облегчения стресса ЭР. Были изучены благотворные влияния TUDCA на различные заболевания, включая ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и нейродегенеративные заболевания [56–59]. Было обнаружено, что TUDCA способствует ослаблению стресса ЭР и уменьшению экспрессии генов, связанных с воспалительным ответом, уменьшает вызванное свободными жирными кислотами воспаление адипоцитов и улучшает передачу сигналов инсулина в культуре адипоцитов, подавляет индуцированный TNF- $\alpha$  липолиз и снижает выработку свободных жирных кислот в адипоцитах 3T3-L1 [60–63]. В человеческих стволовых клетках, полученных из жировой ткани, TUDCA снижала уровни маркера стресса ЭР GRP78, адипогенных маркеров PPAR $\gamma$  и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы-1 и накопление липидов [64]. Окисленные липопротеины низкой плотности увеличивают содержание холестерина и секрецию адипокинов и вызывают стресс ЭР в адипоцитах. TUDCA может ослаблять экспрессию белка GRP78 и C/EBP гомологичного белка и снижать секрецию адипокина посредством подавления стресса ЭР [65].

Ингибирующий эффект TUDCA на стресс ЭР также был продемонстрирован на животных с ожирением и сахарным диабетом. Пероральное введение TUDCA мышам с искусственным ожирением приводило к снижению прироста массы тела и улучшению передачи сигналов инсулина, а также к уменьшению воспалительных процессов в жировой ткани [60]. Было показано, что введение TUDCA мышам с ожирением снижает уровень глюкозы в крови натощак и улучшает чувствительность к инсулину.

Другой эксперимент с использованием мышей линии ob/ob показал, что введение TUDCA увеличивает клеточный и сывороточный уровни адипонектина [66], что было связано со снижением стресса ЭР. Эти результаты позволяют предположить, что TUDCA влияет на функцию адипоцитов посредством ингибирования стресса ЭР и что таурин, как TUDCA, играет роль в жировом обмене.

### ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ АДИПОНЕКТИНА

Адипонектин — адипокин, играющий важную роль в регуляции метаболических, воспалительных процессов и апоптоза. По мере прогрессирования ожирения нарушаются эндокринная функция адипоцитов и секреция ими множества биологически активных белков, включая адипонектин. При ожирении уровень циркулирующего адипонектина снижается, что может быть расценено как клинический показатель метаболических нарушений [67]. Некоторые исследования с участием животных и людей показали, что таурин повышает уровень адипонектина в плазме [19].

Уровень адипонектина в сыворотке крови был также выше у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров, дополненную приемом таурина (3% в питьевой воде) в течение 8 нед., в сравнении с крысами, получавшими только диету с высоким содержанием жиров [68]. Уровень таурина в сыворотке крови показал отрицательную корреляцию с уровнем общего холестерина в сыворотке и положительную корреляцию с уровнем адипонектина в сыворотке. Вполне вероятно, что уменьшение воспаления и инфильтрации жировой ткани макрофагами может влиять на выработку адипоцитами адипокинов, включая адипонектин. Действительно, нормальные адипоциты секретуют большее количество адипонектина, чем жировые

клетки при ожирении. Кроме того, было показано, что адипонектин ингибирует дифференцировку макрофагов в сторону M1 и стимулирует образование их M2-фенотипа [69]. Следовательно, увеличение популяции макрофагов M2 при лечении таурином может быть частично связано с повышением уровня адипонектина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, таурин активно синтезируется в жировой ткани. Синтез таурина резко возрастает во время дифференциации преадипоцитов в зрелые адипоциты. Нормальные адипоциты синтезируют и выделяют большое количество таурина, тогда как синтетическая активность заметно снижается в гипертрофированных адипоцитах, что может вызывать дефицит таурина, связанный с ожирением. Эффекты таурина против ожирения частично связаны с подавлением воспалительных процессов в жировой ткани, переключением дифференцировки макрофагов с воспалительного фенотипа M1 на противовоспалительный фенотип M2, что приводит к снижению экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов. Нормализация энергетического баланса в жировой ткани также может быть важным аспектом действия таурина против ожирения. Производные таурина, TauCl и TUDCA, вырабатываемые в организме, также оказывают влияние на воспаление и стресс ЭР в адипоцитах. Предполагают, что таурин играет важную роль в регуляции функции жировой ткани.

**Реферат подготовлен редакцией «PMЖ» по материалам статьи: Murakami S. The physiological and pathophysiological roles of taurine in adipose tissue in relation to obesity. *Life Sci.* 2017;186:80–86. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.08.008.**

## Литература

- Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29:2959–2971.
- Gimeno R.E., Klamon L.D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:122–128.
- Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:85–97.
- Sun S., Ji Y., Kersten S., Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:261–286.
- Grant R.W., Dixit V.D. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:512–518.
- Learn D.B., Fried V.A., Thomas E.L. Taurine and hypotaurine content of human leukocytes. *J Leukoc Biol.* 1990;48:174–182.
- Huxtable R.J. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev.* 1992;72:101–163.
- Ito T., Yoshikawa N., Inui T. et al. Tissue depletion of taurine accelerates skeletal muscle senescence and leads to early death in mice. *PLoS One.* 2014;9: e017409.
- Fujihira E., Takahashi H., Nakazawa M. Effect of long-term feeding of taurine in hereditary hyperglycemic obese mice. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1970;18:1636–1642.
- Tsuboyama-Kasaoka N., Shozawa C., Sano K. et al. Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. *Endocrinology.* 2006;147:3276–3284.
- Lin S., Hirai S., Yamaguchi Y. et al. Taurine improves obesity-induced inflammatory responses and modulates the unbalanced phenotype of adipose tissue macrophages. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:2155–2165.
- Batista T.M., Ribeiro R.A., da Silva P.M. et al. Taurine supplementation improves liver glucose control in normal protein and malnourished mice fed a high-fat diet. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:423–434.
- Beas-Zarate C., Perez-Vega M., Gonzalez-Burgos I. Neonatal exposure to monosodium L-glutamate induces loss of neurons and cytoarchitectural alterations in hippocampal CA1 pyramidal neurons of adult rats. *Brain Res.* 2002;952:275–281.
- Nagata M., Suzuki W., Iizuka S. et al. Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. *Exp Anim.* 2006;55:109–115.
- Nardelli T.R., Ribeiro R.A., Balbo S.L. et al. Taurine prevents fat deposition and ameliorates plasma lipid profile in monosodium glutamate-obese rats. *Amino Acids.* 2011;41:901–908.

- Bonfleur M.L., Borck P.C., Ribeiro R.A. et al. Improvement in the expression of hepatic genes involved in fatty acid metabolism in obese rats supplemented with taurine. *Life Sci.* 2015;135:15–21.
- Mikami N., Hosokawa M., Miyashita K. Dietary combination of fish oil and taurine decreases fat accumulation and ameliorates blood glucose levels in type 2 diabetic/obese KK-Ay mice. *J Food Sci.* 2012;77:14–120.
- Zhang M., Izumi I., Kagamimori S. et al. Role of taurine supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men. *Amino Acids.* 2004;26:203–207.
- Rosa F.T., Freitas E.C., Deminice R. et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr.* 2014;53:823–830.
- Yamori Y., Liu L., Ikeda K. et al. WHO — Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study Group. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. *Hypertens Res.* 2001;24:453–457.
- Sagara M., Murakami S., Mizushima S. et al. Taurine in 24-h urine samples is inversely related to cardiovascular risks of middle aged subjects in 50 populations of the world. *Adv Exp Med Biol.* 2015;803:623–636.
- Yamori Y., Liu L., Mori M. et al. Taurine as the nutritional factor for the longevity of the Japanese revealed by a world-wide epidemiological survey. *Adv Exp Med Biol.* 2009;643:13–25.
- Ide T., Kushiro M., Takahashi Y. et al. mRNA expression of enzymes involved in taurine biosynthesis in rat adipose tissues. *Metabolism.* 2002;51:1191–1197.
- Lee M.Y., Cheong S.H., Chang K.J. et al. Effect of the obesity index on plasma taurine levels in Korean female adolescents. *Adv Exp Med Biol.* 2003;526:285–290.
- Ueki I., Stipanuk M.H. 3T3-L1 adipocytes and rat adipose tissue have a high capacity for taurine synthesis by the cysteine dioxygenase/cysteinesulfinate decarboxylase and cysteamine dioxygenase pathways. *J Nutr.* 2009;139:207–214.
- Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2005;6:13–21.
- J-Ye, McGuinness O.P. Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304: E466–E477.
- Pamir N., McMillen T.S., Kaiyala K.J. et al. Receptors for tumor necrosis factor- $\alpha$  play a protective role against obesity and alter adipose tissue macrophage status. *Endocrinology.* 2009;150:4124–4134.
- Garda M.C., Wernstedt I., Berndtsson A. et al. Mature-onset obesity in interleukin-1 receptor I knockout mice. *Diabetes.* 2006;55:1205–1213.
- Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92:347–355.
- Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415–445.
- Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796–1808.
- Bai Y., Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes Rev.* 2015;16:127–136.
- Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013;496:445–455.
- Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117:175–184.
- Castoldi A., Naffah de Souza C., Camara N.O., Moraes-Vieira P.M. The macrophage switch in obesity development. *Front Immunol.* 2016;6:637.
- Prieur X., Mok C.Y., Velagapudi V.R. et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. *Diabetes.* 2011;60:797–809.
- Munoz A., Costa M. Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxidative Med Cell Longev.* 2013;2013:610950.
- Fujisaka S., Usui I., Bukhari A. et al. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes.* 2009;58:2574–2582.
- Oh D.Y., Talukdar S., Bae E.J. et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010;142:687–698.
- Smith J.A. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J Leukoc Biol.* 1994;56:672–686.
- Marcinkiewicz J., Grabowska A., Bereta J. et al. Taurine chloramine down-regulates the generation of murine neutrophil inflammatory mediators. *Immunopharmacology.* 1998;40:27–38.
- Park E., Jia J., Quinn M.R., Schuller-Levis G. Taurine chloramine inhibits lymphocyte proliferation and decreases cytokine production in activated human leukocytes. *Clin Immunol.* 2002;102:179–184.
- Kanayama A., Inoue J., Sugita-Konishi Y. et al. Oxidation of IkB $\alpha$  on methionine 45 is one cause of taurine chloramine-induced inhibition of NF- $\kappa$ B activation. *J Biol Chem.* 2002;277:24049–24056.
- Kim K.S., Choi H.M., Ji H.I. et al. Effect of taurine chloramine on differentiation of human preadipocytes into adipocytes. *Adv Exp Med Biol.* 2013;775:247–257.
- Kim K.S., Ji H.I., Chung H. et al. Taurine chloramine modulates the expression of adipokines through inhibition of the STAT-3 signaling pathway in differentiated human adipocytes. *Amino Acids.* 2013;45:1415–1422.
- Lehmann J.M., Kliewer S.A., Moore L.B. et al. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem.* 1997;272:3137–3140.
- Zelcer N., Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest.* 2006;116:607–614.

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

# Новые возможности медикаментозной профилактики сахарного диабета

Д.м.н. И.В. Мисникова

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

## РЕЗЮМЕ

Предотвращение развития сахарного диабета 2 типа (СД2) является приоритетной задачей для служб здравоохранения большинства стран. Предиабет многократно увеличивает риск развития СД, а также риск сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых видов рака. Наряду с изменением образа жизни медикаментозная профилактика СД2 значительно снижает риск его развития у лиц с предиабетом. В настоящее время ведущие национальные и международные алгоритмы рекомендуют метформин в качестве препарата первого выбора для медикаментозной профилактики СД2 для пациентов высокого риска. Для улучшения переносимости метформина у пациентов с предиабетом в целях профилактики СД2 может быть использована форма метформина пролонгированного действия. Однократный прием препарата в сутки и меньший риск побочных эффектов со стороны ЖКТ способствуют приверженности длительной медикаментозной профилактике СД2 метформином.

Исходя из механизма действия метформина и доказательной базы по его эффектам в различных популяциях пациентов с СД2 и предиабетом, можно сделать вывод, что потенциальное преимущество применения метформина пациентами с избыточным весом и ожирением, метаболическим синдромом и предиабетом не ограничивается гипогликемическим действием, а заключается в восстановлении метаболических поломок на различных уровнях.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, диагностика, профилактика, предиабет, метформин пролонгированного действия.

**Для цитирования:** Мисникова И.В. Новые возможности медикаментозной профилактики сахарного диабета. РМЖ. 2019;8(1):17–20.

## ABSTRACT

New possibilities of drug prophylaxis in diabetes mellitus

I.V. Misnikova

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow

Preventing type 2 diabetes mellitus (DM2) development is a priority for health services in most countries. Pre-diabetes greatly increases the risk of developing diabetes, as well as the risk of cardiovascular diseases and certain types of cancer. Along with lifestyle changes, DM2 drug prophylaxis significantly reduces its risk in people with pre-diabetes. Currently, leading national and international guidelines recommend metformin as the first-line drug for the DM2 prophylaxis for high-risk patients. To improve the metformin tolerance in patients with pre-diabetes for DM2 prevention, metformin of prolonged action can be used. A single dosage per day and a lower risk of adverse effects from the gastrointestinal tract contributes to the adherence to the long-term medication DM2 prophylaxis with metformin. Based on the metformin action mechanism and the evidence base on its effects in various patient populations with DM2 and pre-diabetes, it can be concluded that the potential benefit of using metformin in patients with overweight/obesity, metabolic syndrome, and pre-diabetes is not limited to hypoglycemic effect. It helps to restore metabolic breakdowns at various levels.

**Keywords:** type 2 diabetes, diagnosis, prophylaxis, pre-diabetes, metformin of prolonged action.

**For citation:** Misnikova I.V. New possibilities of drug prophylaxis in diabetes mellitus. RMJ. 2019;8(1):17–20.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — серьезное, социально значимое заболевание, ассоциированное с повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенным риском развития хронической почечной недостаточности, потери зрения и ампутации нижних конечностей. Предотвращение развития СД2 является приоритетной задачей для служб здравоохранения большинства стран. Хорошо известны факторы риска развития СД2, наиболее значимыми из которых являются ранние нарушения углеводного обмена, объединяемые понятием «предиабет», к которому относят нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). Также о повышении риска СД2 свидетельствует увеличение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови. НТГ и НГН развиваются задолго до диагностики СД2.

## ПРЕДИАБЕТ КАК ФАКТОР РИСКА СД2 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагностика ранних нарушений углеводного обмена проводится на основании определения глюкозы плазмы натощак (ГПН) для выявления НГН и орального глюкозо-толерантного теста для выявления НТГ. ВОЗ [1] и Американская диабетическая ассоциация (АДА) [2] используют разные пороговые значения ГПН для диагностики НГН (ВОЗ: 6,1–6,9 ммоль/л; АДА: 5,6–6,9 ммоль/л) и одинаковые значения глюкозы плазмы (ГП) через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы для диагностики НТГ: 7,8–11,0 ммоль/л. В РФ придерживаются критериев ВОЗ.

Несмотря на то, что в современной классификации ВОЗ отдельно не выделено сочетание НТГ и НГН (оно входит в определение НТГ), многие авторы выделяют его как наиболее неблагоприятное в плане быстрой трансформа-

ции в СД2. Поэтому пациенты, у которых ГПН находится в пределах 6,1–6,9 ммоль/л, а ГП через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8–11,0 ммоль/л, должны входить в особую группу диспансерного контроля с наиболее активной тактикой профилактических мероприятий.

Большая вероятность развития СД2 также отмечена у лиц с повышенным уровнем HbA1c, поэтому пограничные значения этого показателя иногда рассматривают как проявление предиабета [3]. АДА относит повышение HbA1c от 5,7 до 6,4% к категории предиабета. Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и передового опыта Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence), Международной группы по изучению HbA1c, а также российским национальным «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» уровень HbA1c 6,0–6,4% связан с повышенным риском СД2 [4–6].

Следует заметить, что в ряде случаев пациенты с НТГ и НГН могут иметь нормальные значения HbA1c, поэтому для диагностики предиабета «золотым стандартом» остаются определение ГПН и оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), которые могут быть дополнены анализом на HbA1c.

Предиабет многократно увеличивает риск развития СД2. Кохрейновский метаанализ 103 проспективных исследований по оценке риска развития СД2 при различных вариантах предиабета установил, что при НГН с нижней границей 5,6 ммоль/л риск увеличивается в 4,3 раза, при НГН с нижней границей 6,1 ммоль/л — в 5,5 раза, при НТГ — в 3,6 раза, при сочетании НТГ и НГН — в 6,9 раза, при HbA1c 5,7–6,4% — в 5,6 раза, при HbA1c 6–6,4% — в 10 раз [7, 8]. Около 70% пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена заболевают СД2 в течение жизни [9].

Есть убедительные свидетельства, что НТГ и НГН не только повышают риск развития СД2, но и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы метаанализа 2016 г., включавшего 53 проспективных исследования с более 1,5 млн участников, обнаружили, что предиабет связан с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, инсульта и других причин сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин [10].

В проспективном исследовании было показано, что у лиц с предиабетом риск артериальной гипертензии (АГ) возрастает почти в 2 раза по сравнению с лицами с нормогликемией [11]. Особое значение имеет НГН, т. к. риск АГ возрастает в 2 раза у пациентов с НГН и нормальным уровнем HbA1c, при повышении обоих параметров риск возрастает в 2,6 раза.

Исследования последних лет доказывают, что патология НГН и НТГ имеет определенные различия, которые необходимо учитывать при выборе программы профилактики СД2 [12]. НГН возникает вследствие снижения чувствительности к инсулину в печени, дисфункции и/или уменьшения массы  $\beta$ -клеток, изменения секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и повышенной секреции глюкагона. При НТГ отмечается преимущественное снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, при этом чувствительность к инсулину на уровне печени сохранена, наблюдается прогрессирующая потеря функции  $\beta$ -клеток, снижение секреции глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида. Другими словами, НГН возникает вследствие нарушения регуляции метаболизма глюкозы, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови даже после ночного

голодания, в то время как НТГ обусловлена нарушением реакции на глюкозу, поступающую с пищей, что приводит к повышению постпрандиальной гликемии [13]. При выявлении сочетания НТГ и НГН уже имеется серьезный дефект в чувствительности к инсулину как на периферии, так и в печени.

К сожалению, в реальной клинической практике некоторое повышение гликемии или содержание HbA1c выше нормы, не достигающее критериев СД2, иногда расцениваются врачом как изменения, не имеющие клинической значимости, и пациент остается без профилактического лечения.

## Методы профилактики СД2

Учитывая огромный потенциальный риск предиабета для здоровья, при выявлении этого состояния необходимы незамедлительные меры для профилактики СД2 и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основой профилактики СД2 является соблюдение здорового образа жизни: низкокалорийное питание, физическая нагрузка не менее 150 мин в неделю и снижение массы тела при избыточном весе.

Крупные исследования, доказавшие эффективность изменения образа жизни в целях профилактики СД2, были проведены в Америке, Китае, Индии, Финляндии. В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) риск СД2 при интенсивном изменении образа жизни снизился на 58% [14]. В исследовании, проведенном в Да-Цинг (Китай), через 6 лет наблюдения у пациентов, исходно имевших предиабет, СД2 развился в 46% в группе, выполнявшей комплекс физических упражнений и соблюдавшей диету, в то время как в группе контроля этот показатель составил 67,7% [15]. Это было расценено как несомненное доказательство эффективности изменения образа жизни. Стоит отметить, что, несмотря на здоровое питание и расширение физической активности, СД2 развился почти в половине случаев. Это заставляет задуматься о необходимости проведения дополнительных профилактических мероприятий у лиц с предиабетом. Изменение образа жизни достаточно затратно, т. к. требует занятий с диетологом, специалистом по лечебной физкультуре. Кроме того, исследования доказывают, что эффективность изменения образа жизни для предотвращения СД2 различна при разных вариантах предиабета. Исследование Saito показало, что диета и физические упражнения не снижали риск развития СД2 у пациентов с изолированной НГН в отличие от пациентов с НТГ [16].

Медикаментозная профилактика существенно расширяет возможности по снижению риска возникновения СД2 и связанных с ним осложнений. В настоящее время ведущие национальные и международные алгоритмы рекомендуют метформин в качестве препарата первого выбора для медикаментозной профилактики СД2 у пациентов высокого риска. АДА советует назначение метформина при наличии предиабета (НГН, НТГ или HbA1c 5,7–6,4%), особенно людям с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, в возрасте моложе 60 лет и женщинам с гестационным СД в анамнезе [17].

В российских «Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом» 2019 г. [6] отмечено, что медикаментозная терапия в качестве профилактики СД2 возможна (при отсутствии противопоказаний), если мероприятия по изменению образа жизни неэффективны

или имеется очень высокий риск развития заболевания. Назначение метформина может быть рассмотрено у лиц с предиабетом, особенно у лиц моложе 60 лет с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>.

## МЕТФОРМИН КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ СД2

### КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Метформин — базовый препарат в лечении СД2. Он является уникальным антидиабетическим препаратом, т. к. обладает минимальным риском гипогликемии, выраженным сахароснижающим действием и потенциалом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основной сахароснижающий эффект метформина связан со снижением выработки эндогенной глюкозы в печени, кроме того, метформин увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями за счет повышения их чувствительности к инсулину. Молекулярные механизмы действия метформина не раскрыты полностью. Известно, что действие метформина опосредуется через фермент аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМПК), играющий важную регуляторную роль в клеточном энергетическом обмене. АМПК присутствует в большинстве тканей организма и активируется в результате некоторых физиологических процессов (физические упражнения, голодание, ограничение калорийности пищи), под действием ряда природных соединений (ройбуш, берберин), а также фармпрепаратов (метформин). Активированная АМПК оказывает плейотропное действие на энергетический обмен.

Снижение гиперпродукции глюкозы печенью связано в первую очередь с влиянием метформина на активность АМПК печени. После попадания в портальную вену метформин транспортируется в гепатоциты и аккумулируется в митохондриях, где частично ингибирует митохондриальную дыхательную цепь, уменьшая запасы аденозинтрифосфата (АТФ) в печени [18]. В ответ на падение энергетических запасов клетки активируется АМПК и ингибирует транскрипцию генов глюконеогенеза. Кроме того, снижения уровня клеточного АТФ достаточно для уменьшения продукции глюкозы, т. к. глюконеогенез является высокоэнергетическим процессом. Также активированная АМПК снижает липогенез в печени и увеличивает окисление жирных кислот. Со временем метформин-индуцируемая активация АМПК уменьшает стеатоз печени, улучшает чувствительность к инсулину, в свою очередь подавляя глюконеогенез.

Предполагается, что метформин активирует также кишечную АМПК, которая через рецептор к ГПП-1 и протеинкиназу А воздействует на нейронный путь «кишечник — головной мозг», откуда уже идет сигнал через вагус в печень, что приводит к снижению продукции глюкозы печенью [19]. Целый ряд исследований доказывают, что метформин увеличивает секрецию и повышает действие ГПП-1, гормона кишечника, активно участвующего в метаболизме глюкозы. Метформин может усиливать секрецию ГПП-1 клетками кишечника за счет влияния на метаболизм желчных кислот в кишечнике. Метформин ингибирует натрий-зависимые транспортеры желчных кислот, в результате желчные кислоты накапливаются в просвете кишечника, что стимулирует G-белковый рецептор клеточной мембраны, который способствует повышению секреции ГПП-1, стимулирует экспрессию рецептора ГПП-1 в β-клетках.

Метформин влияет на состав кишечной микрофлоры. Известно, что у лиц с ожирением и лиц с нарушенным углеводным обменом состав микробиоты кишечника изменен. Прием метформина приводит к увеличению численно-

сти бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, увеличению численности *Akkermansia muciniphila* — бактерии, которая играет ведущую роль в сохранении метаболического здоровья, а также *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Shewanella* [20, 21]. Эти изменения могут вести к существенному улучшению метаболизма и частично объясняют гипогликемическое действие метформина.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Выбор метформина в качестве препарата первого ряда для профилактики СД2 обоснован целым рядом перспективных клинических исследований. Результаты мультицентрового рандомизированного исследования DPP доказали, что назначение метформина в дозе 850 мг дважды в сутки приводит к снижению риска развития СД2 на 31% по сравнению с группой контроля [22]. В исследовании DPP0S (продолжение DPP) в течение 10 лет частота развития СД в последующие годы составила 5,9 на 100 пациенто-лет (5,1–6,8) в группе изменения образа жизни, 4,9 (4,2–5,7) в группе метформина и 5,6 (4,8–6,5) в группе плацебо [23].

Особенно хотелось бы отметить целесообразность назначения метформина лицам с НГН и сочетанием НТГ и НГН. Как было отмечено выше, модификация образа жизни недостаточно эффективна у лиц с НГН, поэтому назначение метформина им патогенетически оправдано. У пациентов с НГН ведущим патогенетическим механизмом гипергликемии является развитие центральной инсулинорезистентности и избыточная продукция глюкозы печенью, метформин действует на основное патогенетическое звено развития СД2 и приводит к снижению синтеза глюкозы печенью и нормализации гликемии натощак. При сочетании НТГ и НГН имеется серьезный дефект в регуляции углеводного обмена и высокий риск перехода в СД2, поэтому сочетание изменения образа жизни с приемом метформина предпочтительнее только соблюдения диеты и режима физической активности.

Недавний метаанализ Zhi Sheng, проведенный на основании 32 исследований, подтвердил снижение риска СД2 при приеме метформина и метформина в сочетании с изменением образа жизни на 27 и 38% у пациентов с предиабетом [24]. Препараты сульфонилмочевины, витамин D и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не снижали риск развития СД2 у этой категории лиц. При применении ряда других препаратов (агонисты рецепторов ГПП-1, орлистат, глитазоны, акарбоза) отмечено достоверное снижение риска СД2. Однако следует заметить, что эти препараты имеют ряд серьезных ограничений, что делает пока невозможным включение их в первую линию профилактики СД2. Для широкого применения в профилактических целях препарат должен быть экономически доступен. Высокая стоимость агонистов рецепторов ГПП-1 существенно ограничивает возможность применения препаратов этой группы для активной длительной профилактики СД2. Серьезным препятствием для использования препарата в целях профилактики СД2 является развитие побочных эффектов. Глитазоны повышают риск развития отеков, увеличения массы тела и сердечной недостаточности. Многие пациенты плохо переносят орлистат и акарбозу из-за развития выраженных побочных явлений со стороны ЖКТ.

Помимо снижения риска возникновения СД2 у метформина есть еще некоторые потенциальные преимущества, актуальные для пациентов с предиабетом.

У пациентов с предиабетом повышается риск развития онкологии, особенно рака печени, эндометрия, желудка и кишечника [25]. Целый ряд эпидемиологических исследований подтвердил, что прием метформина может предотвратить возникновение онкологии, а также улучшить прогноз у больных раком [26, 27]. Метформин обладает как прямым (инсулин-независимым) действием на раковые клетки, так и непрямым (инсулин-зависимым). К первому относится активация АМПК, следствием чего является ингибирование передачи сигналов mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — основного регулятора роста и пролиферации клеток. Также метформин может действовать через АМПК-независимый механизм, стимулируя апоптоз и аутофагию раковых клеток. Благодаря инсулин-зависимому действию метформин снижает риск рака за счет снижения гиперинсулинемии, уровня инсулиноподобного фактора роста 1, уровня провоспалительных цитокинов, увеличения иммунного ответа на развитие раковых клеток [28].

### Безопасность и переносимость

Одним из преимуществ метформина в качестве препарата для профилактики СД2 является его хороший профиль безопасности. Долгие годы наибольшую обеспокоенность вызывал потенциальный риск лактоацидоза на фоне приема метформина. Однако исследования последних лет продемонстрировали минимальный риск возникновения этого тяжелого состояния у пациентов, принимающих метформин. Так, Кохрейновский обзор данных 347 проспективных сравнительных или наблюдательных когортных исследований показал, что прием метформина не связан с повышенным риском лактоацидоза или с повышенным уровнем лактата по сравнению с другими антигипергликемическими препаратами. Частота лактоацидоза на 100 000 пациенто-лет составила 4,3 случая в группе метформина и 5,4 случая в группе сравнения [29].

Дефицит витамина В<sub>12</sub> может возникнуть при лечении метформином. В субанализе исследования DPPPOS низкий уровень витамина В<sub>12</sub> ( $\leq 203$  пг/мл) чаще встречался через 5 лет приема метформина, чем плацебо (4,3 против 2,3%;  $P=0,02$ ), через 13 лет эта разница была недостоверна (7,4 против 5,4%;  $P=0,12$ ). При этом приблизительно только у 50% участников с низким уровнем витамина В<sub>12</sub> одновременно повышались уровни гомоцистеина, что свидетельствует о реальном дефиците витамина В<sub>12</sub> в тканях. При этом необходимо проявлять определенную настороженность относительно развития дефицита В<sub>12</sub> у пациентов, длительно получающих метформин.

Краспространенным негативным эффектом приема метформина можно отнести различные желудочно-кишечные проявления: боли в животе, тошноту, диарею и рвоту. Эти побочные эффекты возникают приблизительно у 20% пациентов, и 1,2–5,0% пациентов из-за них прекращают лечение метформином. Наиболее вероятными причинами развития побочных явлений со стороны ЖКТ являются замедление реабсорбции желчных кислот в кишечнике и накопление их в просвете кишечника, что способствует диарее, а также изменение состава кишечной микрофлоры под действием метформина. Негативные проявления со стороны ЖКТ можно уменьшить при постепенной титрации дозы метформина. Прием пробиотиков может снизить побочные эффекты со стороны ЖКТ у пациентов с плохой переносимостью метформина.

Наиболее эффективной стратегией снижения риска побочных явлений со стороны ЖКТ является применение формы метформина замедленного высвобождения (пролонгированного действия). Особенно это важно для лиц с предиабетом, у которых нет диагноза СД2, и они принимают метформин в профилактических целях. Для них важно, чтобы прием препарата не сопровождался побочными эффектами и был максимально удобен. Прием метформина замедленного высвобождения 1 р./сут повышает приверженность профилактике СД2 у лиц с предиабетом и способствует более длительному приему препарата.

В официальной инструкции по применению оригинальных препаратов Глюкофаж® и Глюкофаж® Лонг предиабет указан в списке показаний к приему метформина в целях профилактики СД2.

### РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ У ЛИЦ С ПРЕДИАБЕТОМ

Целесообразно рекомендовать пациентам с предиабетом метформин в дозе 1700 мг/сут, т. к. эффективность метформина именно в этой дозе была доказана в исследовании DPP [14]. Метформин немедленного высвобождения назначают начиная с дозы 850 мг после ужина, через неделю дозу увеличивают до двух таблеток по 850 мг — после завтрака и ужина. При плохой переносимости метформина в дозе 1700 мг/сут можно ограничиться дозой 500 мг после завтрака и после ужина [30].

Эквивалентом дозы метформина немедленного высвобождения 850 мг является доза 750 мг метформина пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг), поэтому его назначают начиная с дозы 750 мг после ужина, через неделю дозу увеличивают до 2 таблеток по 750 мг во время ужина [30].

Важные изменения в инструкции к препаратам Глюкофаж® 500, 850, 1000 мг и Глюкофаж® Лонг 500, 750, 1000 мг произошли в 2019 г. Теперь препараты Глюкофаж® 500, 850, 1000 мг и Глюкофаж® Лонг 500, 750 можно назначать пациентам с СД и предиабетом с клиренсом креатинина более 30 мл/мин, Глюкофаж® Лонг 1000 мг — пациентам с СД с клиренсом креатинина более 30 мл/мин [31, 32].

В целях профилактики метформин назначают длительно с периодическим контролем гликемии, при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний прерывать профилактический прием метформина нецелесообразно. Необходимо регулярно проводить контроль состояния углеводного обмена у пациентов с предиабетом каждые 6 мес., но не реже 1 раза в год, даже если они находятся на постоянной терапии метформином. Рекомендуется определение HbA1c (без отмены метформина) или проведение ОГТТ (с предварительной отменой метформина).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из механизма действия метформина и доказательной базы по его эффектам в различных популяциях пациентов с СД2 и предиабетом, можно сделать вывод, что потенциальное преимущество применения метформина пациентами с избыточным весом и ожирением, метаболическим синдромом и предиабетом не ограничивается гипогликемическим действием, а заключается в восстановлении метаболических поломок на различных уровнях.

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

# Проявление первичного гиперпаратиреоза со стороны костной системы

К.м.н. А.А. Петрушин<sup>1</sup>, Т.В. Нехорошкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Архангельской области «Карпогорская ЦРБ», Архангельск

<sup>2</sup>ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

## РЕЗЮМЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — третье по частоте эндокринное заболевание после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. ПГПТ характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне содержания кальция в крови вследствие первичной патологии паращитовидных желез и проявляется многосимптомной клинической картиной с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Нарушения метаболизма костной ткани при ПГПТ приводят к патологическим изменениям скелета, которые коррелируют с тяжестью заболевания. Во многих случаях именно патология опорно-двигательного аппарата является ведущим клиническим синдромом ПГПТ, доставляя основные страдания пациентам и приводя к инвалидизации. Несмотря на яркие клинические и рентгенологические проявления, данная патология требует тщательной дифференциальной диагностики как с другими метаболическими изменениями, так и с онкологическими процессами, протекающими с поражением костной ткани. Анализ публикаций отечественных авторов показал отсутствие научных работ, посвященных проявлениям патологии костной ткани при всех формах ПГПТ. В связи с этим возникла необходимость в обобщении и систематизации современных научных данных о клинических проявлениях, диагностике, дифференциальной диагностике, факторах риска и исходах патологии костной системы, обусловленной ПГПТ.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, метаболические костные поражения, фиброзно-кистозный остеит, остеопения, бурые опухоли, остеолитические поражения, патологические переломы, остеомалация, остеопороз.

**Для цитирования:** Петрушин А.А., Нехорошкова Т.В. Проявление первичного гиперпаратиреоза со стороны костной системы. РМЖ. 2019;8(1):21–26.

## ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism manifestation in the skeletal system

A.A. Petrushin<sup>1</sup>, T.V. Nekhoroshkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Karpogory Central District Hospital, Arkhangelsk

<sup>2</sup>Arkhangelsk First City Clinical Hospital named after E.E. Volosevich

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrine disease after diabetes mellitus and thyroid pathology. PHPT is characterized by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) with an upper-normal or elevated level of calcium in the blood due to the parathyroid glands primary pathology. It manifests itself in a multisymptomatic clinical picture involving various organs and systems in the pathological process. Disorders of bone tissue metabolism in PHPT lead to pathological changes in the skeleton, which correlate with the disease severity. In many cases, it is the musculoskeletal system pathology that is the leading PHPT clinical syndrome causing the main suffering to patients and leading to their disability. Despite the vivid clinical and radiological manifestations, this pathology requires a thorough differential diagnosis, both with other metabolic changes and with oncological processes that occur with the osseous lesion. Russian literature study showed the absence of the scientific papers on the analysis of bone tissue pathology manifestations in all PHPT forms. In this regard, it became necessary to generalize and systematize modern scientific data on clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, risk factors and outcomes of skeletal system pathology caused by PHPT.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, metabolic bone lesions, fibrocystic osteitis, osteopenia, brown tumors, osteolytic lesions, pathological fractures, osteomalacia, osteoporosis.

**For citation:** Petrushin A.A., Nekhoroshkova T.V. Primary hyperparathyroidism manifestation in the skeletal system. RMJ. 2019;8(1):21–26.

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — третье по частоте эндокринное заболевание после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Распространенность ПГПТ, по данным И.И. Дедова и соавт., в общей популяции составляет около 1%, среди населения старше 55 лет — 2%, ежегодная заболеваемость варьирует от 0,4 до 18,8 случая на 10 000 населения [1]. В России масштабных эпидемиологических исследований по этой теме не проводилось,

однако, согласно данным пилотного проекта, распространенность ПГПТ в Москве составила 0,03%, заболеваемость — 6,8 на 1 млн населения [2]. Показатель распространенности ПГПТ напрямую зависит от возможностей лабораторной диагностики, в связи с чем в более развитых странах распространенность ПГПТ выше [3, 4]. В целом распространенность ПГПТ в настоящее время имеет тенденцию к росту, что связано в первую очередь с возрастающими возможностями лабораторной и инструментальной диагностики.



Поражение костей скелета является одним из ключевых проявлений ПГПТ и встречается при всех формах данной патологии. Наиболее выражены изменения скелета при манифестной форме заболевания, они характеризуются наличием фиброзно-кистозного остеита и так называемых бурых опухолей — остеолитических поражений кости, в тяжелых случаях приводящих к патологическим переломам. Дифференциальная диагностика фиброзно-кистозного остеита проводится с другими литическими поражениями скелета, в первую очередь со злокачественными опухолями. Гистологическая картина фиброзно-кистозного остеита схожа с некоторыми видами сарком и светлоклеточного рака, данное сходство может значительно затруднить дифференциальную диагностику и привести к ошибочной лечебной тактике. Изменения скелета при мало- и бессимптомном ПГПТ характеризуются уменьшением костной плотности и нарушениями микроархитектоники кости, что ведет к повышенному риску малотравматичных переломов. После паратиреоидэктомии наблюдается регресс скелетной симптоматики, но процесс реминерализации, его скорость и полнота нуждаются в дальнейшем изучении.

## Этиология и формы ПГПТ

Причиной ПГПТ в 80–85% случаев является солитарная аденома паращитовидной железы, в 10–15% — множественные изменения (множественные аденомы и гиперплазии паращитовидных желез), в 1–5% случаев — рак щитовидной железы [1].

Различают нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы ПГПТ. Для *нормокальциемической* формы характерны нормальные показатели общего и ионизированного кальция крови при повышенном уровне паратиреоидного гормона. *Мягкая* форма проявляется наличием только неспецифических жалоб при отсутствии объективных клинических проявлений. *Манифестная* форма ПГПТ в большинстве случаев сопровождается нарушениями опорно-двигательного аппарата (остеопороз, кистозная остеодистрофия, деформации костей, патологические переломы), патологией почек (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функций), желудочно-кишечного тракта (рецидивирующие дефекты слизистой желудка и 12-перстной кишки, панкреатиты и панкреокалькулез) и нейрокогнитивными расстройствами [1]. В целом клинически значимые поражения костей встречаются у 5–15% пациентов с ПГПТ, в т. ч. кистозно-фиброзный остеит — у 2–5%, бурые опухоли — у 0,8% пациентов [5–7]. В ряде развивающихся стран Азии и Среднего Востока манифестная форма заболевания является преобладающей [8, 9], в этих регионах она в 58–69% случаев характеризуется наличием клинических форм кистозного фиброза [10, 11]. В России также диагноз ПГПТ в 70–80% случаев ставится на этапе тяжелых системных нарушений, однако в последние 10 лет наблюдается тенденция к диагностике на более раннем этапе [1]. По данным регистрового исследования, включавшего 1053 пациента с ПГПТ, нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата были выявлены у 91% пациентов, боли в костях — у 66%, деформации скелета — у 20%, патологические переломы — у 36% пациентов [1].

## ПАТОГЕНЕЗ ПГПТ

Ключевым моментом патогенеза ПГПТ является повышенная выработка паратгормона (ПТГ). Избыточная секреция ПТГ вызывает активацию витамина D в почках, что ведет к повышению гастроинтестинальной абсорбции и канальцевой реабсорбции кальция, а также к повышению активности остеокластов и, как следствие, поражению костей. Кроме того, ПТГ снижает канальцевую реабсорбцию фосфатов и увеличивает их почечную экскрецию [5]. Таким образом, для классических форм ПГПТ характерны гиперкальциемия, гипофосфатемия и повышение сывороточного уровня ПТГ [5]. Костные поражения при ПГПТ частично происходят за счет деструкции кристаллов гидроксипатита, но в основном за счет остеокластической резорбции [5]. Согласно последним исследованиям воздействие ПТГ на костную систему может носить как катаболический, так и анаболический характер: превалирование того или иного эффекта определяет костную массу и архитектуру кости. При ПГПТ постоянный высокий уровень ПТГ приводит к активации остеокластогенеза и функции остеокластов, что ведет к уменьшению костной массы и увеличивает риск переломов. Напротив, прерывистое назначение как полноценного ПТГ (ПТГ1-84 — зрелая форма ПТГ, содержащая 84 аминокислоты), так и его биологически активного укороченного фрагмента (терипаратид) стимулирует остеобластогенез, созревание и дифференциацию остеобластов [12].

Рандомизированные контролируемые и проспективные исследования, посвященные выраженным костным нарушениям при ПГПТ, отсутствуют. В основном вся научная литература по данной теме представлена лишь описаниями отдельных случаев и небольших серий.

## Клиническая картина ПГПТ

Клинические проявления ПГПТ чаще всего неспецифичны и ограничиваются болями в костях, мышечной слабостью и гипорефлексией. Ряд авторов указывают на то, что у пациентов наблюдается значительная потеря веса в течение 3–4 мес. [5, 8]. При патологических переломах болевой синдром выражен умеренно, пациенты отмечают внезапную потерю опороспособности нижних конечностей или локальное усиление болей [13]. При клиническом обследовании выявляются умеренно выраженная болезненность и отек мягких тканей в зоне пораженного сегмента [5].

Рентгенологически ПГПТ проявляется характерными литическими изменениями, известными как фиброзно-кистозный остеит, фиброзно-кистозная остеопатия, костный кистоз или бурые опухоли. Типична диффузная деминерализация, особенно выраженная в длинных трубчатых костях. В костях черепа наблюдается так называемый симптом «перца и соли» — чередование мелких участков остеопороза с участками нормальной плотности кости. Также характерными являются субпериостальные эрозии кости дистальных и средних фаланг, обычно более выраженные с лучевой стороны, и кистозные просветления дистальных отделов ключиц [5]. Наиболее частой локализацией множественных изменений являются кости таза и длинные трубчатые кости (рис. 1) [8, 14].

Финальной стадией фиброзно-кистозного остеита является образование так называемых бурых опухолей — крупных полостей, заполненных желеобразным



**Рис. 1.** Фиброзно-кистозный остеит дистальных метаэпифизов левой лучевой и локтевой костей и пястных костей у пациентки 70 лет

коричневым содержимым. Бурые опухоли не являются новообразованиями в прямом смысле, а представляют собой результат быстрой потери костной массы с замещением костного мозга грануляциями и фиброзной тканью [13]. Они чаще развиваются в большеберцовой, бедренной кости, костях таза, позвонках, ребрах и нижней челюсти [15]. У некоторых пациентов на рентгенограммах кортикальные отделы кости настолько истончаются, что становятся неразличимыми [8, 14]. На КТ выявляются характерные изменения в виде одиночных или множественных остеолитических участков, заполненных фиброзной тканью и расположенных как в области костномозгового канала, так и кортикально. В структуре кости могут быть выявлены зоны некроза с образованием кист с определяющимся уровнем жидкости, кровоизлияний и обызвествлений [16]. Конечной стадией прогрессирования фиброзно-кистозного остеита является развитие патологического перелома. Наиболее часто наблюдаются патологические переломы плеча, бедра и костей таза (рис. 2).

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПГПТ

Дифференциальная рентгенодиагностика *фиброзно-кистозного остеита* должна проводиться с другими остеолитическими поражениями: метастазами опухоли, неходжкинской лимфомой, миеломой, фиброзной дисплазией, доброкачественными и злокачественными сосудистыми опухолями, остеомиелитом и энхондромой [17].

Гистологически фиброзно-кистозный остеит представляет собой последствия остеокластической резорбции кости: нерегулярные трабекулярные структуры, окруженные рыхлой фиброзной тканью с увеличенным количеством остеобластов и остеокластов, а также зоны грануляционной ткани с воспалительными, гигантскими клетками и скоплениями гемосидерина. При тяжелых поражениях полости сливаются, образуя большие дефекты, содержащийся в них гемосидерин обуславливает бурую окраску содержимого, отсюда название — «бурые опухоли» [5, 18]. Наряду с фиброзной тканью и недостаточно минерализованной волокнистой костью эти кистозные образования содержат веретенновидные клетки [19, 20]. Гистологическая структура кистозно-фиброзных изменений при ПГПТ своим строением и клеточным составом может напоминать гигантоклеточные опухоли и некоторые виды сарком [18, 21, 22]. Таким образом, данные рентгенографического исследования, КТ и даже гистологического исследования не гарантируют точной диагностики паратиреоидной остеодистрофии. Схожесть рентгенологической картины и гистологической структуры, а также мультисегментарное поражение могут вводить в заблуждение клиницистов и симулировать злокачественные опухоли. Описаны случаи, когда пациентам с подобной картиной проводилась лучевая терапия и выполнялись различные резецирующие оперативные вмешательства, в т. ч. ампутация конечностей [13, 23].

Основными критериями дифференциальной диагностики *гиперпаратиреоидной кистозно-фиброзной остеопатии* являются лабораторные показатели: повышенное содержание ПТГ, гиперкальциемия и гипофосфатемия. Однако необходимо учитывать, что решающее значение имеют лишь высокие показатели ПТГ. Гиперкальциемия может наблюдаться и у пациентов со злокачественными опухолями — при распространенном онкологическом процессе частота ее достигает 30% [13].

После внедрения в начале 1970-х гг. в клиническую практику рутинного определения уровня кальция в сыворотке крови показатели распространенности ПГПТ значительно возросли. С другой стороны, ввиду более ранней диагностики значительно изменились клинические проявления заболевания. Если ранее основными клиническими признаками ПГПТ были рецидивы мочекаменной болез-



**Рис. 2.** Патологический перелом бедренной кости у той же пациентки

ни, наличие фиброзно-кистозного остеита и нейромускулярной дисфункции, то в настоящее время преобладают асимптомные формы ПГПТ, часто определяемые по наличию гиперкальциемии или выявляемые при обследовании по поводу остеопороза и переломов, произошедших при минимальной травме [3, 4, 8, 17]. Однако вовлеченность костной системы в патологический процесс имеет место и при доклинических формах ПГПТ [12]. Обычное рентгеновское исследование костной системы в этих случаях малоинформативно, т. к. выявляет остеопению лишь при 20% потере костной ткани [24].

Одним из методов диагностики костных изменений при асимптомном и малосимптомном ПГПТ (мягкая и нормокальциемическая формы) является *двухэмиссионная рентгеновская денситометрия*. В этом исследовании классическим признаком ПГПТ является преимущественная редукция минеральной плотности дистальной кортикальной трети лучевой кости и, в меньшей степени, — губчатой (трабекулярной) кости [12]. В трабекулярной кости при ПГПТ увеличивается количество как остеокластов, так и остеобластов, но костная резорбция превалирует над формированием костной ткани. В результате период формирования новой кости затягивается, однако в определенной степени сохраняется, этим объясняется относительно меньшая ее редукция. Наоборот, в кортикальной кости порозность и эндокортикальная резорбция ведут к более значимой потере костной массы [12]. В поясничных позвонках, относительно богатых трабекулярным компонентом, при ПГПТ обычно выявляется умеренная редукция. Эти данные подтверждаются гистоморфометрическими исследованиями и микрокомпьютерным анализом костных биоптатов [25, 26]. Данные денситометрии и гистоморфометрии согласуются между собой, однако в определенной степени противоречат результатам большого числа эпидемиологических исследований, в которых у пациентов с ПГПТ демонстрируется высокий риск как вертебральных, так и невертебральных переломов [27–29].

В настоящее время все большее распространение получают новые технологии обследования, такие как *периферическая количественная КТ*, обладающая высокой разрешающей способностью и демонстрирующая нарушения архитектуры костной ткани, в т. ч. у пациентов с асимптомными формами ПГПТ [14]. Данные, полученные с помощью периферической количественной КТ, в большей степени согласуются с результатами эпидемиологических исследований. Согласно этим данным при ПГПТ поражаются как кортикальный, так и трабекулярный компонент кости, при этом уменьшается их объемная плотность, истончаются кортикальные слои, расстояние между трабекулами увеличивается, сами трабекулы истончаются, становясь прерывистыми и гетерогенными [30–32]. Нагрузка способствует некоторому смягчению нежелательных явлений, вследствие чего лучевая кость, не несущая нагрузки, обычно поражается в большей степени, чем регулярно испытывающая нагрузку большеберцовая [30–32]. У женщин с ПГПТ в постменопаузе периферическая количественная КТ выявляет измененную конфигурацию трабекулярной сети с уменьшением пластинчатых и продольных трабекул, трабекулярная сеть отличается менее выраженной аксиальной направленностью [31].

Новым суррогатным маркером костной структуры и микроархитектоники является *трабекулярный костный индекс* — тканевой показатель, оценивающий пик-

сельные отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях и определяемый при двухэмиссионной рентгеновской денситометрии с помощью специальных компьютерных программ [33–35]. Высокие показатели трабекулярного костного индекса ассоциируются с плотной трабекулярной сетью и высокой прочностью кости, низкие — с низким качеством костной структуры [34, 35]. Проспективные исследования, выполненные у женщин в постменопаузе, демонстрируют состоятельность данного показателя как предиктора переломов позвонков, бедра и других малотравматичных переломов [36, 37]. При ПГПТ трабекулярный костный индекс показывает частичную деградацию микроархитектуры, в т. ч. у пациентов с преимущественно асимптомными и мягкими формами заболевания. У пациентов с асимптомной формой ПГПТ, по данным двухэмиссионной рентгеновской денситометрии, нормальное строение костной ткани поясничных позвонков определяется в 50% случаев, а по данным трабекулярного костного индекса — лишь в 27% случаев. Низкие показатели трабекулярного костного индекса у пациентов с ПГПТ ассоциируются с повышенным риском переломов позвонков [38, 39].

## Сопутствующие ПГПТ изменения опорно-двигательного аппарата

Динамика скелетных изменений у пациентов с мягкой формой ПГПТ изучена в 2 проспективных когортных исследованиях. D.S. Rao et al. в течение 11 лет провели мониторинг 80 пациентов с асимптомной формой ПГПТ и не выявили отрицательной динамики биохимических и денситометрических показателей [40]. S.J. Silverberg et al. наблюдали 101 пациента с асимптомным течением ПГПТ в течение 10 лет. У 25% пациентов было отмечено прогрессирование заболевания. Единственным независимым фактором риска прогрессирования был возраст: отрицательная динамика в 3 раза чаще наблюдалась у пациентов, возраст которых был моложе 50 лет на момент включения в исследование [25]. Через 15 лет наблюдения этих же пациентов удельный вес прогрессии увеличился до 37% [41]. У пациентов с мягкой формой ПГПТ без паратиреоидэктомии в анамнезе минеральная плотность кости в течение более 8 лет оставалась стабильной, но затем начинала прогрессивно уменьшаться в кортикальном слое, отмечалась усиленная потеря костной массы дистальной трети лучевой кости и шейки бедра, выявленная в промежутке между 10 и 15 годами наблюдения [41].

Многие специалисты рекомендуют определять уровень ПТГ у пациентов с имеющимися или предполагаемыми метаболическими костными проявлениями ПГПТ, протекающими на фоне нормального уровня кальция крови [25, 42, 43]. Вследствие этого нормокальциемическая форма ПГПТ чаще всего диагностируется в популяции обратившихся по поводу метаболической костной патологии, что косвенно подтверждает мнение о том, что данная форма ПГПТ не является в полном смысле бессимптомной. В продольном когортном исследовании Н. Lowe et al., включавшем 37 пациентов, на момент диагностики нормокальциемической формы ПГПТ у 57% пациентов имелся остеопороз (позвонков — у 34%, бедренных костей — у 38%, дистальных отделов лучевой кости — у 28%), у 11% в анамнезе присутствовали малотравматичные переломы, у 14% — неф-

ролитуаз [44]. По данным двухэмиссионной рентгеновской денситометрии, в отдаленном периоде со средним сроком наблюдения 3,1 года у 43% пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ наблюдалось уменьшение костной массы минимум на 5% [44].

В большинстве исследований указывается на повышенный риск переломов при ПГПТ по сравнению с общей популяцией, однако степень этого риска крайне вариабельна [12]. При проведении в Голландии крупного когортного исследования, включавшего 1201 пациента, было выявлено увеличение общей частоты переломов, а также переломов предплечья и позвоночника у пациентов с ПГПТ, в т. ч. за 10 лет, предшествующих установлению диагноза [27]. В проспективном контролируемом исследовании E. Vignali et al. (150 пациенток с ПГПТ и 300 пациенток в контрольной группе) было выявлено увеличение частоты переломов позвонков у женщин с ПГПТ в постменопаузе, однако это наблюдалось лишь у пациенток, имеющих показания к паратиреоидэктомии (28,1% против 11,1%,  $p=0,03$ ). У пациенток, не имевших показаний к паратиреоидэктомии, частота переломов позвонков существенно не отличалась от таковой в контрольной группе ( $p=0,06$ ) [28]. По данным С. Marcocci et al., несмотря на преимущественное вовлечение в патологический процесс кортикального компонента кости, при ПГПТ наблюдался увеличенный риск переломов периферических отделов скелета (состоящих в основном из губчатой кости) и позвоночника [12]. Риск переломов бедра у пациентов с ПГПТ представляется лишь незначительно повышенным [45].

## Лечение ПГПТ

Наличие выраженного фиброзно-кистозного остеита, бурных опухолей и патологических переломов является одним из абсолютных показаний к *хирургическому лечению* — паратиреоидэктомии [1]. Большинство исследователей отмечают восстановление пораженной кости после хирургического лечения, однако сроки и объем восстановления значительно варьируют. Согласно исследованию G. Agarwal et al. через 3 мес. после лечения, несмотря на регрессию болевого синдрома, остеопенические изменения поясничных позвонков, бедренных костей и дистальных отделов лучевых костей сохранялись, хотя и имели тенденцию к уменьшению. Наиболее быстрое восстановление минеральной плотности наблюдалось в бедренных костях, наименее быстрое — в дистальных отделах лучевых костей [46]. Данные S. Sathyakumar et al. свидетельствуют о более быстром восстановлении минерализации трабекулярного компонента кости по сравнению с кортикальным: через 1 год после оперативного вмешательства  $t$ -показатель минеральной плотности кости шейки бедра увеличился от  $-4,2$  до  $1,3$ , поясничных позвонков — от  $-3,2$  до  $0,1$ , дистальных отделов луча — лишь от  $-4,2$  до  $-2,1$  [15]. По данным различных источников, прирост минеральной плотности кости через 1–4 года после успешной паратиреоидэктомии составил от 6 до 84% [5, 47]. M.A.S. Sandoval et al. отметили полную реминерализацию литических дефектов фаланг пальцев кисти через 3 года после паратиреоидэктомии, при этом в зоне бывших литических изменений регистрировалась повышенная плотность кости [48].

В запущенных случаях даже после успешной паратиреоидэктомии могут оставаться выраженные кистозные изменения пораженных костей, ведущие к грубым дефор-

мациям таза, верхних и нижних конечностей и требующие впоследствии оперативной коррекции [46].

Патологические переломы обычно консолидируются спонтанно через 6 мес. после паратиреоидэктомии. В ряде случаев используется дополнительное хирургическое лечение — фиксация костей пластинами с угловой стабильностью с цементным усилением или без него, однако показания к данному лечению до настоящего времени не определены [5].

Показаниями к паратиреоидэктомии у пациентов с асимптомной формой ПГПТ считаются снижение  $t$ -показателя костной плотности любой локализации менее  $-2,5$  и наличие в анамнезе остеопенических переломов [42]. В когортном исследовании M.R. Rubin et al., включавшем 116 пациентов, у 85% из которых ПГПТ протекал асимптомно, изучено восстановление костной плотности по данным двухэмиссионной рентгеновской денситометрии через 5, 10 и 15 лет после успешной паратиреоидэктомии. Прирост костной плотности поясничных позвонков через 5 лет составил 9%, через 10 лет — 6%, через 15 лет — 12%; шейки бедра — соответственно 1%, 7% и 10%, дистального отдела лучевой кости — 4%, 8% и 7% [41]. В проспективном исследовании S. Hansen et al. была изучена динамика изменений костей скелета у женщин с ПГПТ до и через 1 год после паратиреоидэктомии. Для оценки динамики использовались двухэмиссионная рентгеновская денситометрия и периферическая количественная КТ. Группа исследования включала 27 пациенток, контрольная группа — 31. По данным двухэмиссионной рентгеновской денситометрии положительная динамика была отмечена в поясничных позвонках и бедренных костях ( $p<0,05$ ). По данным периферической количественной КТ, значительная положительная динамика как кортикальных, так и трабекулярных компонентов была отмечена в лучевых и большеберцовых костях ( $p<0,05$ ) [30].

*Медикаментозная терапия* может проводиться пациентам с гиперкальциемией и снижением минеральной плотности кости, у которых имеются противопоказания к оперативному лечению. Целью терапии является поддержание уровня кальция сыворотки и коррекция дефицита витамина D [12]. Медикаментозная терапия может увеличивать минеральную плотность кости или уменьшать уровень кальция сыворотки.

По данным метаанализа S. Sankaran et al. (40 включенных исследований, из них 11 рандомизированных контролируемых и 29 обсервационных), антирезорбтивная терапия (эстрогены, бисфосфонаты) способна увеличить минеральную плотность кости у пациентов с мягкой формой ПГПТ до уровня, сравнимого с уровнем после паратиреоидэктомии, что позволяет использовать ее у больных с умеренно выраженной гиперкальциемией и низкой минеральной плотностью кости [49]. Кальцимитетики опосредованно угнетают секрецию ПГТ и канальцевую реабсорбцию кальция. Согласно данным С. Marcocci et al., минеральная плотность кости у пациентов, в течение 5 лет принимавших данные препараты, не менялась. Кальцимитетики могут использоваться у пациентов с умеренным снижением минеральной плотности кости, но выраженной гиперкальциемией [12].

Вопрос об уменьшении риска переломов после успешной паратиреоидэктомии остается неясным [12]. В одном из когортных исследований, включавшем 674 пациента, сообщается об уменьшении общей частоты переломов

с 1,8 до 1,0 ( $p < 0,006$ ) и частоты переломов предплечья с 1,9 до 0,7 ( $p < 0,03$ ), однако частота переломов позвонков и бедра не изменялась. Через 10 лет после паратиреоидэктомии частота переломов вновь возросла, в основном за счет переломов лучевых костей [50]. В другом исследовании, включавшем 1934 пациента, указывается, что паратиреоидэктомия уменьшала риск переломов в целом и переломов дистального отдела предплечья и бедра в частности [27]. Благоприятный эффект паратиреоидэктомии отмечен как у пациентов, перенесших переломы до операции, так и у тех, у кого до операции не было переломов [12]. Эффект влияния медикаментозной терапии на частоту переломов не изучен [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поражение костей скелета является одним из ключевых проявлений ПГПТ и встречается при всех его формах. При манифестной форме заболевания патология опорно-двигательного аппарата наиболее выражена, она характеризуется наличием фиброзно-кистозного остейта, в тяжелых случаях приводящего к патологическим переломам. Дифференциальная диагностика фиброзно-кистозного остейта проводится с другими литическими поражениями скелета, в первую очередь со злокачественными опухолями. Основными дифференцирующими критериями являются повышенное содержание ПТГ, гиперкальциемия и гипофосфатемия. Патология костной ткани при мало- и бессимптомном течении ПГПТ характеризуется

уменьшением костной плотности и нарушениями микроархитектоники кости. Наиболее распространенным методом их диагностики является двухэмиссионная рентгеновская денситометрия. В последнее время все большую популярность приобретает периферическая количественная компьютерная томография, обладающая высокой разрешающей способностью и позволяющая осуществлять точную оценку микроархитектоники пораженной кости. Наличие выраженного фиброзно-кистозного остейта, патологических переломов, снижение t-показателя костной плотности менее  $-2,5$  и наличие в анамнезе остеопенических переломов являются показаниями к паратиреоидэктомии, после которой отмечаются увеличение минеральной плотности кости и реминерализация литических дефектов. Данные о полноте и продолжительности процессов восстановления кости противоречивы, процесс реминерализации нуждается в дальнейшем изучении. Консервативная терапия проводится при наличии противопоказаний к паратиреоидэктомии. Вопрос об уменьшении риска переломов после успешной паратиреоидэктомии изучен недостаточно: в имеющихся исследованиях указывается на его снижение, но данные о степени этого снижения при различных локализациях неоднозначны.

## Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016;62(6):40–47. DOI: 10.14341/probl201662640-77. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al. Primary hyperparathyroidism: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. Problems of endocrinology. 2016;62(6):40–47. DOI: 10.14341/probl201662640-77 (in Russ.).]
2. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В. и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза России (по данным регистра). Проблемы эндокринологии. 2012;58(5):16–20. [Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L. Ya., Peretokina E.V. et al. Analysis of the main epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia (according to the register). Problems of endocrinology. 2012;58(5):16–20 (in Russ.).]
3. Almquist M., Bergenfelz A., Martensson H. et al. Changing biochemical presentation of primary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg. 2010;395:925–928.
4. Khan A.A., Bilezikian J.P., Potts J.T.J. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:333–334.
5. Hsieh M.-C., Ko J.-Y., Eng H.-L. Pathologic fracture of the distal femur in osteitis fibrosa cystica simulating metastasis disease. Arh Orthop Trauma Surg. 2004;124:498–501.
6. Mantar F., Gunduz S., Gunduz U.R. A reference finding rarely seen in primary hyperparathyroidism; brown tumor. Case Rep Med. 2012;2012:432676. DOI: 10.1155/2012/432676.
7. Fraser W.D. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009;374:145–158. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
8. Bandeira F., Cusano N.E., Silva B.C. et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(5):553–561.
9. Maina A.M., Kraus H. Successful treatment of osteitis fibrosacystica from primary hyperparathyroidism. Case Rep Orthop. 2012;2012:145760. DOI: 10.1155/2012/145760.
10. Mishra S.K., Agarwal G., Kar D.K., et al. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. Br J Surg. 2001;88:708–714.
11. Priya G., Jyotsna V.P., Gupta N. et al. Clinical and laboratory profile of primary hyperparathyroidism in India. Postgrad Med J. 2008;84(987):34–39. DOI: 10.1136/pgmj.2007.062653.
12. Marcocci C., Cianferotti L., Cetani F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. Ther Adv Musculoskel Dis. 2012;4(5):357–368. DOI: 10.1177/1759720X12441869.
13. Misiorowski W., Czajka-Oraniek I., Kochman M. et al. Osteitis fibrosa cystica — a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. Endocrine. 2017;58:380–385. DOI 10.1007/s12020-017-1414-2.
14. Bandeira F.A., Oliveira R.I., Griz L.H. et al. Differences in accuracy of 99mTc-sestamibi scanning between severe and mild forms of primary hyperparathyroidism. J Nucl Med Technol. 2008;36(1):30–35.
15. Sathyakumar S., Cherian K.E., Shetty S., Paul T.V. Impact of curative surgery on bone in a patient with osteitis fibrosa cystica of primary hyperparathyroidism. BMJ Case Rep. 2016;2016:bcr2016214970. DOI: 10.1136/bcr-2016-214970.
16. Бурякина С.А., Тарбаева Н.В., Воеводз Н.Н. и др. Компьютерно-томографическая диагностика гиперпаратиреоза. Терапевтический архив. 2018;4:60–66. [Buryakina S.A., Tarbaeva N.V., Volevodz N.N. et al. Computed tomographic diagnosis of hyperparathyroidism. Therapeutic archive. 2018;4:60–66 (in Russ.).]

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



## В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

# 10 октября 2019 | Москва

**Организаторы:** Сеть диагностических центров «МРТ24»  
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»  
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

### В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпидемиологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д.8.

# Возможности использования биологических маркеров для прогнозирования госпитальной летальности при инфаркте миокарда

К.м.н. И.А. Урванцева<sup>1,4</sup>, д.м.н. Л.В. Коваленко<sup>1</sup>, к.м.н. А.С. Воробьев<sup>1</sup>, Р.Р. Сулейманов<sup>1,4</sup>, д.м.н. К.Ю. Николаев<sup>1,2</sup>, к.м.н. Д.Ю. Седых<sup>3</sup>, д.м.н. В.В. Кашталап<sup>3</sup>

<sup>1</sup>БУ ВО СурГУ, Сургут

<sup>2</sup>ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup>ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

<sup>4</sup>БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить возможности использования мультимаркерной модели для прогнозирования риска летального исхода у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ).

**Материал и методы:** в исследование был включен 81 пациент с подтвержденным диагнозом ИМ, установленным согласно действующим критериям Российского кардиологического общества. На первом этапе исследования был составлен общий клинико-анамнестический портрет исследуемой группы пациентов с ИМ. В течение стационарного лечения регистрировали «жесткие» конечные точки. На 1, 2–3 и 7-е сут от момента возникновения ИМ у всех доживших пациентов — участников исследования забирали образцы крови для лабораторной оценки нескольких биологических маркеров. В завершающей части исследования в группах живых и умерших после ИМ пациентов путем статистического анализа лабораторных показателей, отличных от референсных значений, выявляли предикторы госпитальной летальности.

**Результаты исследования:** на 1, 2–3 и 7-е сут после ИМ регистрировалось сопоставимое количество диагностически значимых повышений следующих биомаркеров: MG, NTPBNP, hsCRB, MPO, ET-1, sCD40L в группе умерших пациентов и hsTnT, MPO, ET-1, PLGF — в группе выживших больных. В группе умерших больных значимо чаще отмечались диагностически значимые повышения TnI и PLGF на 2–3-и сут от начала ИМ по сравнению с 1-ми сут заболевания. Чаще выявлялись диагностически значимые повышения hsTnT на 1-е сут ИМ по сравнению с недельными результатами забора крови. У выживших пациентов на 1-е сут ИМ по сравнению с другими сроками определения биомаркеров чаще регистрировались диагностически значимые повышения MG. На 2–3-и сут ИМ по сравнению со значениями 1-х и 7-х сут чаще выявлялись диагностически значимые повышения для TnI, NTPBNP, hsCRB. Для sCD40L диагностически значимые повышения чаще регистрировались на 1–2-е и 7-е сут ИМ, чем на 1-е сут.

**Заключение:** исследование показало актуальность и обоснованность мультимаркерной оценки риска летальных исходов в течение госпитального этапа лечения у пациентов с ИМ.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, риск летального исхода, предикторы, диагностика, биомаркеры.

**Для цитирования:** Урванцева И.А., Коваленко Л.В., Воробьев А.С. и др. Возможности использования биологических маркеров для прогнозирования госпитальной летальности при инфаркте миокарда. *PMЖ.* 2019;8(1):27–31.

## ABSTRACT

**Possibility of using biological markers to predict hospital mortality in myocardial infarction**

I.A. Urvantseva<sup>1,4</sup>, L.V. Kovalenko<sup>1</sup>, A.S. Vorobiev<sup>1</sup>, R.R. Suleimanov<sup>1,4</sup>, K.Yu. Nikolaeva<sup>1,2</sup>, D.Yu. Sedykh<sup>3</sup>, V.V. Kashtalap<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Surgut State University

<sup>2</sup>Institute of Cytology and Genetics, Siberian Department of the Russian Academy of Science

<sup>3</sup>Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

<sup>4</sup>District Cardiology Dispensary “Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery”, Surgut

**Aim:** to evaluate the possibility of using a multi-marker model to predict the death risk in patients with acute myocardial infarction (MI).

**Patients and Methods:** the study included 81 patients with a confirmed myocardial infarction diagnosis, established according to the current criteria of the Russian Society of Cardiology. At the first stage of the study, a general clinical and anamnestic profile for the studied patients' group with MI was made. “Hard” endpoints were recorded during inpatient treatment. On the 1st, 2nd-3rd and 7th day from the MI occurrence, blood samples were taken from all surviving patients, participating in the study, for laboratory evaluation of several biological markers. In the final part of the study, hospital mortality predictors were identified by statistical analysis of laboratory parameters different from the reference values in the groups of patients alive and dead after MI.

**Results:** on the 1st, 2nd-3rd, and 7th day after MI, a comparable number of diagnostically significant increments in the following biomarkers were recorded: MG, NTPBNP, hsCRB, MPO, ET-1, sCD40L in the group of dead patients and hsTnT, MPO, ET-1, PLGF in the group of surviving patients. Diagnostically significant increments in TnI and PLGF were noted more frequent on the 2nd-3rd day from the MI onset, compared with the first day of the disease in the group of dead patients. Diagnostically significant increments in hsTnT on the 1st MI day were more often detected, compared with weekly blood sampling results. On the 1st MI day in surviving patients, diagnostically significant increments in MG were more often recorded in comparison with other terms for biomarkers determining. On the 2nd-3rd MI day, diagnostically significant increments in TnI, NTPBNP, and hsCRB were more frequently detected in comparison with the values of the 1st and 7th day. For sCD40L, diagnostically significant increments were more often recorded on the 1st-2nd and 7th MI day than on day 1.

**Conclusion:** *the study showed the relevance and validity of a multi-marker deaths risk assessment during the in-hospital stage of treatment in patients with MI.*

**Keywords:** *acute myocardial infarction, death risk, predictors, diagnostics, biomarkers.*

**For citation:** *Urvantseva I.A., Kovalenko L.V., Vorobiev A.S. et al. Possibility of using biological markers to predict hospital mortality in myocardial infarction. RMJ. 2019;8(1):28–31.*

## ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что атеротромбоз и последующий некроз (инфаркт) миокарда сопровождаются активацией многих патологических реакций (гиперагрегация и гиперкоагуляция, активация клеточно-гуморального гомеостаза, миокардиальный дистресс-синдром), которые обуславливают системные эффекты повреждения миокарда и являются непосредственными механизмами формирования неблагоприятного прогноза заболевания [1–7].

Имеются данные, что максимально ранний мониторинг биологических маркеров активации системных патологических процессов, сопровождающих инфаркт миокарда (ИМ), может повысить эффективность стратификации риска пациентов в отношении неблагоприятного исхода острой коронарной катастрофы [8]. В частности, «золотым стандартом» как ранней диагностики ИМ, так и рискометрии при всех типах острого коронарного синдрома (ОКС) является серийное определение высокочувствительных тропонинов [9]. Биомаркеры включены в некоторые действующие модели оценки риска у пациентов с ОКС (GRACE, CRUSADE), тем не менее даже «золотой стандарт» диагностики ИМ — высокочувствительный тропонин имеет ограничения, обусловленные недостаточной специфичностью этого признанного биомаркера некроза миокарда, а также невозможностью повсеместного внедрения этого метода лабораторной диагностики в практику отделений, принимающих пациентов с подозрением на ОКС для дифференциальной диагностики.

В силу этого сохраняется интерес к использованию мультимаркерных моделей диагностики и риск-стратификации ОКС, когда серийное определение нескольких биологических маркеров, отражающих активность основных патологических реакций, может быть эффективным для оценки риска неблагоприятного исхода в разные периоды заболевания.

**Цель исследования:** оценка возможности использования мультимаркерной модели для прогнозирования риска летального исхода у пациентов с острым ИМ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 81 пациент, госпитализированный в Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (региональный сосудистый центр г. Сургута) в течение 1 мес. 2017 г. с подтвержденным диагнозом ИМ, установленным согласно действующим критериям Российского кардиологического общества.

При включении все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одобренное локальным этическим комитетом СурГУ. В исследование не включали пациентов, не подписавших информированное согласие, имевших при поступлении в клинику острой сердечной недостаточности Killip IV и тяжелую соматическую патологию (терминальная хрониче-

ская почечная недостаточность, онкологическое заболевание с метастазированием), ограничивающую вероятность выживания пациента более 12 мес.

На первом этапе исследования был составлен общий клинико-anamnestический портрет исследуемой группы пациентов с ИМ. Далее в течение стационарного лечения регистрировались «жесткие» конечные точки (госпитальная летальность, рецидивы ИМ, желудочковые нарушения ритма сердца, инсульты, большие кровотечения, повторные экстренные реваскуляризации).

На 1, 2–3, а также 7-е сут от момента возникновения ИМ у всех доживших пациентов — участников исследования забирали образцы крови для лабораторной оценки нескольких биологических маркеров [тропонин I, высокочувствительный тропонин T (hsTnT), миоглобин (MG), N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), тканеспецифичный C-реактивный белок (hsCRB), растворимый сывороточный лиганд CD40 (sCD40L), миелопероксидаза (MPO), эндотелин-1 (ЭТ-1), плацентарный фактор роста (PLGF)]. Плазменные концентрации тропонина I, миоглобина, NTproBNP, PLGF (лабораторный набор Roche Cobas, Швейцария), sCD40L (лабораторный набор Bender MedSystems, Австрия) эндотелина-1 (лабораторный набор Biomedica Gruppe, Австрия), MPO (лабораторный набор HyCult biotechnology, США), а также тканеспецифичного тропонина T (лабораторный набор Roche Elecsys, Швейцария) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе для лабораторной экспресс-диагностики COBAS E411 (Roche, Швейцария); величины hsCRB определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens, Германия). При этом референсными считали уровни: TnI — до 0,3 нг/мл; hsTnT — до 0,1 нг/мл; MG — до 70 мкг/л, NTPBNP — до 125 пк/мл; hsCRB — до 10 мг/л; MPO — до 350 пк/мл; sCD40L — до 1,5 нг/мл; ЭТ-1 — до 1 фмоль/л; PLGF — до 22 пг/мл.

В завершающей части исследования в группах живых и умерших после ИМ пациентов путем статистического анализа лабораторных показателей, отличных от референсных значений, выявляли предикторы госпитальной летальности.

Количественные показатели в исследовании представлены в виде средних значений с учетом стандартного отклонения, качественные — в частоте в процентах. При распределении признаков, отличном от нормального, применены методы непараметрической статистики в виде расчета медианы, а также нижних и верхних квартилей. Различия количественных признаков оценены с помощью критерия Манна — Уитни, качественные — дифференцировали по Хи-квадрату Пирсона. Для выявления предикторов госпитальной летальности рассчитывался относительный риск (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ), чувствительность и специфичность. Критический уровень значимости в исследовании принят как  $p < 0,05$ . Статистические расчеты выполнены с использованием программы Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке клинично-анатомических особенностей пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр (табл. 1), было выявлено, что в целом портрет пациента с ИМ в Югре соответствовал таковому, полученному в общероссийском регистре РЕКОРД-3, описанному в ранее опубликованных работах [10], и характеризуется высоким сердечно-сосудистым риском.

Большинство пациентов с ИМ имели при поступлении ОКС с подъемом сегмента ST [n=79 (97,5%)]. Острая сердечная недостаточность Killip II–III при поступлении регистрировалась у 10 (12,3%) пациентов.

Коронарография при поступлении выполнена всем пациентам. По ее результатам 60,5% больных (n=49) проведено стентирование инфарктзависимой артерии стентами с лекарственным покрытием. У остальных больных технической возможности выполнения эндоваскулярного вмешательства не было. Догоспитальная тромболитическая терапия и экстренное коронарное шунтирование были выполнены 1 (1,2%) пациенту.

Несмотря на то, что большинство пациентов в обследованной группе имели ИМ на фоне ОКС с подъемом сегмента ST, согласно оценке по шкале GRACE больные характеризовались низким и умеренным риском госпитальной летальности (средний показатель 100,6+25,0 баллов). Геморрагический риск по шкале CRUSADE соответствовал уровню в 16,1+11,6 балла (очень низкий риск крупного кровотечения во время госпитализации в стационаре). Формально согласно стандартным шкалам пациенты с ИМ имели незначительный риск развития конечных точек исследования.

В стационаре пациенты получали стандартную коронароактивную терапию (табл. 2). Почти всем пациентам назначена двойная антитромбоцитарная терапия.

В течение госпитального периода лечения ИМ у пациентов, несмотря на суммарно низкий риск, достаточно часто развивались конечные точки. Значимые конечные точки за период наблюдения выглядели следующим образом (табл. 3).

Все летальные исходы (n=11, 13,6%) являлись результатом текущего ИМ (сердечно-сосудистая смерть), осложнившегося кардиогенным шоком, жизнеугрожающими нарушениями ритма с неэффективной реанимацией. Обращает на себя внимание достаточно высокий уровень госпитальной летальности у пациентов с ИМ, несмотря на исходно невысокий расчетный риск ее развития. Такой уровень соответствует данным регистра РЕКОРД-3 [10], где ранние госпитальные летальные исходы лишь в 39% (839 случаях) ассоциировались с GRACE более 140 баллов. Аналогичные данные были получены и в Кемеровском регистре ОКС за 2015 г., который также продемонстрировал развитие госпитальной летальности только в 24,9% (у 62 человек) из группы высокого риска осложнений [11].

Медианы и интерквартильный интервал всех и изучаемых на 1-е сут биомаркеров представлены ниже (табл. 4), они для ряда показателей были выше норм, указанных производителями наборов. В большинстве случаев результаты были сопоставимы среди умерших и выживших в течение госпитального периода пациентов. Однако в группе умерших при поступлении с ИМ регистрировались достоверно меньшие средние значения hsTnT и значимо более высокие значения NTRPBNP.

**Таблица 1.** Характеристика больных с ИМ (n=81)

Показатель	n	%
Пол мужской	70	86,4
Возраст	55,2±9,5 года	
Жители города	64	79,0
Работающие лица	36	44,4
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе	10	12,3
Инсульт в анамнезе	3	3,7
Коронарная реваскуляризация в анамнезе	5	6,2
Фибрилляция предсердий в анамнезе	7	8,6
Гипертоническая болезнь в анамнезе	56	69,1
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	51	63,0
Сахарный диабет 2 типа в анамнезе	10	12,3
Хроническая болезнь почек в анамнезе	25	30,9
Ожирение (ИМТ > 30)	40	49,4
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	16	19,8
Курение	55	67,9
Прием базовой терапии ИБС в анамнезе	9	11,1

**Таблица 2.** Госпитальная терапия при ИМ (n=81)

Препараты	n	%
Аспирин	79	97,5
Ингибитор P2Y12-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел/тикагрелор)	81	100,0
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензиногена	73	90,1
Статины	80	98,8
Бета-адреноблокаторы	69	85,2
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	11	13,6
Петлевые диуретики	25	30,9
Антиаритмические препараты 3 класса	14	17,3
Вазодилататоры	12	14,8
Парентеральные антикоагулянты	68	84,0

**Таблица 3.** Госпитальные исходы при ИМ (n=81)

Конечная точка	n	%
Рецидив ИМ	1	1,2
Желудочковые нарушения ритма сердца (экстрасистолия высоких градаций, пароксизмы желудочковой тахикардии, фибрилляция желудочков)	10	12,3
Инсульт	1	1,2
Большое кровотечение	1	1,2
Летальный исход	11	13,6
Повторная экстренная реваскуляризация	0	0,0

Дополнительно проведена стратификация пациентов в обеих группах с уровнями биомаркеров выше референсных значений в оцениваемых точках в разные сроки от начала ИМ. Согласно полученным данным (табл. 5), на 1, 2–3 и 7-е сут после ИМ регистрировалось сопоставимое количество диагностически значимых повышений следую-



Таблица 4. Показатели биомаркеров, взятых в 1-е сут ИМ

Показатели	Норма	Группа живых пациентов (N=70)	Группа умерших пациентов (N=11)	P
TnI, нг/мл	до 0,3	1,2 [0,2–9,5]	1,9 [0,5–52,5]	0,147
hsTnT, нг/мл	до 0,1	41,7 [17,1–102,0]	0,0 [0,0–39,0]	0,007
MG, мкг/л	до 70	80,8 [40,3–460,6]	309,0 [57,1–883,6]	0,140
NTPBNP, пк/мл	до 125	230,6 [55,9–1181,0]	1670,0 [267,0–2341,0]	0,003
hsCRB, мг/л	до 10	4,9 [1,5–11,8]	1,5 [0,4–9,5]	0,131
MPO, пк/мл	до 350	344,0 [197,0–620,0]	248,0 [86,0–809,0]	0,670
sCD40L, нг/мл	до 1,5	2,2 [0,7–4,6]	1,1 [0,4–9,4]	0,737
ЭТ-1, фмоль/л	до 1	1,3 [0,9–1,9]	1,8 [1,2–2,1]	0,294
PLGF, пг/мл	до 22	15,6 [11,6–18,8]	18,4 [11,5–19,7]	0,444

Таблица 5. Динамика повышения диагностически значимых биомаркеров у пациентов с ИМ в группах умерших и живых

Количество пациентов	Показатели	Средние значения	%	Динамика показателей			P 1-2	P 2-7	P 1-7
				1-е сут	2-3-и сут	7-е сут			
<b>Умершие</b>									
N=11				11	7	2			
	TnI	9	82	2 (18)	5 (71)	2 (100)	0,024	0,329	—
	hsTnT	4	36	3 (27)	1 (14)	0 (0)	0,519	0,571	0,052
	MG	8	73	4 (36)	4 (57)	0 (0)	0,388	0,152	0,097
	NTPBNP	10	91	4 (36)	5 (71)	1 (50)	0,147	0,571	0,716
	hsCRB	6	55	2 (18)	4 (57)	0 (0)	0,098	0,152	0,513
	MPO	9	45	5 (45)	4 (57)	0 (0)	0,629	0,152	0,225
	sCD40L	5	45	3 (27)	1 (14)	1 (50)	0,519	—	0,522
	ЭТ-1	10	91	6 (54)	3 (43)	1 (50)	0,629	0,858	0,906
	PLGF	5	45	1 (9)	4 (57)	0 (0)	0,027	0,152	0,658
<b>Живые</b>									
N=70				70	63	61			
	TnI	68	97	21 (30)	30 (48)	17 (28)	0,037	0,024	0,789
	hsTnT	63	90	28 (40)	18 (29)	17 (28)	0,167	0,932	0,145
	MG	34	49	34 (49)	0 (0)	0 (0)	0,001	—	0,001
	NTPBNP	55	79	9 (13)	30 (48)	16 (26)	0,001	0,001	0,053
	hsCRB	59	84	12 (17)	33 (52)	14 (23)	0,001	0,001	0,406
	MPO	61	87	23 (33)	19 (30)	19 (30)	0,739	0,905	0,835
	sCD40L	59	84	11 (16)	24 (38)	24 (39)	0,004	0,887	0,003
	ЭТ-1	37	53	18 (26)	10 (16)	9 (15)	0,152	0,863	0,122
	PLGF	28	40	11 (16)	11 (17)	6 (10)	0,787	0,218	0,318

щих биомаркеров: MG, NTPBNP, hsCRB, MPO, ЭТ-1, sCD40L в группе умерших пациентов и hsTnT, MPO, ЭТ-1, PLGF — в группе выживших больных.

В группе умерших больных значимо чаще отмечались диагностически значимые повышения TnI и PLGF на 2–3-и сут от начала ИМ по сравнению с 1-ми сут заболевания. Чаще выявлялись диагностически значимые повышения hsTnT на 1-е сут ИМ по сравнению с недельными результатами забора крови.

У выживших пациентов на 1-е сут ИМ по сравнению с другими сроками определения биомаркеров чаще регистрировались диагностически значимые повышения MG. На 2–3-и сут ИМ по сравнению со значениями 1-х и 7-х сут чаще выявлялись диагностически значимые повышения для TnI, NTPBNP, hsCRB. Для sCD40L диагностически значимые повышения чаще регистрировались на 2–3-и и 7-е сут ИМ, чем на 1-е сут.

Согласно общей частоте выявления диагностически значимых повышений кардиомаркеров между сравнива-

емыми группами живых и умерших пациентов после развития ИМ было зарегистрировано сопоставимое число повышений для TnI, MG, NTPBNP, MPO, PLGF, однако среди умерших больных были достоверно чаще выявлены повышения для ЭТ-1, реже — для sCD40L, hsCRB, hsTnT (табл. 6).

Сравнение межгрупповой частоты выявления диагностически значимых повышений маркеров у живых и умерших пациентов с ИМ в разные сроки заболевания показало, что в группе умерших пациентов на 1-е сут ИМ чаще регистрировались диагностически значимые повышения NTPBNP, на 2–3-и сут — MG и PLGF, на 7-е сут — TnI (табл. 7).

При углубленном изучении было установлено, что из всех взятых у пациентов биомаркеров более мощным предиктором госпитальной летальности при ИМ в течение всего госпитального этапа лечения был hsTnT (табл. 8).

Обнаружение прироста ЭТ-1, отличного от референсного, напротив, ассоциировалось в исследуемой группе

со снижением частоты возникновения летальных исходов. Тем не менее формально все изучаемые биомаркеры с показателем  $OR > 1$  могут рассматриваться для прогнозирования высокого риска госпитальной летальности.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно данным литературы, на сегодняшний день продолжают исследования с целью определения оптимальных по чувствительности и специфичности биомаркеров для прогнозирования неблагоприятного течения острых форм ИБС, помимо основного их свойства — детекции некротического повреждения миокарда [12–15]. Так, по данным Р.Р. Хафизова и соавт. [16], неоспоримой для этих целей остается значимость определения классических маркеров некроза миокарда (TnI, креатинфосфокиназы (ее общей и МВ фракции)), что подчеркивается и другими авторами [17–20]. Однако эти же авторы [16] в исследовании 126 пациентов с ИМ показывают высокую прогностическую значимость раннего определения маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки (MPO) и острофазового ответа (hsCRB), особенно при переднем ИМ.

Помимо маркеров некроза миокарда высокую прогностическую значимость показали также биологические факторы оксидативного стресса [21], миокардиального растяжения и ремоделирования [22, 23], провоспалительные цитокины и факторы нестабильности атеросклеротической бляшки [24–28].

В настоящем исследовании биологические маркеры, формально не ассоциированные с некрозом миокарда, также показали свою высокую прогностическую значимость при повышении выше референсных значений.

Тем не менее не все авторы поддерживают «мультимаркерный» подход при рискометрии пациентов с ОКС. Например, согласно исследованию J.M. Poldervaart et al., большинство указанных биомаркеров не подтвердили значимой дополнительной прогностической ценности при сравнении с традиционными маркерами некроза миокарда, а также клинической, электрокардиографической и ультразвуковой диагностики [29].

Несомненно, в настоящее время стандартным показателем для подтверждения/исключения наличия ИМ является высокочувствительный тропонин [19, 30], имеющий в 99% абсолютные изменения концентраций в течение 1-го ч острой ишемии миокарда. Однако и этот показатель не имеет абсолютной специфичности, что делает актуальной и перспективной дальнейшую апробацию мультимаркерного подхода помимо использования стандартных подходов к оценке риска у пациентов с ОКС.

Обращает на себя внимание то, что стандартные клинические шкалы оценки риска у пациентов с ОКС могут «занижать» риск потенциальных неблагоприятных, в т. ч. летальных, исходов. На популяции региона Севера России этот тезис получил свое очередное подтверждение, что уже было показано в ранее проведенных исследованиях [31].

**Заключение:** результаты исследования показали актуальность и обоснованность использования мультимаркерной модели оценки риска летальных исходов в течение госпитального этапа лечения у пациентов с ИМ.

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

**Таблица 6.** Общая частота диагностически значимых повышенных показателей биомаркеров у пациентов с ИМ

Показатели	Живые пациенты с ИМ (N=70)	Умершие пациенты с ИМ (N=11)	P
TnI	68 (97)	9 (82)	0,267
hsTnT	63 (90)	4 (36)	0,001
MG	34 (49)	8 (72)	0,137
NTPBNP	55 (79)	10 (91)	0,340
hsCRB	59 (84)	6 (55)	0,022
MPO	61 (87)	9 (82)	0,632
sCD40L	59 (84)	5 (46)	0,004
ЭТ-1	37 (53)	10 (91)	0,018
PLGF	28 (40)	5 (46)	0,733

**Таблица 7.** Межгрупповая динамика диагностически значимых повышенных биомаркеров у пациентов с ИМ

Показатели	1 N=70 N=11		P	1 N=63 N=7		P	1 N=61 N=2		P
	1-е сут			2-3-и сут			7-е сут		
TnI	21 (30)	2 (18)	0,420	30 (48)	5 (71)	0,232	17 (28)	2 (100)	0,029
hsTnT	28 (40)	3 (27)	0,420	18 (29)	1 (14)	0,421	17 (28)	0 (0)	0,383
MG	34 (49)	4 (36)	0,451	0 (0)	4 (57)	0,001	0 (0)	0 (0)	—
NTPBNP	9 (13)	4 (36)	0,049	30 (48)	5 (71)	0,232	16 (26)	1 (50)	0,457
hsCRB	12 (17)	2 (18)	0,933	33 (52)	4 (57)	0,811	14 (23)	0 (0)	0,443
MPO	23 (33)	5 (45)	0,415	19 (30)	4 (57)	0,150	19 (30)	0 (0)	0,345
sCD40L	11 (16)	3 (27)	0,346	24 (38)	1 (14)	0,213	24 (39)	1 (50)	0,762
ЭТ1	18 (26)	6 (54)	0,052	10 (16)	3 (43)	0,082	9 (15)	1 (50)	0,180
PLGF	11 (16)	1 (9)	0,566	11 (17)	4 (57)	0,016	6 (10)	0 (0)	0,642

**Примечание.** 1 — группа живых пациентов с ИМ; 2 — группа умерших пациентов с ИМ.

**Таблица 8.** Ожидаемые риски госпитальной летальности от ИМ при диагностически значимом повышении биомаркеров крови

Показатели	ОР	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
hsTnT	1,881	1,11–3,18	0,900	0,636
TnI	1,766	0,66–4,72	0,917	0,182
sCD40L	1,425	0,99–2,03	0,843	0,545
hsCRB	1,320	0,94–1,85	0,843	0,455
MPO	1,065	0,79–1,42	0,871	0,182
ЭТ-1	0,811	0,69–0,95	0,529	0,091
PLGF	0,970	0,81–1,16	0,400	0,545
NTPBNP	0,903	0,76–1,06	0,786	0,091
MG	0,877	0,73–1,04	0,486	0,273



# ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

## Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны — Двадцать пятой Юбилейной Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года в Центре Международной Торговли (ЦМТ) по адресу: Краснопресненская набережная, д. 12.**

### **ВНИМАНИЕ! МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ ДВАДЦАТЬ ПЯТОЙ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛИ ИЗМЕНИЛОСЬ!**

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

**Вход на научные заседания Гастронедели свободный**

**Почтовый адрес для переписки и справок:** 127282, Москва, а/я 84, "ГАСТРО"

**Телефоны для справок:** +7 926 213-25-52

**Электронная почта:** fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru

**Адреса в интернете:** [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.liver.ru](http://www.liver.ru)

# Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: ВОЗМОЖНЫЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Д.м.н. О.А. Громова<sup>1,2</sup>, к.ф.-м.н. И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, профессор А.М. Лила<sup>3</sup>, профессор А.Г. Назаренко<sup>2,4</sup>, к.м.н. И.А. Золотовская<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ ИУ РАН, Москва

<sup>2</sup>ЦХАБД, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

<sup>4</sup>ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

## РЕЗЮМЕ

Рестеноз является клинически значимым осложнением стентирования коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом. Процесс формирования рестеноза при современных технологиях, направленных на его минимизацию, зависит от фенотипа пациента, включая индивидуальные параметры соматического статуса, преморбидный фон, а также от сопутствующей фармакотерапии, или, наоборот, от отсутствия необходимой фармакотерапии. В настоящей статье представлен возможный патогенетический подход к профилактике рестеноза, основанный на использовании хондроитина сульфата (ХС) и/или глюкозамина сульфата (ГС). Активация рецептора CD44 ассоциирована с патофизиологией рестеноза, при этом стимулируется рост неоинтимы, инфильтрация макрофагами области неоинтимы, гиперпролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) в области стента и накопление протеогликана версикана. Рецептор CD44 является таргетным белком молекул ХС и ГС. При их взаимодействии с рецептором CD44 происходит инактивация провоспалительного белка NF-κB, гиперпролиферации ГМК и, как результат, снижение риска развития рестеноза. В обзоре приведены механизмы и клинические данные, позволяющие предположить, что ХС и ГС можно использовать для профилактики рестеноза после стентирования, применение препаратов будет способствовать не только снижению системного воспаления, но и торможению неоваскуляризации.

**Ключевые слова:** стентирование, рестеноз, хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат, Хондрогард, Сустагард Артро.

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: возможный патогенетический подход. РМЖ. 2019;8(1):33–40.

## ABSTRACT

Prevention of restenosis in patients after percutaneous coronary intervention: possible pathogenetic approach

O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, I.Yu. Torshin<sup>1,2</sup>, A.M. Lila<sup>3</sup>, A.G. Nazarenko<sup>2,4</sup>, I.A. Zolotovskaya<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>2</sup>Big Data Storage and Analysis Center of the Lomonosov Moscow State University

<sup>3</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>4</sup>Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow

<sup>5</sup>Samara State Medical University

Restenosis is a clinically significant complication after coronary artery stenting in patients with acute coronary syndrome (ACS). The restenosis formation process using modern technologies aimed at its minimization depends on the patient's phenotype, including individual somatic status parameters and premorbid background, as well as on the concomitant pharmacotherapy or, vice-versa, from the lack of necessary pharmacotherapy. This article presents a pathogenetic approach to the prevention of restenosis, based on the chondroitin sulfate (CS) and/or glucosamine sulfate (GS) use. CD44 receptor activation is associated with the restenosis pathophysiology, stimulating neointima growth, macrophage infiltration in the neointima region, smooth muscle cell hyperproliferation in the stent region, and accumulation of versican proteoglycan. CD44 receptor is the target protein of CS/GS molecules. When CS/GS interacts with the CD44 receptor, proinflammatory protein NF-κB is inactivated, MH undergoes hyperproliferation and, as a result, the risk of restenosis is reduced. The review presents mechanisms and clinical data suggesting that CS/GS can be used to prevent restenosis after stenting. The drug use will not only help reduce systemic inflammation but also inhibit neovascularization.

**Keywords:** stenting, restenosis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, Chondroguard, Sustaguard Arthro.

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Prevention of restenosis in patients after percutaneous coronary intervention: possible pathogenetic approach. RMJ. 2019;8(1):33–40.

## ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие в России существенно снизилась смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Коронарное стентирование вносит существенный вклад в снижение смертности пациентов с инфарктом миокарда (ИМ)

и другими формами ишемической болезни сердца (ИБС), а стентирование сонных артерий снижает риск инсульта [1]. Количество операций коронарного стентирования возрастает во всем мире: в Германии, например, выполняется 350 тыс. операций в год [2], а в США — более 1,8 млн

в год [3]. В России число операций стентирования постоянно растет: в 2016 г. проведено 107 тыс. операций по установке сосудистых стентов в рамках высокотехнологичной медицинской помощи, а в 2017-м — уже 110 тыс. операций [4].

Рестеноз сосуда, возникающий в результате гиперплазии интимы в просвете стента, остается существенным осложнением стентирования. Проблема рестеноза связана с необходимостью повторного стентирования [5, 6] и, как следствие, существенно повышает затраты здравоохранения [7, 8]. Рестеноз сосуда в месте установки стента — сложный процесс, включающий воспаление, неоваскуляризацию и активацию тромбоцитов [9], и может сочетаться с обострением коморбидной патологии, ассоциированной с хроническим воспалением (например, остеоартритом (ОА)) [10].

К решению проблемы рестеноза подходят, как правило, посредством изготовления стентов из современных высокотехнологичных материалов и применения эффективной антитромботической терапии. В современных рекомендациях четко отражены позиции по антитромботической терапии как в отношении сочетания лекарственных средств разных классов, так и в отношении длительности их применения [1]. Однако проблемы, связанные с процессами воспаления и неоваскуляризации, требуют более пристального внимания.

Отметим, что использование сочетанной антитромботической терапии, включающей низкомолекулярные формы гепарина (который блокирует синтез и активность тромбина), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (ингибируют синтез тромбоксана А<sub>2</sub>) и антикоагулянты *per os* (снижают эффекты витамин-К-зависимых прокоагулянтов), имеет ряд ограничений [11].

Во-первых, использование такой сочетанной антитромботической терапии приводит к нарушениям гемостаза и повышению риска кровотечений. Во-вторых, при адгезии тромбина в зоне сосудистого повреждения тромбин остается устойчивым к действию гепарина и других макромолекулярных антикоагулянтов, по-прежнему стимулирует формирование тромба и гиперплазию неоинтимы (фиброзной оболочки, образующейся на внутренней поверхности сосудистого протеза в результате перерождения прорастающего в него эндотелия) [11]. В-третьих, клинические исследования показали, что некоторые НПВП могут проявлять кардиотоксические свойства, повышая сердечно-сосудистый риск.

Например, метаанализ 87 исследований показал, что общий сердечно-сосудистый риск (в т. ч. цереброваскулярный) достоверно повышался при использовании таких НПВП, как рофекоксиб (ОР 1,39, 95% ДИ 1,31–1,47) и диклофенак (ОР 1,34, 95% ДИ 1,26–1,42) [12]. Наблюдения, проводимые в течение нескольких лет за когортой пациентов со спондилоартритом (n=8140) без истории ИМ, позволили выявить 115 случаев ИМ (1,9%). Прием диклофенака был ассоциирован с 3-кратным повышением риска ИМ (ОШ 3,32, 95% ДИ 1,57–7,03) [13]. Таким образом, востребованы подходы, которые бы позволили повысить эффективность и безопасность антитромботической фармакотерапии, назначаемой до и после стентирования.

Перспективным направлением фармакологической профилактики рестеноза может являться использование хондроитина сульфата (ХС) и/или глюкозамина сульфата (ГС). Являясь основными компонентами «гелевой основы» соединительной ткани, ХС и ГС повышают ее эластичность и механическую прочность, гидратацию и накопление ну-

триентов, поддерживают физиологическое состояние синовиальной жидкости. Поэтому ХС и ГС широко используются в терапии ОА и других заболеваний суставов [14].

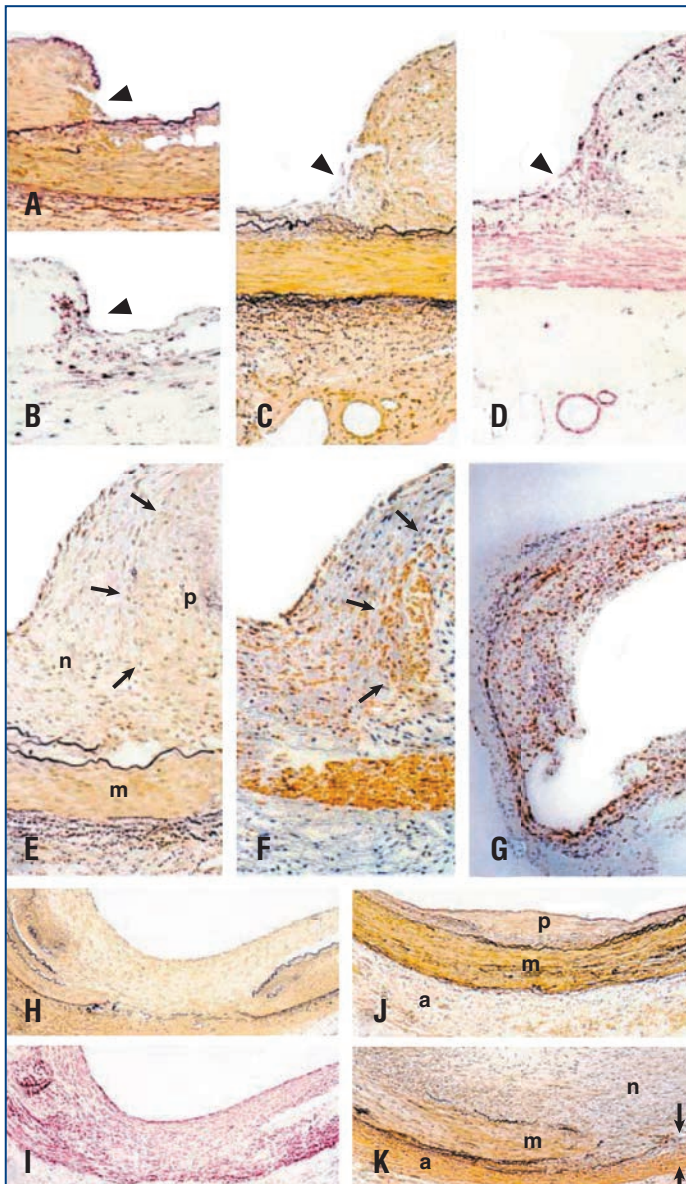
Отметим, что ОА часто является коморбидной патологией у пациентов, нуждающихся в проведении стентирования. Например, в крупномасштабном клинико-эпидемиологическом исследовании пациентов с ОА (n=18 490) встречаемость ИБС и ИМ была на 30% выше, чем в контрольной группе [10]. Кроме того, хондропротекторное действие ХС и ГС — далеко не единственное фармакологическое действие этих молекул. Они также проявляют выраженное противовоспалительное действие, ассоциированное со снижением уровней биомаркеров воспаления ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и С-реактивного белка [15, 16]. Поэтому вполне естественно, что использование ХС и ГС для облегчения боли при ОА также ассоциировано и со сниженным риском сердечно-сосудистой патологии.

Например, при наблюдении за крупномасштабной когортой участников без сердечно-сосудистых заболеваний на момент начала исследования (n=466 039) в течение 7 лет было зарегистрировано 10 204 случая сердечно-сосудистой смерти, в т. ч. 3060 случаев сердечно-сосудистой смерти, 5745 случаев ИБС и 3263 случая ишемического инсульта (ИИ). С поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, этнос, диету, прием фармацевтических препаратов и другие факторы было показано, что длительное применение ГС ассоциировано со значительно более низким сердечно-сосудистым риском (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,80–0,90), в т. ч. со сниженным риском ИБС (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,76–0,88), ИИ (ОШ 0,91, 95% ДИ 0,83–1,00) и общей сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,78, 95% ДИ 0,70–0,87) [17].

В настоящей работе представлено обоснование использования ХС и ГС для профилактики рестеноза. Рассмотрены результаты гистологических анализов рестеноза, полученные в ходе экспериментальных и клинических исследований, проведено сопоставление патофизиологии рестеноза и молекулярных механизмов действия ХС и ГС, рассмотрены возможности использования ХС и ГС для предотвращения рестеноза.

## ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА РЕСТЕНОЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Эксперименты на модели атеросклероза на обезьянах показали, что сужение просвета после повреждения сосудистой стенки артерии связано с образованием тонких пристеночных тромбов в местах дробления атеросклеротических бляшек (2–7-й день). Отмечается интенсивная миграция лейкоцитов (2–4-й день) и  $\alpha$ -актин-позитивных гладкомышечных клеток (ГМК) (4–7-й день) в область повреждения сосудистой стенки. Пристеночные тромбы постепенно заменяются ГМК, экспрессирующими гиалуронан и протеогликан версикан (14-й день). Экспрессия версикана отмечена по всей поверхности растущей неоинтимы (28-й день) и постепенно снижается по мере восстановления сосудистой стенки (112-й день). Экспрессия проколлагена I первоначально увеличивалась в формирующейся неоинтиме (14-й день) и снижалась через 3,5–4 мес. наблюдений. Экспрессия альфа- $\nu$ -бета-3 интегринового рецептора фибриногена исходно увеличивалась в области повреждения стенки артерии (7-й день), затем существенно снижалась (28-й день). В целом гисто-

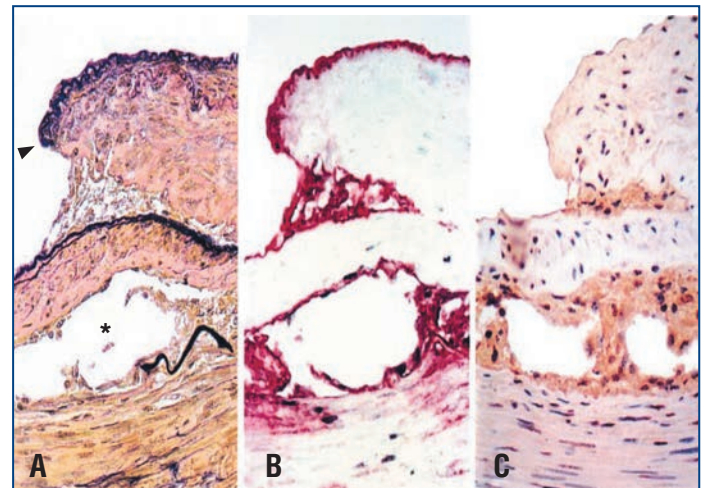


**Рис. 1.** Микрофотографии структурных изменений в стенке артерии на 4-й (A, B, G), 7-й (C, D), 14-й (E, F) и 28-й дни (H, I, J, K) после экспериментальной ангиопластики [18].

A, C – дробление ранее существовавшей бляшки (треугольники), образование тонкого настенного тромба в зоне повреждения (окрашивание на VVG); B – инвазия лейкоцитов (окрашивание моноцитов на CD68); D – инвазия ГМК (окрашивание на  $\alpha$ -актин); E – неоинтима (n) заполняет места дробления (указано стрелками) атеросклеротической бляшки (p), расположенные над intima-media (m), и замещает тромб (окрашивание на VVG); F – окрашивание на  $\alpha$ -актин; G – выраженная пролиферация клеток на 4-й день (окрашивание анти-BrdU); H – утолщение неоинтимы (окрашивание на VVG); I – накопление ГМК (окрашивание на  $\alpha$ -актин); J – неповрежденная подвздошная артерия (окрашивание на VVG); K – утолщение и фиброз поврежденной adventitia media (a, указано стрелками) (окрашивание на VVG) у того же животного. Увеличение: A, B, C, D, E, F, J и K  $\times 200$ ; G  $\times 40$ ; H, I  $\times 100$

логический анализ показал, что процесс заживления сосудистой стенки аналогичен процессу ранозаживления. Соответственно, в результате стентирования возможно формирование своего рода «рубцов», которые способствуют сужению просвета сосуда [18].

На рисунках 1 и 2 представлены микрофотографии структурных изменений в стенке артерии после экспериментальной ангиопластики [18].



**Рис. 2.** Микрофотографии повреждений интимы на 4-й день после экспериментальной ангиопластики [18].

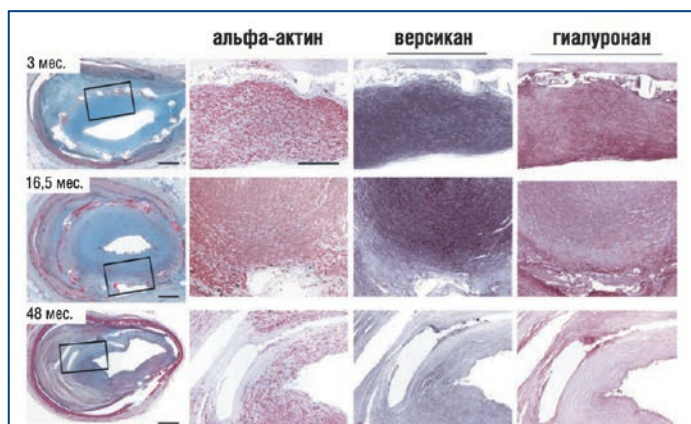
A – тромб в месте повреждения интимы (треугольник) и кровоизлияние (\*) (окрашивание на VVG); B – локализация фактора фон Виллебранда тромбоцитов; C – локализация фибрина. Увеличение  $\times 200$

## Клинические исследования

Приведенные выше результаты экспериментального исследования рестеноза подтверждаются результатами гистологических исследований сосудов пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Рестенотические поражения периферических артерий человека также характеризуются избирательными отложениями протеогликана версикана во внеклеточном матриксе (ВКМ). Например, сегменты артерий, подвергнувшихся рестенозу в течение 0,5–36 мес. после ангиопластики, были взяты у 30 пациентов при проведении атерэктомии пораженных участков. Гистохимический анализ выявил наличие отдельных зон, обогащенных ХС-протеогликаном версиканом, бигликаном (лейцинсодержащий дерматансульфатный протеогликан), другими протеогликанами и фибриллярным коллагеном. ВКМ, обогащенный версиканом, также содержал удлиненные и звездчатые ГМК, расположенные на достаточно больших расстояниях друг от друга [19].

Клинические исследования также подтвердили, что *рестеноз после стентирования возникает вследствие гиперпролиферации ГМК и увеличения объема ВКМ* (который составляет в среднем 50% от объема неоинтимы). Пациенты, перенесшие чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (n=43), были разделены на 4 группы в соответствии со временем рестеноза после ангиопластики: 0–1 мес. (n=6), 1–3 мес. (n=12), 3–6 мес. (n=11), более 6 мес. (n=6). Пациентам была проведена коронарная атерэктомия, фрагменты сосудов с рестенозом были удалены и подвергнуты гистологическому исследованию. Большинство клеток в исследованных образцах артерий с рестенозом являлись актин-положительными ГМК. Иммуногистохимический анализ показал, что формирование «отложений» версикана было наибольшим в течение 1–3 мес. после первичной ангиопластики, т. е. именно в период наиболее активной прогрессии рестеноза [20]. Таким образом, *торможение формирования рестеноза следует осуществлять именно в первые 3 мес., сразу после установки стента.*

Образование сети волокон версикана при формировании неоинтимы является одной из основных причин рестеноза коронарной артерии. Изменения в структуре ВКМ,



**Рис. 3.** Окрашивание неоинтимы на  $\alpha$ -актин, версикан и гиалуронан [21].

Группа 1 – стенты 3–9 мес., группа 2 – стенты 9–18 мес., группа 3 – стенты 48 мес. Масштабные планки: слева 0,82 мм, остальные – 0,14 мм

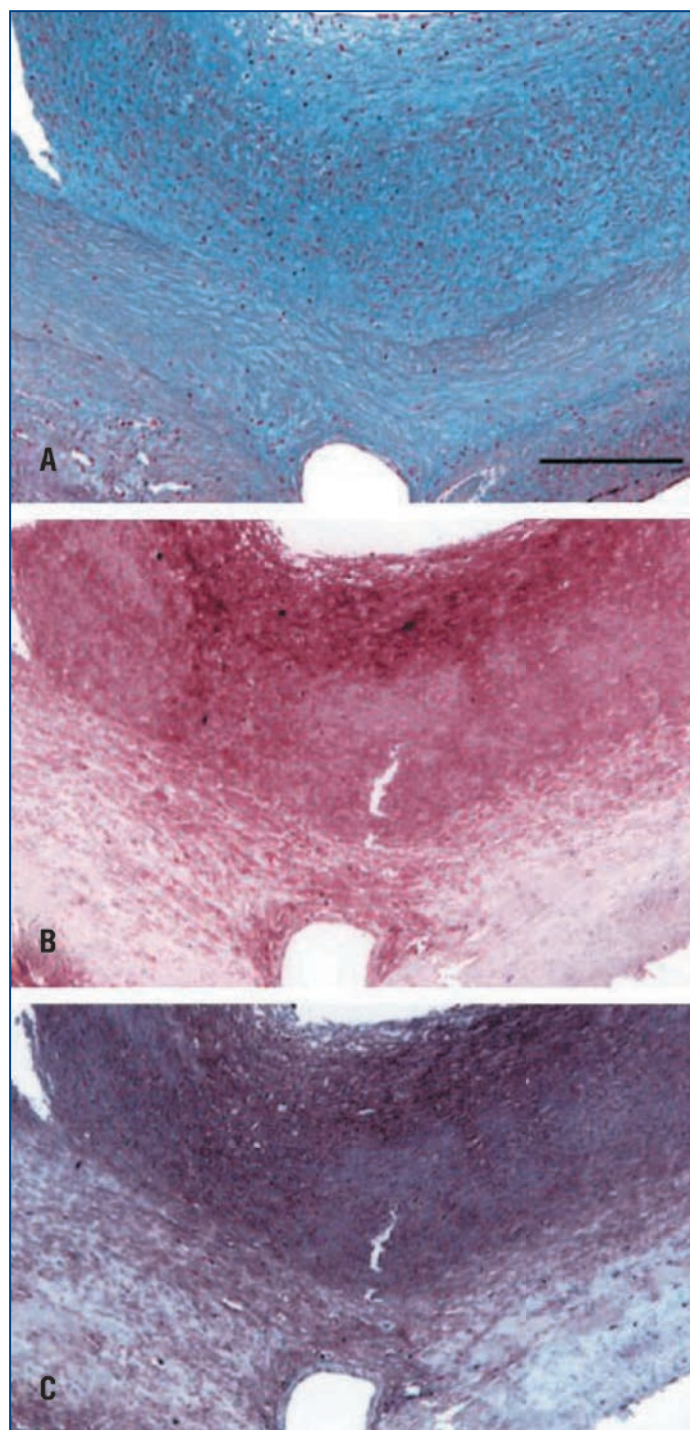
характерные для стентированных коронарных артерий, изучали посредством гистологического прокрашивания неоинтимальных протеогликанов, гиалуронана, коллагена (типа I и III), рецептора гиалуронана CD44 на образцах стентированных коронарных артерий человека, взятых *post mortem* (n=45). Биопсийный материал был разделен на 3 группы: 1) стенты, простоявшие 3–9 мес. (n=17); 2) стенты, простоявшие 9–18 мес. (n=19); 3) стенты, простоявшие >18 мес. (n=9).

В группах 1 и 2 окрашивание неоинтимы на версикан и гиалуронан было чрезвычайно выражено и колокализовано с  $\alpha$ -актин-положительными ГМК, тогда как окрашивание на декорин было наибольшим в группе 3 (рис. 3, 4). Неоинтима стентов в группах 1 и 2 была в большей степени обогащена коллагеном III типа, чем неоинтима вокруг стентов в группе 3. Окрашивание на коллаген I типа было наименее выражено в стентах у пациентов группы 1 и прогрессивно усиливалось в группах 2 и 3. Плотность ГМК и степень рестеноза стента были значительно снижены в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2. Эти наблюдения позволяют предположить, что процесс организации ВКМ в коронарных стентах человека напоминает процесс заживления раны, за ним следует неоинтимальная ретракция. Поэтому одной из целей терапии, направленной на профилактику рестеноза в месте установки стента, является снижение интенсивности роста ВКМ [21].

На рисунке 3 видно, что окрашивание неоинтимы на версикан и гиалуронан сильно выражено в стентах, стоявших в течение 3–9 мес. (группа 1) и 9–18 мес. (группа 2) и колокализовано с актин-положительными ГМК. Окрашивание на версикан и гиалуронан снижается в стентах, стоявших 48 мес. (группа 3), и ассоциировано со снижением плотности клеток неоинтимы [21].

На рисунке 4 видно, что окрашивание на гиалуронан выражено в средней и поверхностной неоинтиме (В), а также в зоне, прилегающей к стойке стента. Окрашивание на интертрипсиновый ингибитор, который формирует поперечные сшивки гиалуронана и усиливает взаимодействие с макрофагами, колокализовано с окрашиванием гиалуронаном (С).

Процесс накопления гиалуронана, версикана и ГМК при рестенозе сопровождаются *инфильтрацией макрофагов, которая ассоциирована с увеличением толщины неоинтимы*. Важно отметить, что в зоне неоинтимы окрашивание на макрофаги сочетается с окрашиванием на рецептор гиалуронана CD44 в глубине неоинтимы (рис. 5).



**Рис. 4.** Окрашивание неоинтимы при сроке стояния стента 11 мес. [21].

А – рестеноз в зоне стента, простоявшего 11 мес.; В – окрашивание на гиалуронан; С – окрашивание на интертрипсиновый ингибитор. Масштабная планка – 0,14 мм

Положительное окрашивание на CD44 присутствовало в 48% и 42% стентов в группах 1 и 2 соответственно и лишь в 12% стентов в группе 3 (P=0,0001). Толщина неоинтимы была больше в образцах с CD44-позитивными клетками ( $0,68 \pm 0,31$  мм) по сравнению с образцами, содержащими CD44-негативные клетки ( $0,45 \pm 0,29$  мм; P=0,0001) [21].

Таким образом, детальное гистологическое исследование процессов рестеноза указало на взаимосвязи между повреждением сосудистой стенки, воспалением, ростом неоинтимы и инфильтрацией макрофагами. *Площадь нео-*

интимы, занятая макрофагами, была в 3 раза больше в области стентов с рестенозом, чем в области стентов без рестеноза. В неоинтимае с высоким содержанием гиалуронана, характеризующейся повышенной толщиной, плотность рецептора CD44 выше там, где выше концентрация активированных макрофагов [22]. Известно, что рецептор CD44 необходим для миграции воспалительных клеток и активации роста ГМК [23, 24]. Активация рецептора CD44 на поверхности активированных макрофагов повышает синтез провоспалительных цитокинов, усиливает дальнейшую миграцию макрофагов в зону роста неоинтимы, что повышает синтез протеогликанов, заполняющих просвет сосуда в области стента (рис. 5) [21].

### Патофизиология рестеноза и молекулярные механизмы действия ХС и ГС

Итак, экспериментальные и клинические исследования показали, что характерными особенностями рестеноза являются: 1) накопление в неоинтимае протеогликана версикана; 2) гиперпролиферация ГМК; 3) инфильтрация макрофагами; 4) вовлеченность рецептора CD44 в процессы сужения просвета сосуда. Фармакологические свойства ХС и ГС, установленные в результате фундаментальных и клинических исследований, позволяют утверждать, что ХС и ГС оказывают специфическое таргетное воздействие на эти процессы.

Версикан — главный ХС-протеогликан кровеносных сосудов, часто встречающийся в интимае и адвентиции большинства артерий и вен, синтезирующийся при участии ГМК и заполняющий пространство между фибриллярными белками ВКМ [25]. Экспрессия версикана повышается при повреждении тканей и необходима для заживления ран [26].

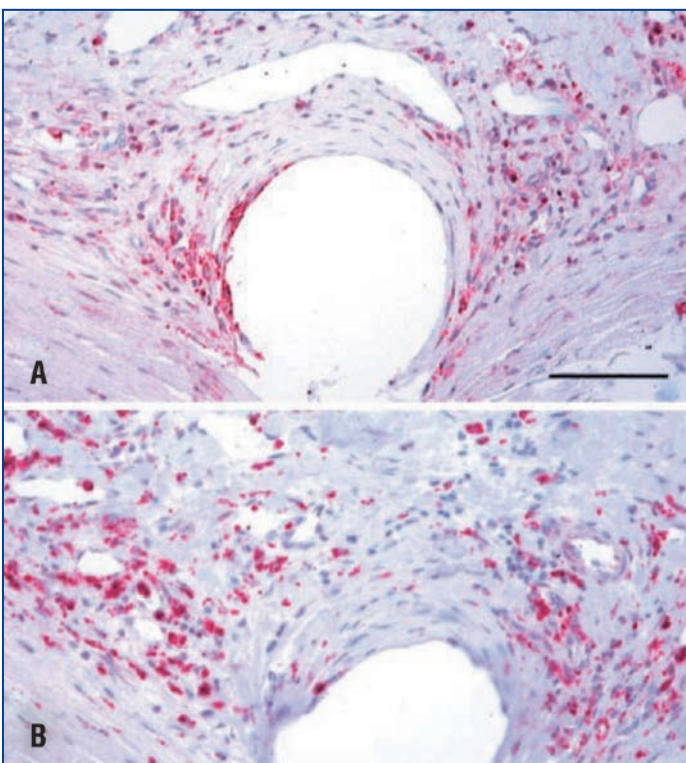


Рис. 5. Стент через 11 мес. после установки [21].

А – иммуноокрашивание на рецептор гиалуронана CD44; В – иммуноокрашивание, локализованное с макрофагами типа KP-1 глубоко в неоинтимае. Масштабная планка — 0,14 мм

Как было отмечено выше, версикан интенсивно накапливается в так называемой ранней неоинтимае, формирующейся при атеросклерозе и рестенозе сосудов [27]. Накопление версикана ассоциировано с гиперпролиферацией ГМК и возрастанием уровня воспаления в области атеросклеротических поражений сосудов [28].

Накопление версикана в области рестеноза ассоциировано с активностью рецептора CD44. Во-первых, версикан может связывать и активировать рецептор CD44, причем этот процесс ингибируется молекулами ХС [29]. Во-вторых, активация рецептора CD44 связана с инфильтрацией макрофагами и повышением локального воспаления. В-третьих, блокирование рецептора CD44 специальными антителами нарушает процессы структурной организации версикана во ВКМ и тормозит гиперпролиферацию неоинтимы [26].

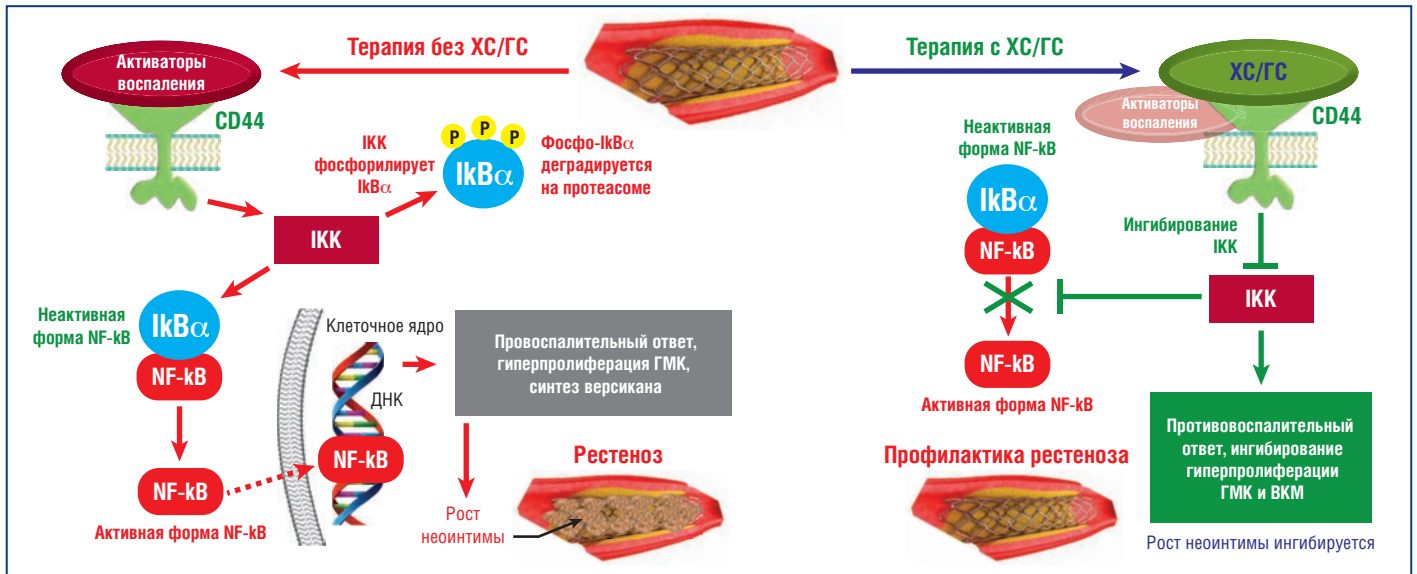
Описанный нами на основании результатов экспериментальных и клинических исследований механизм рестеноза позволяет предположить, что адьювантная фармакотерапия ХС и ГС, начатая сразу после стентирования, может быть патогенетической. Дело в том, что действие ХС и ГС на процессы воспаления и репарации тканей высокоспецифично и обусловлено воздействием на определенные таргетные белки. Биоинформационные анализы 20 540 аннотированных белков протеома человека позволили выделить 40 белков метаболизма глюкозамина и 11 белков, вовлеченных в осуществление противовоспалительных эффектов ХС [14]. В целом *ХС и ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности макрофагов и клеток других типов, ингибируют провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB и цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT.*

Основной механизм фармакологического действия ХС и ГС заключается во взаимодействии этих молекул именно с рецептором CD44 [30]. Специфически связываясь с рецептором CD44 (см. рис. 5), ХС и ГС воздействуют на внутриклеточные сигнальные процессы. Основное отличие между фармакологическими эффектами ГС и ХС заключается в том, что ХС осуществляет медленное, пролонгированное действие, а ГС позволяет достигать быстрого эффекта (прежде всего устранение воспаления и обезболивание).

Связывание рецептора CD44 молекулами ХС и ГС способствует предотвращению деградации белка IκBα, ингибирующего провоспалительный белок NF-κB [31]. Взаимодействуя с регулятором IκBα, NF-κB не может перемещаться в клеточное ядро и активировать экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции (рис. 6, 7). NF-κB является одним из центральных медиаторов воспаления, и его инактивация стимулирует снижение уровней биомаркеров воспаления ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα, С-реактивного белка и др. [32]. Более того, ГС противодействует осуществлению эффектов этих цитокинов, прежде всего ФНОα (см. рис. 6, 7). Активация молекулой ГС рецептора CD44 также приводит к снижению избыточной активности металлопротеиназ, в т. ч. за счет регуляции транскрипции соответствующих генов [15].

Таким образом, основной механизм фармакологического действия ХС и ГС заключается в связывании с рецептором CD44, что приводит к ингибированию сигнального пути NF-κB (как результат, к снижению неспецифического хронического воспаления). Отметим, что блокада сигнального пути NF-κB также способствует снижению гиперпролиферации ГМК и торможению роста неоинтимы вокруг





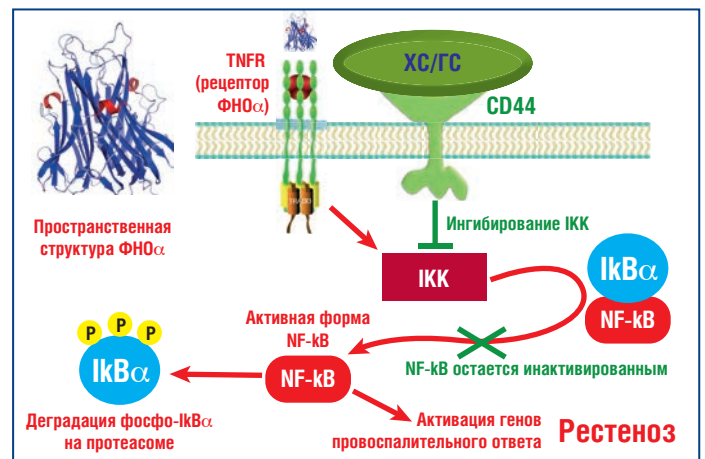
**Рис. 6.** Молекулярные механизмы противовоспалительного действия ХС и ГС: ингибирование провоспалительного сигнального пути с участием транскрипционного фактора NF-κB

стента [33]. Кроме того, фундаментальные исследования ХС и ГС указали на *антигиперпролиферативный* [34, 35] и *слабый антитромботический* [36] эффекты ГС и ХС, которые также способствуют снижению гиперплазии неоинтимы. Кроме того, использование ХС и ГС позволяет снизить потребность в НПВП [37, 38], тем самым снижая кардиотоксичность, имеющую место при применении этой группы препаратов.

Приведенные выше результаты фундаментальных исследований указывают на *возможность использования ХС и ГС для торможения рестеноза*. В нескольких экспериментальных исследованиях была изучена целесообразность различных способов применения ХС при проведении стентирования. Например, ХС в форме хондроитин-4-сульфата улучшает адгезию клеток эндотелия и их устойчивость к апоптозу, тем самым стимулируя заживление сосудов вокруг стентов [39]. Поэтому покрытие стентов из нержавеющей стали слоями ХС и гепарина, ковалентно связанных с со стальной подложкой золото-димеркаптосукцинатными линкерами, может использоваться для устранения тромбообразования и рестеноза, которые происходят при имплантации сердечно-сосудистых стентов. Результаты коагуляционных тестов указали на удлинение времени свертывания крови и снижение адгезии тромбоцитов на стентах, модифицированных смесями ХС и гепарина [40].

Такие покрытия можно дополнять веществами, подавляющими избыточный рост ГМК (например, сиролиму-сом) [41] или, наоборот, стимулирующими рост клеток эндотелия (например, эпидермальным фактором роста, ЭФР). Биоактивное покрытие стентов слоем ХС с добавлением ЭФР способствовало выживанию клеток эндотелия *in vitro* вследствие замедления апоптоза [42], улучшенному заживлению стента *in vivo* без таких неблагоприятных эффектов, как образование неоинтимы или тромбов [43].

Клинические исследования показали, что ОА способствует снижению системного хронического воспаления и болевого синдрома вследствие ингибирования сигнального пути NF-κB [14, 30]. Устойчивые клинические эффекты у пациентов с ОА достигаются на 2–4-й нед. при инъекционном введении ХС и ГС [44]. Дополнение терапии ХС пероральным приемом ГС способствует достижению



**Рис. 7.** Противодействие ХС и ГС эффектам провоспалительного цитокина ФНОα

устойчивой длительной ремиссии. Поэтому можно предположить, что для снижения риска рестеноза могут быть апробированы схожие режимы назначения ХС и ГС.

Такая апробация должна проводиться с использованием фармацевтических препаратов на основе высокоочищенных форм ХС (Хондрогард®) и ГС (Сустагард® Артро). Наличие в препаратах ХС и ГС посторонних примесей (особенно белкового происхождения) будет провоцировать провоспалительные реакции, препятствующие развитию желаемого фармакологического эффекта, и усиливать инфильтрацию макрофагами области неоинтимы стента. Использование ХС и ГС также позволяет снизить потребность в НПВП, тем самым снижая кардиотоксическую нагрузку.

Следует отметить, что представленный обзор не затрагивает вопросы снижения рисков рестеноза за счет внедрения новых технологий стентирования. Мы рассматривали основные патофизиологические механизмы, которые приводят к процессу рестенозирования.

Известно множество факторов риска, приводящих к рестенозу. Их можно разделить на системные (например, сахарный диабет), процедурные, связанные непосредственно с техникой стентирования, местные сосудистые детерми-

# ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

## СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия<sup>1,2,3,4</sup>:**  
схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия<sup>5</sup>:**  
пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



### • ХОНДРОГАРД®

#### ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения  
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



### • СУСТАГАРД® АРТРО

#### ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама



1. М.И.Удвика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017  
2. А.В.Наумов, М.Н.Шаров, Н.О.Ховасова, Ю.С.Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018  
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018  
4. Л.В.Васильева, А.В.Никитин, Е.Ф.Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом». Сборник тезисов/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., Спб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018  
5. В.В. Бадокин, «Сустигад Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19

нанты (например, извитость сосудов) [32]. В частности, показано, что пациенты с чрезмерным изгибом коронарных артерий имеют повышенный риск неблагоприятных кардиальных событий после имплантации стента [32].

Совершенно очевидно, что процесс формирования рестеноза при современных технологиях, направленных на его минимизацию, зависит от фенотипа пациента, включая индивидуальные параметры соматического статуса, преморбидный фон, а также от сопутствующей фармакотерапии, или, наоборот, от отсутствия необходимой фармакотерапии. Сегодня активно обсуждается возможность снижения риска рестеноза в зависимости от правильной оценки фенотипических особенностей пациента. Идет активный поиск биомаркеров, позволяющих осуществлять раннюю диагностику вероятного развития рестеноза [44, 45]. Остается открытым вопрос: гиперплазия интимы — это часть процесса заживления после имплантации стента или предиктор более поздних клинических рестенозов [46]? Однако уже сегодня показано, что первые 3 мес. являются наиболее критическими с точки зрения активности патофизиологического каскада, приводящего к формированию рестеноза. Это значит, что данный временной интервал и есть то самое «терапевтическое окно» для профилактики рестеноза. Именно в этот период следует активно проводить профилактические мероприятия, активные фармакологические интервенции, включая терапию ХС и ГС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что рестеноз — существенное осложнение кардиоваскулярного стентирования. Активация рецептора CD44 ассоциирована с патофизиологией рестеноза, стимулируя рост неоинтимы, инфильтрацию макрофагами области неоинтимы, гиперпролиферацию ГМК в области стента и накопление протеогликана версикана. Одновременно рецептор CD44 является таргетным белком молекул ХС и ГС, которые, взаимодействуя с рецептором CD44, способствуют инактивации провоспалительного белка NF-κB, препятствуют избыточной пролиферации ГМК в просвете стента и, как результат, могут тормозить рестеноз. Описанный механизм действия ХС и ГС открывает возможности для их применения с целью уменьшения воспалительных реакций у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками, нуждающихся в лечении болевого синдрома, в частности, обусловленного ОА. На практике профилактика рестеноза может достигаться курсовым применением ХС и ГС в первые 3 мес. после операции. В соответствии с вышеописанными механизмами и имеющимися клиническими данными применение ХС и ГС будет способствовать не только снижению системного воспаления, но и торможению неоваскуляризации. Курсовое применение ХС и ГС должно начинаться с инъекционных форм (Хондрогард® 2 мл в/м через день, 25–30 инъекций) с последующим переходом на пероральный раствор ГС (Сустагард® Артро 1500 мг/сут, 2–3 мес.). Курсы желателен повторять 2 раза в год.

### Потенциальные ограничения

Приведенный обзор имеет ряд ограничений в части, касающейся представления клинических данных по использованию режимов применения ХС и ГС в условиях реальной клинической практики. Однако считаем, что представленная информация адресована широкому кругу специали-

стов, включая кардиологов, терапевтов, ревматологов, занимающихся проблемой профилактики рестеноза после проведенного стентирования, а также лечением пациентов с кардиоваскулярной патологией и наличием болевого синдрома, при ОА. Считаем, что обсуждение возможностей ХС и ГС позволит расширить показания для их применения.

**Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 16-29-12936, 18-07-00929, 18-07-00944.**

## Литература

- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Jeschke E., Searle J., Günster C. et al. Drug-eluting stents in clinical routine: a 1-year follow-up analysis based on German health insurance administrative data from 2008 to 2014. *BMJ Open* 2017;7: e017460. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017460.
- Over 1.8 Million Stents Implanted per Year in the U.S. (Electronic resource). URL: <https://idataresearch.com/over-1-8-million-stents-implanted-per-year-in-the-u-s/> (access date: 28.06.2019).
- Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., Бобылев С.Н. и др. Российский статистический ежегодник. 2018: Стат. сб. Росстат. М.; 2018. [Baranov E.F., Bezborodova T.S., Bobylev S.N. and others. Russian statistical yearbook. 2018: Stat. sb. Rosstat. M.; 2018 (in Russ.)].
- Dirksen M.T. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2012;172:611.
- Puricel S., Arroyo D., Corpataux N. et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:791–801.
- Armstrong E.J., Brodmann M., Deaton D.H. et al. Dissections After Infrainguinal Percutaneous Transluminal Angioplasty: A Systematic Review and Current State of Clinical Evidence. *J Endovasc Ther.* 2019;1526602819855396. DOI: 10.1177/1526602819855396.
- Baquet M., Nef H., Gori T. et al. Restenosis patterns after bioresorbable vascular scaffold implantation: Angiographic substudy of the GHOST-EU registry. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2018;92(2):276–282. DOI: 10.1002/ccd.27350.
- Ferrante G., Niccoli G., Biasucci L.M. et al. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med.* 2008;9:156–165.
- Kendzierska T., Juni P., King L.K. et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(11):1771–1780. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.024.
- Buchanan M.R., Brister S.J. A rationale for targeting antithrombotic therapy at the vessel wall: improved antithrombotic effect and decreased risk of bleeding. *Wien Klin Wochenschr.* 1999;111(3):81–89.
- Martín Arias L.H., Martín González A., Sanz Fadrique R., Vazquez E.S. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(1):55–73. DOI: 10.1002/jcph.1302. PMID: 30204233.
- Dubreuil M., Louie-Gao Q., Peloquin C.E. et al. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1137–1142. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213089.
- Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>. [Lyla A.M., Gromova O.A., Torshin I. Yu. et al. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated intervertebral discs. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(3):88–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97> (in Russ.)].
- Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology* 2011;19(6):299–306. DOI: 10.1007/s10787-011-0098-0.
- Kantor E.D., Lampe J.W., Navarro S.L. et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med.* 2014;20(6):479–485. DOI: 10.1089/acm.2013.0323.
- Ma H., Li X., Sun D. et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. *BMJ.* 2019;365: l1628. DOI: 10.1136/bmj.l1628.
- Geary R.L., Nikkari S.T., Wagner W.D. et al. Wound healing: a paradigm for lumen narrowing after arterial reconstruction. *J Vasc Surg.* 1998;27(1):96–106; discussion 106–108.
- Wight T.N., Lara S., Riessen R. et al. Selective deposits of versican in the extracellular matrix of restenotic lesions from human peripheral arteries. *Am J Pathol.* 1997;151(4):963–973.

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

# Эффективность, безопасность и комплаенс — три слагаемых успеха в снижении уровня холестерина

Д.м.н. М.А. Максимов<sup>1</sup>, профессор А.Г. Обрезан<sup>2,3</sup>, к.м.н. И.С. Бурашникова<sup>1</sup>,  
А.А. Шикалева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ООО «ММЦ «СОГАЗ», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Одним из ведущих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия, которая вносит существенный вклад в общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Статины, в первую очередь розувастатин, относятся к лекарственным средствам первого выбора при гиперлипидемии, обеспечивая клинически значимое снижение атерогенных липопротеидов. Было неоднократно показано, что достижение целевых уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) приводит к значительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и экономит затраты на здравоохранение. Добавление эзетимиба к розувастатину приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП и является более безопасным в отношении нежелательных лекарственных реакций по сравнению с увеличением дозы статинов в монотерапии. Значительно больше пациентов, получавших комбинацию розувастатин+эзетимиб, по сравнению с монотерапией розувастатином достигают целевого уровня ХС не липопротеидов высокой плотности вследствие того, что оба препарата работают синергично. Фиксированная комбинация увеличивает комплаенс, что придает уверенности в успехе лечения. Сочетание розувастатина с эзетимибом в препарате Розулип® Плюс можно считать комбинацией выбора у пациентов с дислипидемией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с клинической и экономической точки зрения.

**Ключевые слова:** дислипидемия, статины, фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом, эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний, безопасность гиполипидемической терапии, Розулип Плюс.

**Для цитирования:** Максимов М.Л., Обрезан А.Г., Бурашникова И.С., Шикалева А.А. Эффективность, безопасность и комплаенс — три слагаемых успеха в снижении уровня холестерина. РМЖ. 2019;8(1):41–45.

## ABSTRACT

Efficacy, safety and compliance — three points of success in cholesterol lowering

M.L. Maximov<sup>1</sup>, A.G. Obrezan<sup>2,3</sup>, I.S. Burashnikova<sup>1</sup>, A.A. Shikaleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, the branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

<sup>2</sup>St. Petersburg State University

<sup>3</sup>MMC SOGAZ LLC, St. Petersburg

One of the leading factors in cardiovascular diseases pathogenesis is dyslipidemia, which contributes significantly to the overall mortality, including from its pathology. Statins, and in particular rosuvastatin, are the first-line drugs in hyperlipidemia, providing a clinically significant reduction in atherogenic lipoproteins. It has been repeatedly shown that cholesterol (CS) target levels achievement of low density lipoproteins (LDL) leads to a significant reduction in the cardiovascular complications risk and savings in health care costs. Ezetimibe addition to rosuvastatin leads to a more pronounced decrease in LDL CS and is safer against adverse drug reactions, compared with an increase in the statins dosage in monotherapy. Significantly more patients treated with the rosuvastatin + ezetimibe combination, compared with rosuvastatin monotherapy, achieve the CS target level of non-high density lipoproteins, due to the fact that both drugs work synergistically. This fixed combination increases compliance and gives the physician more confidence that the patient will continue to follow the prescribed therapy. The combination of rosuvastatin with ezetimibe in the drug Rosulip® Plus can be considered as the combination of choice from clinical and economic point of view in patients with high and very high cardiovascular risk dyslipidemia.

**Keywords:** dyslipidemia, statins, fixed combination of rosuvastatin with ezetimibe, treatment efficacy of cardiovascular diseases, lipid-lowering therapy safety, Rosulip Plus.

**For citation:** Maximov M.L., Obrezan A.G., Burashnikova I.S., Shikaleva A.A. Efficacy, safety and compliance — three points of success in cholesterol lowering. RMJ. 2019;8(1):41–45.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 4,3 млн смертей ежегодно в Европе, что составляет 54% всех случаев смерти среди женщин и 43% — среди мужчин. В 2016 г., по данным ВОЗ, от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составило 31% всех

случаев смерти в мире. Из них 85% смертей произошло в результате инфаркта миокарда и инсульта — нозологий, четко ассоциированных с атеросклеротической болезнью. В России от ССЗ ежегодно умирают около 1 млн 300 тыс. человек, что составляет более чем 55% от числа всех смертей [1–4].

Основными формами ССЗ во всем мире и в России являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания. Один из ведущих факторов патогенеза этих ССЗ — дислипидемия, которая вносит существенный вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность. Стратегию лечения и профилактики дислипидемии составляют изменение образа жизни и назначение липидснижающей терапии. К основным липидснижающим препаратам относятся:

- ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины: розувастатин, аторвастатин, симвастатин и др.);
- производные фиброевой кислоты (фибраты: активаторы липопротеинлипазы);
- селективные ингибиторы абсорбции холестерина (ХС) (средства, угнетающие всасывание ХС в кишечнике, например эзетимиб);
- препараты никотиновой кислоты (ингибиторы триглицеридлипазы);
- секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы);
- омега 3-полиненасыщенные жирные кислоты;
- ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) [5–8].

Бесспорно, самыми изученными и потому широко назначаемыми гиполипидемическими препаратами являются статины, которые тормозят прогрессирование ССЗ и достаточно результативны в их предотвращении. Они понижают плазменные уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) за счет подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы — ключевого фермента в синтезе ХС. Подавление внутриклеточного синтеза ХС уменьшает его содержание в клетке. При истощении депо ХС в печени плотность липопротеиновых рецепторов в гепатоцитах увеличивается, что активирует рецептор-зависимый эндоцитоз холестеринсодержащих липопротеидов из плазмы крови, а также снижение синтеза липопротеидов очень низкой плотности. Конечным результатом этого становится уменьшение в плазме крови количества атерогенных липопротеидов [6–8].

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

Статины — одна из наиболее эффективных групп гиполипидемических средств. Тем не менее исследования показывают, что только 20–64% пациентов, принимающих статины, достигают целевых значений уровня ХС ЛПНП (табл. 1) — ключевого предиктора высокого риска развития ССЗ [9–16]. В то же время исследования показывают, что чем ниже достигнутый уровень ХС, тем выше клиническая и экономическая польза от лечения, по крайней мере для определенных групп пациентов с ССЗ [17–19].

По результатам российского многоцентрового эпидемиологического исследования по изучению распространенности факторов риска ССЗ в 13 регионах РФ — «ЭССЕ-РФ» [22], статины принимают только 9,7% больных ИБС от 25 до 64 лет (в группах высокого и очень высокого риска около 7% мужчин и 7,2% женщин регулярно принимают статины), из которых всего 9,2% (14,4% мужчин и 4,8% женщин) достигают целевых значений ХС ЛПНП [22, 23].

Также в исследовании T. Schleyer et al. [17] из 89 267 пациентов в возрасте >45 лет, принимавших статины, 33,7% не достигли рекомендованных целевых значений ХС ЛПНП, а в подгруппе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (подгруппа с вторичной профилактикой ССЗ, которые имели ССЗ до начала приема статинов или СД с признаками ИБС) не достигли целевых цифр ХС ЛПНП 58,1% пациентов.

В то же время рассчитано, что каждое снижение ЛПНП на 1,0 ммоль/л (38,67 мг/дл) снижает ежегодную частоту основных сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, реваскуляризация и ишемический инсульт, более чем на 20%. Теоретически рассчитанная потенциальная общая экономия затрат при гипотетическом достижении целевых значений ХС ЛПНП у каждого пациента составляет около 37 300 долл. США [17].

В исследовании P.H. Jones et al. [12] у пациентов повышенного риска ССЗ с ИБС или с ИБС в анамнезе при монотерапии статинами >90 дней целевых уровней ХС ЛПНП

**Таблица 1.** Целевые уровни ХС ЛПНП для больных в зависимости от категории риска ССЗ [5, 20, 21]

Категория риска	Группа пациентов	Целевой уровень ХС ЛПНП
Очень высокий риск ССЗ	Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий. Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$ ) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации. Сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней, например протеинурия, или с одним из факторов риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия). Хроническая болезнь почек (ХБП) тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $< 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ). 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$	$< 1,5$ ммоль/л (60 мг/дл) или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л (60–135 мг/дл)
Высокий риск ССЗ	Уровень одного из факторов риска заметно повышен, в частности ХС $> 8$ ммоль/л (потенциальная семейная гиперхолестеринемия) или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки любой локализации. Большинство других пациентов с СД (у некоторых молодых людей с СД 1 типа может быть низкий или умеренный риск). Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$	$< 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл) или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 2,5–5,0 ммоль/л (100–195 мг/дл)
Умеренный (средний) риск ССЗ	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$	$< 3,0$ ммоль/л ( $< 115$ мг/дл)
Низкий риск ССЗ	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $< 1\%$	$< 3,0$ ммоль/л ( $< 115$ мг/дл)

<70 мг/дл достигали 20–26% пациентов, а уровня ХС ЛПНП <100 мг/дл — 67–77% [12].

Опубликованные результаты метаанализа VOYAGER (An individual patient data metaanalysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) [24, 25], основанного на данных 32 258 пациентов, демонстрируют наилучшее достижение целевых значений ХС ЛПНП (<70 мг/дл или его снижения на 50%) на розувастатине 10–40 мг (43,8–79,0%) в сравнении с равной или удвоенной дозировкой аторвастатина (16,1–65,2%) или симвастатина (0–39,7%). При анализе выделенной когорты пациентов с СД (8859 (27,5%)) розувастатин оказался наиболее эффективным из трех назначаемых статинов как для снижения уровня ХС ЛПНП, так и для достижения целевого уровня <70 мг/дл для ХС ЛПНП. Он также был более эффективным, чем аторвастатин, в повышении уровня ХС ЛПВП в популяции больных СД (рис. 1) [24, 25]. При этом важно отметить, что конечные точки исходов сердечно-сосудистой патологии при достижении целевого уровня ЛПНП корректировались более существенно.

Парные сравнения результатов в метаанализе VOYAGER показали статистически значимые преимущества розувастатина 10 мг перед аторвастатином 10–20 мг и симвастатином 10–20 мг; розувастатина 20 мг перед аторвастатином 20–40 мг и симвастатином 20–80 мг; розувастатина 40 мг перед аторвастатином 40–80 мг и симвастатином 40–80 мг [23–25].

В исследовании В.П. Михина и соавт. [26] проведена сравнительная оценка гиполипидемической и плейотропной эффективности розувастатина и аторвастатина у 114 больных артериальной гипертонией с высокой и очень высокой степенью риска ССЗ при длительном амбулаторном применении. За 1 год до включения в исследование больным в амбулаторных условиях был назначен аторвастатин 20 мг/сут, который они получали в течение года, однако целевой уровень общего ХС и ХС ЛПНП не был достигнут. Замена аторвастатина на розувастатин в комплексной терапии больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождалась дальнейшим снижением атерогенных липидов крови: общего ХС на 24%, ХС ЛПНП на 53% — и сочеталась с уменьшением параметров жесткости сосудистой стенки. Концентрация С-реактивного белка (СРБ) к 6 мес. терапии розувастатином снизилась на 26%, к 12 мес. — на 35% [26].

Из вышесказанного очевидно, что статины, и в особенности розувастатин, являются лекарственными средствами первого выбора при гиперлипидемии, обеспечивая клинически значимое снижение атерогенных липопротеидов, улучшая состояние и прогноз пациентов с ССЗ, и, что далеко не второстепенно, снижая потенциально высокие расходы на здравоохранение.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Однако, учитывая неудовлетворительное количество пациентов, которые достигают целевых значений ХС ЛПНП, становится актуальным вопрос о комбинированной терапии. Большим с высоким риском ССЗ целесообразно назначение статинов в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами, например с секвестрантами желчной кислоты, никотиновой кислотой или ингибитором абсорбции ХС для эффективного снижения уровня ХС ЛПНП [20, 27, 28].

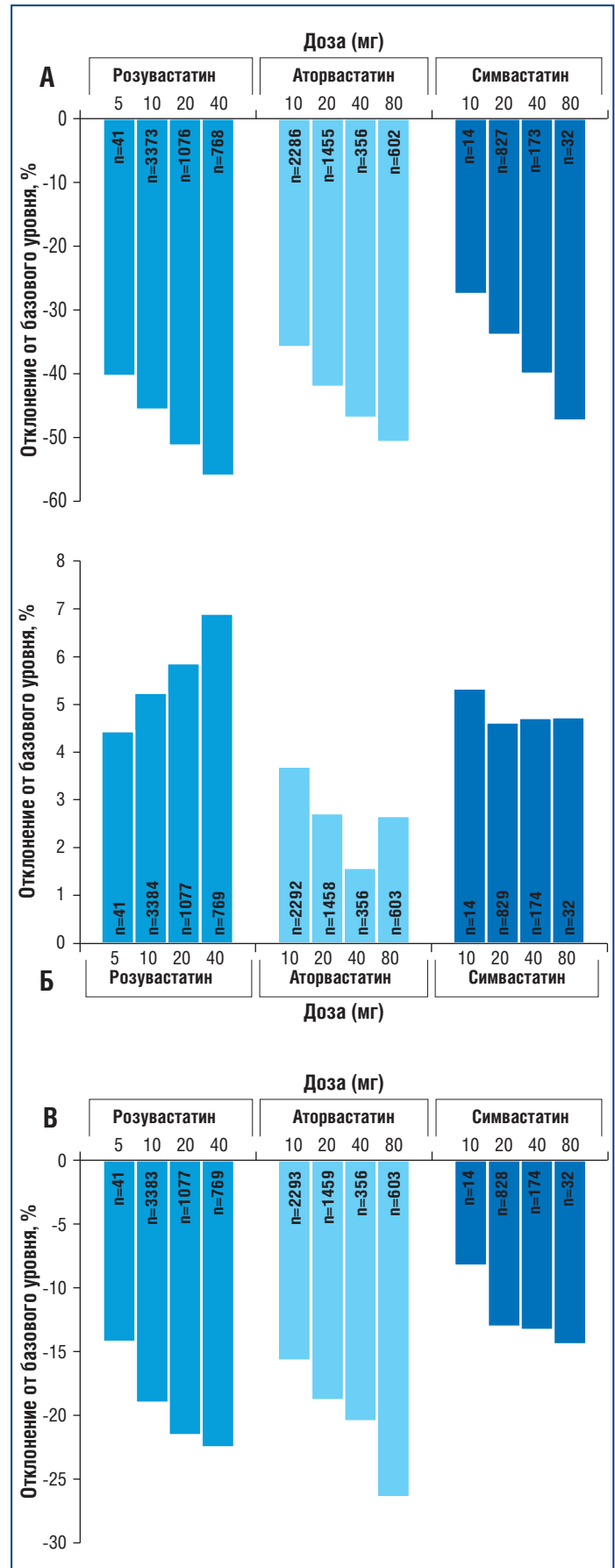


Рис. 1. Отклонение от базового уровня ХС ЛПНП (А), ХС ЛПВП (Б) и триглицеридов (В) в зависимости от дозы розувастатина, аторвастатина и симвастатина у пациентов в исследовании VOYAGER [25]

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции гипополипидемических препаратов [5–8, 29]

Группа препаратов	Побочные эффекты
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы	Гепатотоксичность: обострение панкреатита и гепатита, повышение уровня трансаминаз, статин-индуцированная миопатия: миалгия, астения, рабдомиолиз, фотосенсибилизация, расстройства ЦНС (головная боль, парестезии, судороги), аллергические реакции. Перед назначением статинов необходимо определение базисных гликемических параметров, уровней АЛТ/АСТ, креатинкиназы и факторов риска развития побочных эффектов, что позволит снизить их частоту и тяжесть
Производные фибровой кислоты	Со стороны ЦНС и органов чувств: головокружение, головная боль, усталость; со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): венозная тромбоземболия (легочная эмболия, тромбоз глубоких вен), повышение уровня гемоглобина, лейкоцитоз; со стороны органов ЖКТ: абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, панкреатит, холелитиаз, повышение уровня печеночных трансаминаз и креатинфосфокиназы, гепатит; со стороны мочеполовой системы: острая почечная недостаточность, нарушение сексуальной функции; со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, миозит, спазм мышц, мышечная слабость, рабдомиолиз. Прочие: интерстициальная пневмония, фотосенсибилизация, алопеция, гиперкреатинемия, повышение содержания мочевины в плазме крови
Селективные ингибиторы абсорбции ХС	Инфекции верхних дыхательных путей (4,3%), диарея (4,1%), артралгия (3,0%), синусит (2,8%), боль в конечностях (2,7%)
Препараты никотиновой кислоты	Диарея, анорексия, рвота, нарушение функции печени, жировая дистрофия печени, ulcerация слизистой оболочки желудка, аритмия, парестезия, гиперурикемия, снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, транзиторное повышение активности АСТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, раздражение слизистой оболочки ЖКТ. Обусловленные высвобождением гистамина: покраснение кожи, в т. ч. лица и верхней половины туловища, с ощущением покалывания и жжения, ощущение прилива крови к голове, головокружение, гипотензия, ортостатическая гипотензия (при быстром в/в введении), увеличение секреции желудочного сока, зуд, диспепсия, крапивница
Секвестранты желчных кислот	Запор, боль и дискомфорт в области живота, повышенное газообразование в кишечнике, тошнота, рвота, понос, изжога, анорексия, диспепсия, панкреатит, стеаторея, раздражение кожи, кожные высыпания, повышение либидо. При продолжительном лечении — гиперхлоремический ацидоз, понижение свертываемости крови, геморроидальные кровотечения, кровотечения из язв желудка, двенадцатиперстной кишки
Ингибиторы PCSK9	Назофарингит (3,9–4%), скелетно-мышечные реакции (2,8–3,1%), боль в спине (2,2–2,3%), инфекция верхних дыхательных путей (2–2,1%), инфекция мочевыводящих путей (1,2–1,3%), кашель (0,7–1,2%), грипп (1,1–1,2%)

Учитывая перечень и органотропность побочных эффектов той или иной группы антиатеросклеротических препаратов (табл. 2), вопрос комбинированной фармакотерапии приходится признать не таким уж и простым.

Одной из наиболее безопасных и достаточно эффективных комбинаций считается сочетание статинов с эзетимибом. Эзетимиб является представителем относительно нового класса гипополипидемических средств, которые селективно ингибируют абсорбцию ХС и некоторых растительных стеролов в кишечнике. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гипополипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике ХС и фитостеролов. Эзетимиб, применяемый одновременно со статинами, снижает концентрацию общего ХС, ХС ЛПНП, АпоВ, ХС не-ЛПВП и триглицеридов (ТГ), а также повышает концентрацию ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или статины, применяемые в монотерапии. Эзетимиб ингибирует всасывание [<sup>14</sup>C] — ХС и не оказывает влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов А и D [5–8, 29, 30], что делает его липидоснижающие эффекты физиологичными.

В фокусе исследования С.М. Ballantyne et al. [31] были эффективность и безопасность терапии розувастатином в дозе 40 мг отдельно или в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг у 469 больных с гиперхолестеринемией и ИБС в анамнезе или клиническими проявлениями атеросклероза с высоким риском развития ИБС. В результате через 6 нед. лечения 94,0% больных на комбинированной терапии розувастатином

в дозе 40 мг и эзетимибом в дозе 10 мг достигли целевого уровня ХС ЛПНП (<100 мг/дл) по сравнению с монотерапией розувастатином в дозе 40 мг (79,1%) (p<0,001). Через 6 нед. больше больных в группе очень высокого риска достигли целевого уровня ХС ЛПНП <70 мг/дл на комбинированной терапии (79,6%) по сравнению с монотерапией (35,0%; p<0,001). Также после 6 нед. терапии среднее снижение уровня вСРБ было значительно больше при комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом (-46,4%), чем при монотерапии (-28,6%; p<0,001). Терапия хорошо переносилась в обеих группах. Миалгия оказалась наиболее распространенным нежелательным явлением, но большинство побочных явлений были легкой и умеренной степени тяжести. Наиболее частые нежелательные явления: повышение уровня АЛТ в группе комбинированной терапии (6 человек [2,5%]) и миалгия в группе монотерапии (5 пациентов [2,2%]). Процент больных, прекративших терапию вследствие каких-либо нежелательных явлений, был низким (в группе комбинированной терапии — 2,5%, в группе монотерапии — 1,3%) [31].

Схожие данные получены в исследованиях других авторов, где отмечалось дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 13% при терапии эзетимибом в комбинации с максимальной дозой симвастатина (80 мг) и дополнительное снижение более чем на 7% при терапии эзетимибом в комбинации с максимальной дозой аторвастатина (80 мг) [32–34].

Важно подчеркнуть, что состояние больных с высоким риском ИБС улучшается при снижении уровня ХС ЛПНП до целевых значений, и чем больше снижение уровня ХС ЛПНП, тем лучше клинические исходы [35, 36].

В ходе другого открытого рандомизированного многоцентрового исследования [37] анализировали эффективность, безопасность и влияние на биомаркеры метаболизма ХС и липопротеидов при комбинированной терапии ро-

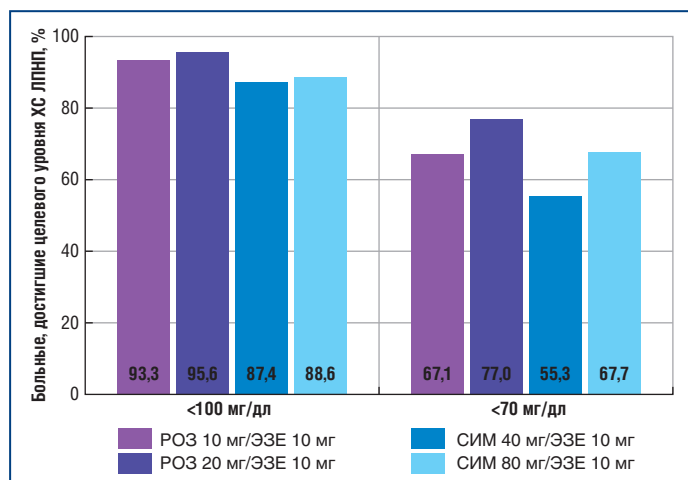
зувастатином (в дозе 10 или 20 мг) и эзетимибом (в дозе 10 мг) по сравнению с высокодозовой комбинированной терапией симвастатином (40 или 80 мг) и эзетимибом (10 мг) у 833 больных высокого риска (пациенты с ИБС или эквивалентным риском развития ИБС). Снижение уровня ХС ЛПНП розувастатином 10 мг и эзетимибом 10 мг (59,7%) было значительно сильнее ( $p=0,002$ ), чем при терапии симвастатином 40 мг и эзетимибом 10 мг. Комбинация розувастатина в дозе 20 мг и эзетимиба в дозе 10 мг снизила уровень ХС ЛПНП на 63,5% относительно исходного уровня, а комбинация симвастатина в различных дозах и эзетимиба снизила уровень ХС ЛПНП на 55,2–57,4% ( $p<0,001$ ). По сравнению с монотерапией статинами терапия с добавлением эзетимиба показывала дополнительное снижение ХС ЛПНП. Следует отметить, что значительно большая доля больных достигала целевого уровня ХС ЛПНП  $<100$  мг/дл и  $<70$  мг/дл при применении комбинации эзетимиба 10 мг и розувастатина 20 мг (95,6%) и розувастатина 10 мг (77,0%), чем при применении комбинации эзетимиба 10 мг и симвастатина в дозах 40 и 80 мг (87,4–88,6% и 55,3–67,7% соответственно) ( $p\leq 0,007$ ) (рис. 2) [37].

Доля больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП  $<100$  мг/дл, была значительно больше при комбинированной терапии розувастатином в дозе 10 мг и эзетимибом в дозе 10 мг (93,3%) по сравнению с терапией симвастатином в дозе 40 мг и эзетимибом в дозе 10 мг. Монотерапия статинами сократила уровень биомаркеров синтеза ХС и желчных кислот, эзетимиб сократил уровень бета-ситостерола (маркера абсорбции стерола), а при помощи комбинированной терапии удалось достичь дополнительного сокращения массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, свободного ХС и 7-кетохолестерина. Профили безопасности комбинаций розувастатин+эзетимиб и симвастатин+эзетимиб были сопоставимыми [37].

Таким образом, применение розувастатина в дозе 10 или 20 мг в комбинации с эзетимибом помогло добиться значительного улучшения липидного профиля у пациентов в группе высокого риска по сравнению с применением комбинации симвастатина в дозе 40 или 80 мг и эзетимиба ( $p<0,001$ ) [37]. Схожей гиполлипидемической эффективности комбинации розувастатина и эзетимиба, по-видимому, следует ожидать и при сравнении с комбинацией аторвастатина и эзетимиба [30, 37]. Результаты вышеприведенных исследований демонстрируют, что комбинация розувастатина и эзетимиба более эффективна, чем комбинация других статинов и эзетимиба, и может оказаться верным вариантом дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП у больных с гиперхолестеринемией, трудно поддающейся терапии, с высоким уровнем ХС ЛПНП и не способных достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП на монотерапии.

Статины снижают уровень ланостерола, маркера синтеза ХС, а эзетимиб снижает уровень ситостерола, маркера абсорбции ХС. Наблюдения дополнительного снижения массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и 7-кетохолестерина наряду с АпоВ, ХС не-ЛПВП и ХС ЛПНП предполагают, что комбинированная терапия может обеспечить дополнительную эффективность и улучшить прогноз у больных, у которых высокий уровень атерогенных липопротеидов и биомаркеров метаболизма ХС не снижается на монотерапии статинами [30, 37].

В связи с вышесказанным можно считать своевременным, целесообразным и интересным появление на российском фармацевтическом рынке первой фиксированной



**Рис. 2.** Доля больных, достигших целевых значений ХС ЛПНП через 12 нед. (после 6 нед. терапии розувастатином (РОЗ) в дозе 10 или 20 мг и эзетимибом (ЭЗЕ) в дозе 10 мг по сравнению с терапией симвастатином (СИМ) в дозе 40 или 80 мг и эзетимибом (ЭЗЕ) в дозе 10 мг) [37]

комбинации розувастатина с эзетимибом — препарата Розулип® Плюс. По результатам ранее проведенных исследований и многолетнего применения комбинации розувастатина и эзетрола в реальной клинической практике можно заключить, что фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом эффективна у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с гипертриглицеридемией или без таковой, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т. ч. у пациентов с СД и семейной гиперхолестеринемией. Представляется обоснованным и актуальным клиническое применение комбинации розувастатина с эзетимибом у всех пациентов, получающих статины (в монотерапии или в свободной комбинации с эзетимибом), но не достигающих целевых значений ХС ЛПНП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важность использования эффективного статина в адекватной дозе для достижения целевых значений уровня ХС у пациентов с высоким риском ССЗ очевидна. Рандомизированными клиническими исследованиями и результатами клинической практики показано, что достижение целевых уровней ХС ЛПНП может привести к значительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и экономии затрат на здравоохранение. Добавление эзетимиба к розувастатину приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП и является более безопасным в отношении нежелательных лекарственных реакций по сравнению с увеличением дозы статинов в монотерапии. По сравнению с монотерапией розувастатином комбинация розувастатин+эзетимиб дает больший эффект в достижении целевого уровня ХС не ЛПВП благодаря синергичному действию обоих компонентов. Следует отметить, что фиксированная комбинация увеличивает комплаенс пациентов, что является залогом более успешного лечения. Фиксированную комбинацию розувастатина с эзетимибом — препарат Розулип® Плюс — можно считать препаратом выбора у пациентов с дислипидемией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска как с клинической, так и с экономической точки зрения.

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



# Основные принципы лечения острой респираторной вирусной инфекции

Профессор А.И. Крюков<sup>1,2</sup>, д.м.н. А.Б. Туровский<sup>1,3</sup>, к.м.н. И.Г. Колбанова<sup>1</sup>, К.М. Мусаев<sup>1</sup>, А.Б. Карасов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва

## РЕЗЮМЕ

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) (риниты, синуситы, фарингиты и пр.) может быть вызвана более чем 200 типами вирусов, однако наиболее распространенными возбудителями являются риновирус, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус или метапневмовирус. Вирус, повреждая эпителиальную выстилку, создает условия для активации микробной флоры (пневмококк, гемофильная палочка и др.), возникают вирусно-бактериальные ассоциации.

Лечение острой респираторной инфекции зависит от стадии заболевания и включает этиотропную терапию (борьбу с вирусом), симптоматическую терапию и мероприятия, направленные на предупреждение и лечение бактериальных осложнений. Средством для профилактики бактериального воспаления в полости носа и глотки является препарат, содержащий коллоидное серебро (Сиалор®), оказывающий вяжущее, антисептическое и противовоспалительное действие.

Протеинат серебра диссоциирует с образованием ионов серебра, которые препятствуют размножению бактерий, связываясь с их ДНК. В основе противовоспалительного механизма действия коллоидного раствора серебра на поврежденную слизистую оболочку лежит способность к образованию защитной альбуминатной пленки, уменьшающей проницаемость слизистой оболочки для бактерий и обеспечивающей нормальное функциональное состояние клеток, способствуя быстрому восстановлению слизистой оболочки. Все это особенно важно для профилактики вторичной бактериальной инфекции при ОРВИ.

**Ключевые слова:** острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), лечение, профилактика бактериальных осложнений, серебра протеинат, Сиалор.

**Для цитирования:** Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г. и др. Основные принципы лечения острой респираторной вирусной инфекции. РМЖ. 2019;8(1):46–50.

## ABSTRACT

### Guidelines for the acute respiratory viral infection treatment

A.I. Kryukov<sup>1,2</sup>, A.B. Turovskii<sup>1,3</sup>, I.G. Kolbanova<sup>1</sup>, K.M. Musaev<sup>1</sup>, A.B. Karasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Moscow

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>3</sup>City Clinical Hospital named after V.V. Versaev, Moscow

Acute respiratory viral infection (ARVI) (rhinitis, sinusitis, pharyngitis, etc.) can be caused by more than 200 types of viruses, and the most common are rhinovirus, coronavirus, respiratory syncytial virus, or metapneumovirus. The virus, damaging the epithelial lining, creates the conditions for the microbial flora activation (pneumococcus, hemophilic bacillus, etc.), so that virus-bacterial associations arise. Acute respiratory infection treatment depends on the disease stage and can pursue 3 goals: causal therapy (virus control); symptomatic therapy; measures aimed at preventing and treating bacterial complications. A drug (Sialor®) for the bacterial inflammation prevention in the nasal cavity and pharynx contains colloidal silver, which has an astringent, antiseptic and anti-inflammatory effect. Silver proteinate dissociates to form silver ions, which inhibit the bacteria growth by binding to their DNA. The anti-inflammatory action mechanism of the colloidal silver solution on the damaged mucous membrane is based on the ability to form a protective albuminate film, which reduces the mucous membrane permeability for bacteria and ensures the normal functional state of cells, contributing to the rapid restoration of the mucous membrane. All this is especially important for secondary bacterial infection prevention in acute respiratory viral infections.

**Keywords:** acute respiratory viral infection (ARVI), treatment, bacterial complications prevention, silver proteinate, Sialor.

**For citation:** Kryukov A.I., Turovskii A.B., Kolbanova I.G. et al. Guidelines for the acute respiratory viral infection treatment. RMJ. 2019;8(1):46–50.

## ВВЕДЕНИЕ

В России основная нагрузка в лечении острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (ринитов, синуситов, фарингитов и пр.) ложится на врачей общего профиля — врачей общей практики, терапевтов и педиатров. У взрослых простуда встречается от 4 до 6 раз в год, у детей — от 6 до 8 раз в год; острая респираторная ин-

фекция является причиной 40% случаев временной нетрудоспособности, в 30% случаев — причиной пропуска школьных занятий.

Простуда может быть вызвана более чем 200 типами вирусов, однако наиболее распространенными возбудителями являются риновирус, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус или метапневмовирус. Именно

вирус, повреждая эпителиальную выстилку, создает условия для активации микробной флоры (пневмококк, гемофильная палочка и др.), возникают вирусно-бактериальные ассоциации.

Передача инфекции происходит главным образом контактным путем — через прикосновение к зараженным поверхностям с последующим попаданием в респираторный тракт, а не воздушно-капельным путем, как это было принято считать ранее. Иногда передача возбудителя инфекции возможна через предметы обихода, игрушки, белье или посуду.

Инкубационный период большинства вирусных инфекций — от 2 до 7 дней. Выделение вирусов больным максимально на 3-и сут после заражения, резко снижается к 5-м сут; неинтенсивное выделение вируса может сохраняться до 2 нед. Симптомы, вызванные простудными заболеваниями, обычно длятся от 1 до 2 нед., и большинство пациентов чувствуют себя лучше уже после 1-й нед. заболевания. Подавляющее большинство случаев простуды разрешается спонтанно. Осложнения встречаются крайне редко и, как правило, возникают у младенцев, очень пожилых людей с ослабленным иммунитетом и больных с хроническими заболеваниями.

Симптомы ОРВИ являются результатом не столько повреждающего влияния вируса, сколько реакции системы врожденного иммунитета. Пораженные клетки эпителия выделяют цитокины, в т. ч. интерлейкины, количество которых коррелирует как со степенью привлечения фагоци-

тов в подслизистый слой и эпителий, так и с выраженностью симптомов. Увеличение назальной секреции связано с повышением проницаемости сосудов, количество лейкоцитов в секрете может повышаться многократно, меняя его цвет с прозрачного на бело-желтый или зеленоватый, однако это не является признаком бактериального воспаления.

## Принципы лечения ОРВИ

Известный афоризм канадского терапевта сэра Уильяма Ослера: «Единственный способ лечения простуды — это презрение» отлично иллюстрирует существующие возможности лечения простудных заболеваний [1]. Несмотря на многочисленные утверждения СМИ, на сегодняшний день не имеется существенных доказательств того, что какое-либо лекарственное средство более облегчает симптомы и уменьшает длительность заболевания, чем другие. В условиях современного насыщенного фармацевтического рынка выбор оптимальной лечебной тактики является особенно тяжелым.

Лечение острой респираторной инфекции зависит от стадии заболевания и включает этиотропную терапию (борьбу с вирусом), симптоматическую терапию и мероприятия, направленные на предупреждение и лечение бактериальных осложнений (табл. 1).

Для профилактики бактериального воспаления также используют местные антибактериальные средства для введения в полость носа в виде мазей, капель, спреев. Эти

Таблица 1. Рекомендации по лечению ОРВИ

Препараты	Рекомендация	Сила рекомендации	Уровень достоверности доказательств
<b>Этиотропная терапия</b>			
Ингибиторы нейраминидазы	Рекомендуется в случае появления первых симптомов заболевания при инфекциях, вызываемых вирусами, содержащими нейраминидазу	1	A
Противовирусные препараты с иммуномодулирующим действием (иммуностимуляторы и т. д.)	Назначение нецелесообразно	2	A
<b>Симптоматическая терапия</b>			
Адекватная гидратация	Рекомендуется	2	C
Элиминационная терапия	Рекомендуется	2	C
Анальгетики-антипиретики (парацетамол или ибупрофен у детей и взрослых; ацетилсалициловая кислота и нимесулид у взрослых)	Рекомендованы с целью снижения температуры тела	1	A
Противокашлевые, отхаркивающие, муколитики	Не рекомендуются для использования при ОРВИ ввиду неэффективности	2	C
Ингаляции паровые и аэрозольные	Не рекомендуются	2	B
Антигистаминные препараты	Неэффективны в купировании ринита и ОРВИ	2	C
Аскорбиновая кислота	Не оказывает значимого профилактического действия	2	B
Системные деконгестанты (фенилэфрин, псевдоэфедрин) и комплексные препараты, содержащие деконгестанты (симпатомиметики), жаропонижающие, анальгезирующие, антигистаминные, антисептические компоненты и аскорбиновую кислоту в различных комбинациях	Применение возможно только с 12 лет	2	C
Комбинированные препараты, содержащие в своем составе местные анестетики	При выраженном болевом синдроме в глотке	2	C
<b>Профилактика бактериальных осложнений</b>			
Антисептические средства для местного применения в области глотки	Целесообразно назначать на завершающей стадии (5–7-й день) заболевания	2	C

препараты должны воздействовать на основные патогены и быть безопасными для слизистой оболочки.

### Особенности этиотропной терапии ОРВИ

Этиотропная терапия рекомендована при гриппе А (в т. ч. H1N1) и В в первые 24–48 ч болезни [3]. Эффективны ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (с возраста 1 год) по 4 мг/кг/сут, занамивир ингаляционно (всего 10 мг) 2 р./сут, 5 дней [3]. Однако следует помнить, что для достижения оптимального эффекта лечение должно быть начато при появлении первых симптомов заболевания, кроме того, на вирусы, не содержащие нейраминидазы, данные препараты не действуют.

Противовирусные препараты с иммуотропным действием (иммуностимуляторы и т. д.) не обладают значимым клиническим эффектом, их назначение нецелесообразно [5, 6]. Достоверность результатов исследований эффективности использования иммуномодуляторов при респираторных инфекциях невысока.

Вопреки распространенному мнению системная антибактериальная терапия в случае неосложненной вирусной инфекции, назначенная для профилактики, не только не предотвращает бактериальную суперинфекцию, но и способствует ее развитию из-за подавления нормальной флоры верхних дыхательных путей, которая предотвращает размножение патогенных микроорганизмов.

### Симптоматическое лечение ОРВИ

Ведущая роль в лечении респираторной инфекции принадлежит симптоматической терапии.

Адекватная гидратация способствует разжижению секрета и облегчает его отхождение.

Рекомендуется проводить элиминационную терапию, т. к. она эффективна и безопасна. Введение в нос физиологического раствора 2–3 р./сут обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия [2, 6]. Рекомендуется назначение сосудосуживающих капель в нос (деконгестанты) коротким курсом — не более 5 дней. Данные препараты не укорачивают длительность насморка, но могут облегчить симптомы заложенности носа, а также восстановить функцию слуховой трубы.

С целью снижения температуры тела у детей рекомендуют применять парацетамол до 60 мг/кг/сут или ибупро-

фен до 30 мг/кг/сут [4, 7, 14]. У взрослых также можно применять ацетилсалициловую кислоту и нимесулид.

Противокашлевые, отхаркивающие, муколитики, в т. ч. многочисленные патентованные препараты с различными растительными средствами, не рекомендуются для использования при ОРВИ ввиду неэффективности [7, 8].

Ингаляции паровые и аэрозольные не рекомендованы к использованию, т. к. не показали эффекта в рандомизированных исследованиях, а также не рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для лечения ОРВИ [9, 10].

Антигистаминные препараты не показали эффективности в уменьшении симптомов ринита и ОРВИ [11].

Витамин С не оказывает значимого профилактического действия на среднестатистическое население, однако указанный эффект наблюдается у людей, находящихся в условиях стресса, например спортсменов [12].

В последнее время широкое распространение получили системные деконгестанты (фенилэфрин, псевдоэфедрин) и комплексные препараты, содержащие деконгестанты (симпатомиметики), жаропонижающие, анальгезирующие, антигистаминные, антисептические компоненты и аскорбиновую кислоту в различных комбинациях. Данные препараты удобны в использовании и **показывают сравнимую с другими препаратами своих групп эффективность**, однако их применение возможно только с возраста 12 лет (табл. 2).

Для устранения сухости, саднения и болезненности в глотке лечение в основном местное и состоит в исключении раздражающей пищи, назначении полосканий теплыми щелочными и антибактериальными растворами, применении других местных симптоматических средств. Особый интерес представляют комбинированные препараты, например 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол в сочетании с различными биодобавками, для устранения клинических проявлений заболевания, способные снимать неприятные ощущения в горле, обладающие выраженным антибактериальным действием. При выраженном болевом синдроме в глотке системные анальгетики часто оказываются малоэффективными и применяются лишь в качестве антипиретиков. В этих случаях также применяются комбинированные препараты, содержащие в своем составе местные анестетики. В основном они представлены препаратами в виде аэрозолей и леденцов для рассасывания.

Таблица 2. Комплексные средства для лечения ОРЗ

Препарат и/или комбинация действующих веществ	Анальгетик-антипиретик	Деконгестант	Антигистаминное средство	Преимущества/недостатки
Парацетамол + фенирамин	Парацетамол 500 мг, 1500 мг/сут	Фенирамин (гистаминоблокатор)	—	Выраженный седативный эффект. Неэффективная суточная доза парацетамола
Парацетамол + фенилэфрин + хлорфенамин	Парацетамол 325 мг, 975 мг/сут	Фенилэфрин (деконгестант)	Хлорфенамин (гистаминоблокатор)	Выраженный седативный эффект. Неэффективная разовая и суточная доза парацетамола. Наличие антигистаминного средства
Парацетамол + фенилэфрин	Парацетамол 650 мг	Фенилэфрин	—	Большая, чем обычная доза парацетамола, рекомендованная ВОЗ. Наиболее безопасный деконгестант
Парацетамол + фенилэфрин + кофеин + хлорфенамина малеат	Парацетамол 500 мг, 3500–4000 мг/сут	Фенилэфрин (деконгестант)	Хлорфенамина малеат (гистаминоблокатор)	Рекомендованная ВОЗ доза парацетамола. Отсутствие седативного действия. Наиболее безопасный деконгестант. Наличие антигистаминного средства
Парацетамол + фенилэфрин + витамин С + терпингидрат	Парацетамол 500 мг, 2000–4000 мг/сут	Фенилэфрин	—	Рекомендованная ВОЗ доза парацетамола. Наиболее безопасный деконгестант



# Сиалор<sup>®</sup> СЕРЕБРА ПРОТЕИНАТ



Капли для взрослых  
и детей с 3 лет



Спрей для взрослых  
и детей с 6 лет



Лечение  
острого ринита

Оригинальный (референтный) лекарственный препарат, показанный для симптоматической терапии острого назофарингита, синусита и лечения острого ринита (насморка)



Антисептическое  
действие

Диссоциирует с образованием ионов серебра, которые связываются с ДНК бактерий и препятствуют их размножению на слизистой оболочке полости носа\*

\*Согласно инструкции по применению лекарственного препарата Сиалор<sup>®</sup> № РУ ЛП-004958 от 27.07.2018

№ РУ ЛП-004958 от 27.07.2018

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

  
RENEWAL

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

В состав аэрозолей обычно входят антибактериальные (хлорбутанолгидрат, фурациллин, сульфаниламид, сульфатиазол, хлоргексидин) компоненты, ментол, камфора, масла эвкалиптовое, вазелиновое, камфорное, касторовое, оливковое, мяты перечной, анисовое. Они обладают местноанестезирующим, антисептическим, противовоспалительным действием. Леденцы имеют сходный состав (антибактериальный компонент, ментол, масла), уменьшают болевые ощущения в горле и обладают дезодорирующим действием.

### Профилактика бактериальных осложнений

Препараты для профилактики бактериального воспаления при ОРВИ назначаются преимущественно местно, их целесообразно начинать использовать на завершающей стадии (5–7-й день) заболевания. Для этих целей используются полоскания растворами антисептиков (табл. 3).

Для профилактики бактериального воспаления в полости носа целесообразно использовать местные антибактериальные средства, такие как антибактериальные мази, содержащие мупироцин, возможно использование капель и спреев с антибиотиками.

Особняком среди препаратов для профилактики бактериального воспаления в полости носа и глотки стоит препарат, содержащий коллоидное серебро, — серебра протеинат (Сиалор®). Этот препарат оказывает вяжущее, антисептическое и противовоспалительное действие. В России традиционно 1–2% раствор протеината серебра использовали для местного лечения бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, глаз, органов мочеполовой системы, в Советском Союзе протеинат серебра выпускался с 1964 г. в форме 2% раствора.

Протеинат серебра диссоциирует с образованием ионов серебра, которые препятствуют размножению бактерий, связываясь с их ДНК, таким образом, Сиалор® обладает бактерицидным и бактериостатическим действием на большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, грибковую флору и др.

В основе противовоспалительного механизма действия коллоидного раствора серебра на поврежденную слизистую оболочку лежит способность к образованию защитной альбуминатной пленки, возникающей за счет осаждения белков. Данная пленка уменьшает проницаемость слизистой оболочки для бактерий и обеспечивает нормальное функциональное состояние клеток, способствуя быстрому восстановлению слизистой оболочки. Все это особенно важно для профилактики вторичной бактериальной инфекции при ОРВИ.

Благодаря широкому антибактериальному спектру действия и уникальной способности к образованию защитной пленки на поверхности слизистой оболочки Сиалор® обладает крайне широкими показаниями к применению. Этот препарат активно используется в повседневной практике не только для лечения, но и для профилактики инфекций полости носа и носоглотки в осенне-зимний период. Хорошие результаты дает терапия препаратом и при таких неинфекционных воспалительных заболеваниях, как аллергический и вазомоторный риниты.

Раствор готовят непосредственно перед применением (200 мг препарата растворяют в 10 мл воды для инъекций), хранят при комнатной температуре, можно использовать в течение 30 дней после приготовления. В очищен-

Таблица 3. Антисептики для полоскания глотки

Активный ингредиент	Фармакологическая характеристика
Декаметоксин	Антисептик. Обладает широким спектром антимикробного действия, действует фунгицидно, бактерицидно. Повышает чувствительность бактерий к антибиотикам
Амбазон	Антисептическое средство для местного применения
Ацетиламинонитропропоксибензол	Дезинфицирующее и слабое местноанестезирующее действие. Тормозит кашлевой и рвотный рефлекс
Амилметакрезол	Антисептик. Оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов
Хлоргексидин	Антисептик для наружного применения. Оказывает быстрое бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, трихомонад, гонококков
Бензилдиметилмиристоиламинопропиламмоний	Антисептик. Оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов

ные носовые ходы вводят 1–2 капли 3 р./сут детям 3–6 лет, 2–3 капли (1–2 орошения для форм выпуска с насадкой-распылителем) 3 р./сут детям старше 6 лет и взрослым в каждый носовой ход. Длительность курса лечения составляет 5–7 дней [15].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильная дифференциальная диагностика, оценка состояния пациента и своевременное лечение ОРВИ с учетом стадии заболевания и грамотным подбором препаратов позволяют быстро купировать симптомы, значительно сократить сроки заболевания и время нетрудоспособности пациентов. Таким образом, при должном патогенетическом подходе, используя 1–2 лекарственных препарата, можно не только эффективно бороться со всем симптомокомплексом респираторных инфекций, но и предупредить развитие их осложнений.

### Литература

1. Bean R.B., Bean W.B. Sir William Osler aphorisms from his bedside teachings and writings. Springfield, IL: Charles C. Thomas Ltd; 1968.
2. Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of noninfluenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med. 2003;163(4):487–494. DOI: 10.1001/archinte.163.4.487.
3. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
4. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2-е изд.; 2009. [Guide to outpatient pediatrics. Ed. A.A. Baranov. M.: GEOTAR-Media. 2nd ed.; 2009 (in Russ.).]
5. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. World J Pediatr. 2010;6(1):5–12. DOI: 10.1007/s12519-010-0001-x.
6. King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
7. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Юлиш Е.И. Антимикробная терапия распространенных заболеваний в детском возрасте: Практическое руководство для врачей. Киев; 2004. [Volosovets A.P., Krivopustov S.P., Yulish E.I. Antimicrobial Therapy for Common Diseases in Children: A Practical Guide for Physicians. Kiev; 2004 (in Russ.).]

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

# Контроль состояния нижних отделов респираторного тракта у пациентов с аллергическим ринитом

Профессор Р.М. Файзуллина<sup>1</sup>, Р.Р. Гафурова<sup>1</sup>, к.м.н. Е.Д. Гусева<sup>1</sup>, к.м.н. Р.З. Тихонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа  
<sup>2</sup>ГБУЗ РБ ГДКБ № 17, Уфа

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить функциональное состояние бронхиального дерева у пациентов с АР и БА посредством пикфлоуметрии. **Материал и методы:** в исследование включены 54 пациента, обратившихся к врачу аллергологу-иммунологу по поводу обострения бронхиальной астмы (БА) ( $n=33$ ) или аллергического ринита (АР) ( $n=21$ ). Проведено общеклиническое обследование, осмотр оториноларинголога. Динамическое измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) пикфлоуметром проводилось при первичном осмотре, затем после ингаляции бронхолитического препарата (ипратропия бромид / фенотерол) в возрастной дозировке. Анализ показателей проводили с использованием таблиц для оценки возрастных норм пикфлоуметрии.

**Результаты исследования:** показано редкое применение пациентами метода пикфлоуметрии на практике и отсутствие у них знаний по технике проведения. У детей с АР в остром периоде наблюдается снижение ПСВ в 43% (9) случаев при отсутствии жалоб со стороны нижних дыхательных путей, что свидетельствует о наличии нарушений в нижних дыхательных путях и требует дальнейшего их обследования. У этих же пациентов наблюдался прирост ПСВ после ингаляции бронхолитика, что позволило говорить о коморбидности АР и БА. Среднее значение ПСВ у пациентов с АР до проведения бронхолитической терапии составило  $186,190 \pm 49,038$  л/мин ( $m \pm 10,701$ ), на фоне проведенной терапии отмечалось достоверное увеличение показателя до  $212,381 \pm 81,584$  л/мин ( $m \pm 14,202$ ) ( $p=0,0012$ ).

**Заключение:** до 43% пациентов с АР показали снижение ПСВ, что свидетельствует о высокой частоте коморбидности БА и АР. При АР рекомендовано применение системных антигистаминных препаратов в виде монотерапии при заболевании легкой и средней степени тяжести. Перспективным является использование препаратов последнего поколения, не обладающих эффектом седации, например эбастина (Эспа-Бастин®).

**Ключевые слова:** аллергический ринит, бронхиальная астма, пикфлоуметрия, пиковая скорость выдоха, эбастин.

**Для цитирования:** Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Гусева Е.Д., Тихонова Р.З. Контроль состояния нижних отделов респираторного тракта у пациентов с аллергическим ринитом. РМЖ. 2019;8(1):51–54.

## ABSTRACT

### Lower respiratory tract control in patients with allergic rhinitis

R.M. Fayzullina<sup>1</sup>, R.R. Gafurova<sup>1</sup>, E.D. Guseva<sup>1</sup>, R.Z. Tikhonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital No 17, Ufa

**Aim:** to study the functional state of the bronchial apparatus in patients with allergic rhinitis (AR) and bronchial asthma (BA) within peak expiratory flow rate (PEFR) measurement.

**Patients and Methods:** the study included 54 patients who consulted an allergist-immunologist for exacerbation of BA ( $n=33$ ) or AR ( $n=21$ ). During the initial examination and after bronchodilator inhalation (ipratropium bromide/fenoterol) at an age-specific dosage, the following procedures were carried out: general clinical examination, otorhinolaryngologist examination, PEFR dynamic measurement with a peak flow meter. The analysis of the obtained indicators was performed using tables to evaluate the peak flowmetry age norms.

**Results:** it was found that peak flowmetry is rarely used in practice. Patients in most cases do not know its implementation technique. In children with AR in the acute period, PEFR decreases in 43% (9) cases in the absence of complaints from the lower respiratory tract. It indicates the presence of disorders in the lower respiratory tract and requires further examination. In the same patients, an increase in PEFR after bronchodilator inhalation was observed, which made it possible to justify the AR and BA comorbidity in observed patients. The PEFR mean value in patients with AR before bronchodilator therapy was  $186.190 \pm 49.038$  (l/min), ( $m \pm 10.701$ ), whereas a significant increase was observed on the top of already administered therapy — no more than  $212.381 \pm 81.584$  (l/min), ( $m \pm 14.202$ ), ( $p=0.0012$ ).

**Conclusion:** up to 43% of patients with AR have a decrease in PEFR, which indicates a high frequency of AR and BA comorbidity. In AR, systemic antihistamines prescription is recommended, which can be used as monotherapy for mild to moderate disease severity. Promising is the use of the latest generation drugs that do not have a sedation effect, for example, ebastine (Espa-Bastin®).

**Keywords:** allergic rhinitis, bronchial asthma, peak flowmetry, peak expiratory flow rate, ebastine.

**For citation:** Fayzullina R.M., Gafurova R.R., Guseva E.D., Tikhonova R.Z. Lower respiratory tract control in patients with allergic rhinitis. RMJ. 2019;8(1):51–54.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) являются коморбидными заболеваниями, что связано

с гистологическим, физиологическим и иммунопатологическим сходством верхних и нижних дыхательных путей, системными механизмами развития хронического ал-

лергического воспаления [1–5]. Данные BAMSE-когорты (Швеция, 2012) показали, что частота сочетанного течения этих заболеваний увеличивается с возрастом. Так, у детей в 1 год астма сочеталась с ринитом и/или атопическим дерматитом в 38% случаев, к 12 годам — в 67% случаев [6]. В исследовании E.P. de Groot et al. (2012) пациенты с БА и АР имели более тяжелое течение заболевания, а адекватное лечение АР способствовало контролю астмы [7]. Пациенты, страдающие АР, имеют в 3 раза больше шансов заболеть астмой, чем здоровые лица, и, как правило, ринит предшествует формированию БА у 32–49% больных [2, 8]. Многие больные с АР имеют гиперреактивность бронхов, что свидетельствует о том, что ринит является фактором риска развития БА [9, 10]. Одна из наиболее важных концепций относительно взаимосвязи «нос — легкие» — их функциональное взаимодействие, которое определяет протективную роль носа по отношению к легким. Доиммунные механизмы защиты носа связаны с различными функциональными особенностями, включающими согревание, увлажнение, фильтрацию и кондиционирование воздуха, поступающего в нижние дыхательные пути. Кроме того, слизистая оболочка носовой полости обладает сложным комплексом механизмов, препятствующих воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды (барьерная функция): двигательная активность мерцательного эпителия, продукция слизи бокаловидными клетками, скопления лимфоидных фолликулов [11–13]. Нарушение носового дыхания запускает большое число негативных последствий: уменьшение глубины дыхательных движений, снижение легочной вентиляции и изменение внутригрудного давления [14, 15]. К сожалению, в клинической практике пациенты часто недооценивают серьезность АР и длительное время не обращаются за медицинской помощью, особенно в тех случаях, когда наблюдается сезонный характер болезни. Клинические проявления АР характеризуются ринореей, отеком слизистой, слезотечением и, у части пациентов, затруднением дыхания, возникающими при контакте с причинно-значимыми аллергенами. Своевременные диагностика и терапия АР могут предупредить реализацию БА у пациента.

**Цель исследования:** определить функциональное состояние бронхиального дерева у пациентов с АР и БА посредством изучения показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 54 пациента, обратившихся к врачу аллергологу-иммунологу по поводу обострения БА (n=33) или АР (n=21). Критериями включения были: возраст пациента от 5 до 18 лет, верифицированный диагноз БА или АР легкого персистирующего течения в периоде обострения [16, 17], информированное согласие пациентов или их законных представителей. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, осмотр оториноларингологом. Динамическое измерение ПСВ пикфлоуметром проводилось при первичном осмотре, затем после ингаляции бронхолитического препарата (ипратропия бромид / фенотерол) в возрастной дозировке [16]. Анализ полученных показателей проводили с использованием таблиц для оценки возрастных норм пикфлоуметрии [16] (табл. 1, 2).

Перед измерением ПСВ каждому пациенту с БА было предложено показать технику выполнения пикфлоуметрии, при этом у 87% (47 пациентов) возникли затруднения, что свидетельствует о невыполнении рекомендаций врача, отмеченных в амбулаторной карте ранее. На подготовительном этапе перед проведением исследования нами подготовлена памятка для пациентов (см. гейтфолдер). С пациентами проведена беседа, каждому вручена памятка, рекомендовано приобретение прибора для домашнего пользования и ведение дневника самоконтроля, при этом рекомендовано проводить процедуру трехкратно утром (сразу после пробуждения) и трехкратно вечером (перед сном), фиксируя лучший показатель.

Для обработки и анализа полученных данных применяли методы математической статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количество мальчиков, включенных в исследование, было несколько больше, чем количество девочек, — 31 (57%) и 23 (43%) соответственно.

Средний возраст пациентов составил 10,4 года с БА и 10,2 года с АР.

Опрос пациентов о применении диагностического метода пикфлоуметрии показал, что только 11 (33%) пациентам

**Таблица 1.** Норма ПСВ в зависимости от роста пациента у детей до 15 лет

Рост, см	ПСВ, л/мин	Рост, см	ПСВ, л/мин
109	147	140	307
112	160	142	320
114	173	145	334
117	187	147	347
119	200	150	360
122	214	152	373
124	227	155	387
127	240	158	400
130	254	160	413
132	267	163	427
135	280	165	440
137	293	167	454

**Таблица 2.** Норма ПСВ у детей старше 15 лет

Рост, см	Норма ПСВ у мальчиков, л/мин	Норма ПСВ у девочек, л/мин
140	414	348
145	423	355
150	432	360
155	329	366
160	356	371
165	456	376
170	463	381
175	469	385
180	479	390
185	482	394
190	488	398

**Таблица 3.** Показатели ПСВ у пациентов с БА до и после ингаляции бронхолитика (ипратропия бромид / фенотерола)

№ п/п	Нормы пикфлоуметрии: средняя/нижняя/верхняя, л/мин	ПСВ до ингаляции бронхолитика, л/мин	ПСВ после ингаляции бронхолитика, л/мин	Прирост ПСВ, %
1	227/197,49/256,51	168	210	<b>20</b>
2	267/232,29/301,71	190	240	<b>26</b>
3	173/150,9/195,2	164	170	4
4	387/345/449	300	340	14
5	347/301,89/392,11	320	330	3
6	440/382,8/497,2	390	410	5
7	360/131,2/406,8	280	310	11
8	440/382,8/497,2	330	360	9
9	334/290,58/376,42	290	320	<b>15</b>
10	267/232,29/301,71	210	240	<b>15</b>
11	307/267,09/346,91	290	300	3
12	347/301,89/392,11	300	330	10
13	267/232,29/301,71	220	250	<b>15</b>
14	373/324,51/421,49	290	340	<b>18</b>
15	320/278,4/361,6	280	310	11
16	267/232,29/301,71	210	250	<b>19</b>
17	285/247,9/322,05	190	260	<b>35</b>
18	254/220,98/287,02	210	230	10
19	200/174/226	160	180	13
20	147/127,89/166,11	100	130	<b>30</b>
21	334/290,58/376,42	310	320	4
22	387/345/449	340	360	6
23	454/394,98/513,02	340	410	<b>21</b>
24	293/254,91/331,09	210	260	<b>24</b>
25	240/208,8/271,2	190	220	<b>15</b>
26	334/290,58/376,42	240	310	<b>29</b>
27	373/324,51/421,49	310	350	13
28	214/178,7/241,3	180	200	11
29	307/267,09/346,91	260	300	<b>15</b>
30	360/131,2/406,8	270	340	<b>26</b>
31	540/492/588	480	510	6
32	347/301,89/392,11	230	320	<b>39</b>
33	147/127,89/166,11	110	140	<b>27</b>

с БА ранее врачи проводили оценку ПСВ, только 4 (12%) пациента смогли рассказать о технике выполнения процедуры, только 2 (6%) пациента проводят мониторинг ПСВ с заполнением дневника самоконтроля ежедневно. Пациентам с АР измерение ПСВ ранее не проводили. В таблице 3 представлены показатели ПСВ пациентов с БА до и после ингаляции ипратропия бромид / фенотерола.

При анализе ПСВ пациентов с БА до и после проведения бронхолитической терапии (табл. 3) было установлено, что более чем у половины (17; 52%) пациентов наблюдалось возрастание ПСВ на 15% и выше от нормы, что подтверждало диагноз. У остальных детей с БА мы не наблюдали роста ПСВ после бронхолитической терапии, что, с одной стороны, могло быть связано с техническими погрешностями со стороны пациентов, а с другой — с необходимостью их дальнейшего обследования.

При обработке статистических данных было выявлено, что среднее значение ПСВ у пациентов с БА до проведения бронхолитической терапии составило  $253,394 \pm 80,378$  л/мин (средняя ошибка средней арифметической  $m = \pm 13,992$ ), на фоне проведенной терапии среднее значение ПСВ составило  $289,394 \pm 81,584$  л/мин ( $m = \pm 14,202$ ), изменения данного показателя достигли статистической значимости ( $p = 0,001$ ).

В таблице 4 приведены данные ПСВ у пациентов с АР до и после ингаляции бронхолитика.

Анализ полученных данных показал, что у детей с АР в остром периоде наблюдается снижение ПСВ в 43% (9) случаев при отсутствии жалоб со стороны нижних дыхательных путей, что свидетельствует о наличии нарушений в нижних дыхательных путях и требует дальнейшего обследования пациентов. У этих же пациентов мы наблюдали прирост ПСВ после ингаляции бронхолитика, что позволило говорить о коморбидности АР и БА у наблюдаемых пациентов. Среднее значение ПСВ у пациентов с АР до проведения бронхолитической терапии составило  $186,190 \pm 49,038$  л/мин ( $m = \pm 10,701$ ), на фоне проведенной терапии отмечалось достоверное увеличение показателя до  $212,381 \pm 81,584$  л/мин ( $m = \pm 14,202$ ) ( $p = 0,0012$ ).

Проведенное исследование показало, что при назначении лечения пациентам с АР в соответствии со ступенчатой терапией [17] следует рассмотреть терапию коморбидного состояния — БА [16]. При отсутствии жалоб со стороны нижних дыхательных путей у детей с АР в остром периоде может иметь место снижение ПСВ, определяемое

**Таблица 4.** Показатели ПСВ у пациентов с АР до и после бронхолитической терапии

№ п/п	Нормы пикфлоуметрии: средняя/нижняя/верхняя, л/мин	Показатель ПСВ до ингаляции бронхолитика, л/мин	Показатель ПСВ после ингаляции бронхолитика, л/мин	Показатель прироста ПСВ, %
1	227/197,49/256,51	210	230	10
2	173/150,9/195,2	130	170	<b>23</b>
3	187/162,69/211,31	180	190	6
4	240/208,8/271,2	230	240	4
5	214/178,7/241,3	200	220	10
6	227/197,49/256,51	170	210	<b>24</b>
7	160/139,2/180,8	120	150	<b>18</b>
8	173/150,9/195,2	170	180	6
9	187/162,69/211,31	130	170	<b>30</b>
10	267/232,29/301,71	250	260	4
11	254/220,98/287,02	230	250	9
12	267/232,29/301,71	220	240	10
13	200/174/226	160	190	<b>19</b>
14	187/162,69/211,31	170	170	0
15	147/127,89/166,11	140	150	7
16	267/232,29/301,71	210	240	14
17	285/247,9/322,05	190	270	<b>40</b>
18	254/220,98/287,02	210	250	<b>19</b>
19	200/174/226	180	210	<b>17</b>
20	147/127,89/166,11	100	130	<b>30</b>
21	334/290,58/376,42	310	340	10



при проведении пикфлоуметрии, что свидетельствует о наличии нарушений в нижних дыхательных путях и требует дальнейшего их обследования. Прирост ПСВ после ингаляции бронхолитика позволяет предположить наличие астматического компонента.

Ступенчатая терапия при АР предусматривает назначение системных антигистаминных препаратов [17], которые могут применяться в виде монотерапии при заболевании легкой и средней степени тяжести. Перспективным является использование препаратов последнего поколения, не обладающих эффектом седации, например эбастина (Эспа-Бастин®). В алгоритм лечения пациентов с АР, у которых были выявлены изменения ПСВ, целесообразно включение ингаляционных кортикостероидов с противовоспалительным действием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что врачи в клинической практике и пациенты самостоятельно на дому редко применяют пикфлоуметрию — простую, доступную методику исследования ПСВ, информативную для диагностики состояния пациента. Кроме того, пациенты в большинстве случаев (до 88%) не владеют техникой пикфлоуметрии, поэтому необходимо проводить их обучение. В алгоритм диагностики пациентов с АР в остром периоде болезни целесообразно ввести проведение пикфлоуметрии, учитывая единство верхних и нижних дыхательных путей и высокую частоту коморбидности БА и АР. При вы-

боре терапевтической тактики у пациентов с АР и БА следует ориентироваться на ступенчатую терапию заболеваний, начиная с современных системных антигистаминных препаратов (например, эбастина) и ингаляционных кортикостероидов.

## Литература

1. Романюк Л.И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы. Астма и аллергия. 2013;2:62–64. [Romanyuk L.I. Allergic rhinitis as a comorbid state of bronchial asthma. Asthma and allergy. 2013;2:62–64 (in Russ.).]
2. Ненашева Н.М. Аллергический ринит как фактор риска развития бронхиальной астмы. Consilium medicum. 2008;10:90–97. [Nenasheva N.M. Allergic rhinitis as a factor of risk of development of bronchial asthma. Consilium medicum. 2008;10:90–97 (in Russ.).]
3. Клименко В.А., Романова А.С. Почему не удается достигнуть контроля бронхиальной астмы: коморбидные состояния. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2012;2:8–10. [Klimenko V.A., Romanova A.S. Why the control of bronchial asthma can't be reached: comorbid conditions. Clinical Immunology. Allergology. Infectology. 2012;2:8–10 (in Russ.).]
4. Овчаренко С.И., Чичкова Н.В., Грекова Е.Б. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим риносинуситом: оценка эффективности эреспала в комплексной терапии. Consilium medicum. 2006;3:53–58. [Ovcharenko S.I., Chichikova N.V., Grekova E.B. Bronchial asthma in association with allergic rhinosinusitis: efficiency mark of Erespal in complex therapy. Consilium medicum. 2006;3:53–58 (in Russ.).]
5. Малюжинская Н.В., Шишиморов И.Н., Разваляева А.В., Шаталин А.В. Современные аспекты фармакоэпидемиологии аллергического ринита у детей. Педиатрическая фармакология. 2009;6(6):60–62. [Malyuzhinskaya N.V., Shishimorov I.N., Razvalyaeva A.V., Shatalin A.V. The modern aspects of pharmacoepidemiology of allergic rhinitis in children. Pediatric pharmacology. 2009;6(6):60–62 (in Russ.).]
6. Ballardini N., Kull I., Lind T. et al. Development and comorbidity of eczeme, asthma and rhinitis to age 12 — data from the BAMSE birth cohort. Allergy. 2012;67:537–544.
7. De Groot E.P., Nijcamp A., Duiverman E.J. et al. Allergic rhinitis is associated with poor asthma in children with asthma. Thorax. 2012;67(7):582–587.
8. Burgess J.A., Walters E.H., Byrnes G.B. et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. J. Allergy Clin Immunol. 2007;120(4):863–869.

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

# 4–6 ОКТЯБРЯ 2019 ГОДА

Монотематические научно-практические конференции национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА

04.10.19 пятница

Я, врач—гастроэнтеролог-  
канцерпревентор

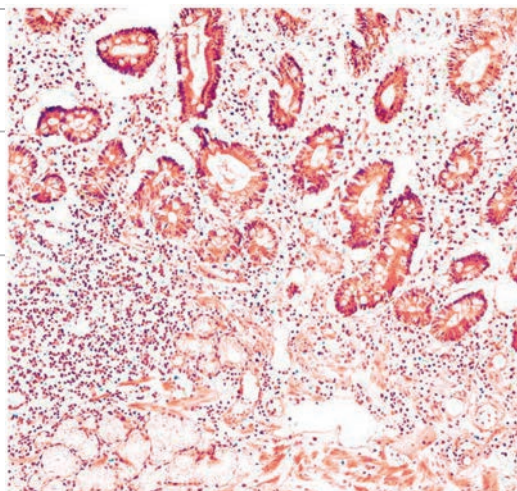
05.10.19 суббота

Гастроэнтерология  
под микроскопом

06.10.19 воскресенье

Как продлить жизнь  
больным с заболеваниями  
органов пищеварения.  
Вылечить на ранней стадии  
заболеваний.  
Ургентная гастроэнтероло-  
гия: оказать квалифициро-  
ванную помощь

114 Осенняя  
Международная Сессия  
Национальной Школы  
гастроэнтерологии,  
гепатологии РГА



РФ, Москва, пл. Европы д.2,  
гостиница Рэдиссон Славянская,  
конференц-зал

# Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений

Профессор С.В. Рязанцев, д.м.н. А.А. Кривоपालов, к.м.н. С.А. Еремин, П.А. Шамкина

ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день одним из вариантов лечения острых воспалительных заболеваний носа является применение местных спреев, содержащих антимикробные препараты, топические глюкокортикостероиды, деконгестанты и другие активные вещества. Важной особенностью является характер распыления лекарственного препарата в очаге поражения, что определяет эффективность лечения заболевания на ранних этапах.

**Цель исследования:** изучение характеристик распыления препарата, выпускаемого в виде назального спрея (Изофра), действующим веществом которого является бактерицидный антибиотик фрамицетин, для местного применения.

**Материал и методы:** эксперимент по распылению производился методами контрастной высокоскоростной фотографии и контрастной высокоскоростной видеосъемки. У исследуемого препарата определялись следующие параметры: время распыления от его начала до завершения выхода струи из пульверизатора (активная фаза), линейные размеры образующегося конуса распыляемого препарата, на основании которых затем определялись и другие характеристики, недоступные для прямого измерения (объем, площадь сечения конуса).

**Результаты исследования:** в ходе исследования было определено, что спрей Изофра при распылении быстро формирует равномерное облако тумана в виде конуса (в среднем за 35 мс), при этом площадь поверхности конуса составляет 650 см<sup>2</sup>, объем — 1161 см<sup>3</sup>.

**Выводы:** изучаемый спрей характеризуется низкой коагуляцией и быстрым испарением, что свидетельствует о малых размерах фракции и сохранении дисперсности. Стабильность размеров получаемого облака и фиксируемые визуально оптические характеристики спрея свидетельствуют о высоких характеристиках механизма распыления. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что физические характеристики распыления назального спрея Изофра способствуют его хорошей эффективности в терапии воспалительных заболеваний носа, околоносовых пазух и профилактике грозных осложнений.

**Ключевые слова:** спрей, фрамицетин, Изофра, острый риносинусит, качество распыления, площадь орошения, длительность распыления.

**Для цитирования:** Рязанцев С.В., Кривоपालов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений. РМЖ. 2019;8(1):55–59.

## ABSTRACT

Topical antibacterial therapy in the inflammatory diseases treatment of the nasal cavity, paranasal sinuses, and complications prevention  
S.V. Ryazantsev, A.A. Krivopalov, S.A. Eremin, P.A. Shamkina

St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Nowadays, one of the treatment options for acute inflammatory diseases in the nose is the use of topical sprays containing antimicrobial agents, topical glucocorticosteroids, decongestants, and other active substances. An important feature is the drug atomization pattern in the lesion focus, which determines the disease treatment effectiveness in the early stages.

**Aim:** to study the atomization characteristics of the drug Isofra, which contains framycetin as an active ingredient — a bactericidal antibiotic of the aminoglycoside class for topical use.

**Patients and Methods:** the atomization experiment was conducted using the methods of contrast high-speed photography and contrast high-speed video. The following parameters were determined for the studied drug: drug atomization time from its beginning to the completion of the outflow from the spray device (active phase); linear dimensions of the obtained cone in the drug spray, on the basis of which other characteristics that were impossible for direct measurement (volume, cone sectional area) were determined.

**Results:** according to the study, it was determined that Isofra spray quickly forms a uniform fog cloud in the cone form (35 ms) when sprayed, while the cone surface area is 650 cm<sup>2</sup>, the volume — 1161 cm<sup>3</sup>.

**Conclusion:** the studying aerosol is characterized by low coagulation and rapid evaporation, which indicates the small fraction size and the dispersion preservation. The dimensional stability of the obtained cloud and the visually observed optical characteristics of the aerosol show high characteristics of the atomization mechanism. Based on the results, it can be concluded that the physical atomization characteristics of Isofra nasal spray contribute to its good effectiveness in the treatment of inflammatory diseases in the nose, paranasal sinuses and the prevention of the formidable complications.

**Keywords:** spray, framycetin, Isofra, acute rhinosinusitis, atomization quality, irrigation area, atomization duration.

**For citation:** Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A. Topical antibacterial therapy in the inflammatory diseases treatment of the nasal cavity, paranasal sinuses, and complications prevention. RMJ. 2019;8(1):55–59.

В настоящее время острый риносинусит (ОРС) считается одним из наиболее распространенных заболеваний в мире, одним из десяти наиболее часто устанавливаемых диагнозов при амбулаторном обращении к терапевту или ЛОР-специалисту. По данным литературы, ежегодно в США данный диагноз устанавливается примерно у 31 млн пациентов [1]. В странах Европы распространенность ОРС в среднем около 10% [1, 2]. В России за год данное заболевание переносят свыше 10 млн человек [3].

Выбор этиотропной терапии, а также вида, способа применения и дозы лекарственного средства при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух до настоящего времени остается очень важной проблемой. Придерживаясь последних рекомендаций по разумному ограничению назначения системных антибактериальных препаратов при острых неосложненных инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей, следует использовать антибактериальные препараты для местного применения. Исследования, выполненные И.Е. Ельковым и А.А. Хабаровым (1991), показали, что при воспалении поступление лекарственного вещества из кровяного русла в слизистую оболочку носа и околоносовых пазух резко снижается. Причиной является высокое внутритканевое давление, при котором происходит сдавление капилляров, снижение кровотока и фильтрации. Поэтому оптимальное лечебное воздействие препарата достигается при его введении непосредственно в очаг воспаления [4].

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России «Острый синусит» антимикробные препараты местного действия могут назначаться как в комплексе с системной антибиотикотерапией, так и в виде альтернативного метода лечения острых синуситов [3, 5]. Основными требованиями к применению топических антибактериальных препаратов следует считать: широкий спектр антимикробного действия, низкую токсичность, отсутствие угнетения мукоцилиарного клиренса, оптимальную форму доставки (дозированный спрей), хорошие аппликативные свойства для распределения на слизистой оболочке полости носа [6]. Своевременное начало комплексной терапии острого синусита является статистически значимым предиктором, снижающим риск развития тяжелых и осложненных форм заболеваний [7].

Препарат Изофра (производства Лаборатории Бушара-Рекордати, Франция) отвечает всем вышеобозначенным требованиям, хорошо зарекомендовал себя в оториноларингологической практике для лечения острых ринитов, риносинуситов и ринофарингитов.

Спрей как особая лекарственная форма отличается от аэрозоля способом подачи препарата. Подача препарата осуществляется за счет давления воздуха, создаваемого механическим распылителем насосного типа или при сжатии сосуда, при этом давление во флаконе равно атмосферному. По сравнению с аэрозолями спреи являются более крупнодисперсной системой. Частицы имеют размер 10–50 мкм и невысокую скорость движения [8]. Такая форма доставки лекарственных препаратов имеет следующие преимущества [8–10]:

- быстрый терапевтический эффект;
- при диспергировании повышается химическая и фармакологическая активность лекарственного средства, вследствие чего можно получить терапевтический эффект, используя меньшую дозу препарата;

- небольшой размер частиц обуславливает высокую степень их проникновения в слизистые оболочки;
- герметично закрытый баллон предотвращает загрязнение лекарственного препарата, способ применения является удобным и быстрым.

При распылении спрея струя лекарственного вещества равномерно распределяется в полости носа пациента от преддверия носа до хоан. Таким образом, осуществляется доставка активного вещества точно на воспаленную слизистую полости носа, что и характеризует лечебный эффект применяемого лекарственного средства [5]. В то же время работ, посвященных изучению качества распыления препарата Изофра, в современной научной литературе нами не найдено.

Целью настоящего исследования является изучение характеристик распыления препарата Изофра, используемого для топической антибактериальной терапии острых воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проводили оценку качества распылительных свойств назального спрея Изофра для местного применения, содержащего действующее вещество фрамицетин. Фрамицетин — антибиотик аминогликозидного ряда, оказывающий бактерицидное действие на грамположительные (*Staphylococcus spp.*, штаммы *Streptococcus spp.*) и грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*). Препарат обладает низкой системной абсорбцией при местном применении, показан без ограничений по возрасту [6, 11].

Для анализа препарата использовали результаты экспериментальных наблюдений и данные, полученные от производителя (исходный объем вещества). Эксперимент по распылению производили методами контрастной высокоскоростной фотографии и контрастной высокоскоростной видеосъемки исследуемых образцов препарата в боковой проекции в закрытом, изолированном от воздушных потоков помещении при искусственном избирательном освещении [9].

Определяли следующие параметры исследуемого препарата: время распыления препарата от начала распыления до завершения выхода струи из пульверизатора (активная фаза); линейные размеры образующегося конуса распыляемого препарата, на основании которых затем определяли и другие характеристики, недоступные для прямого измерения (объем, площадь сечения конуса). Поведение частиц препарата после завершения нагнетания (пассивная фаза) не исследовали, т. к. расстояние, достигаемое основной массой частиц и занимаемый ими объем, значительно превышали требуемые показатели для применения у человека.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было определено, что при распылении препарат образует облако микрочастиц, расходящихся от пульверизатора туманом в виде конуса с равнобедренным треугольником в продольном сечении (рис. 1).

На основании результатов 5 измерений было установлено, что время распыления препарата в активной

фазе является крайне коротким (менее 1 с) и составляет от 33 до 38 мс, в среднем 35 мс. Формирование облака происходит сразу по выходе препарата из сопла. Основное облако спрея при распылении формируется за 18 мс (с 10 по 28 мс). Окончательно завершается формирование облака к 35-й мс. Вещество распределяется равномерно в виде конуса с вершиной у сопла и углом расхождения 16,4 градуса в начале и в конце распыления. Облако занимает пространство в виде конуса с шириной основания  $10,83 \pm 0,14$  см, высотой  $37,82 \pm 0,29$  см и образующей  $38,21 \pm 0,31$  см (рис. 2). В границы этих измерений укладывается преимущественно вся зона распыляемого вещества. При этом площадь поверхности измеряемого конуса составляет  $650 \text{ см}^2$ , а его объем —  $1161 \text{ см}^3$ .

Распыление препарата характеризуется малым размером частиц спрея на всем протяжении фазы распыления (рис. 3). На протяжении всего времени распыления формируется равномерное облако (туман) без участков повышенной плотности или разрежения, сохраняющееся таковым после распыления. Это обусловлено равномерным распределением частиц лекарственного вещества по всему объему создаваемого облака и одинаковыми характеристиками частиц (размер, малая масса), что не позволяет им концентрироваться в скоплениях.

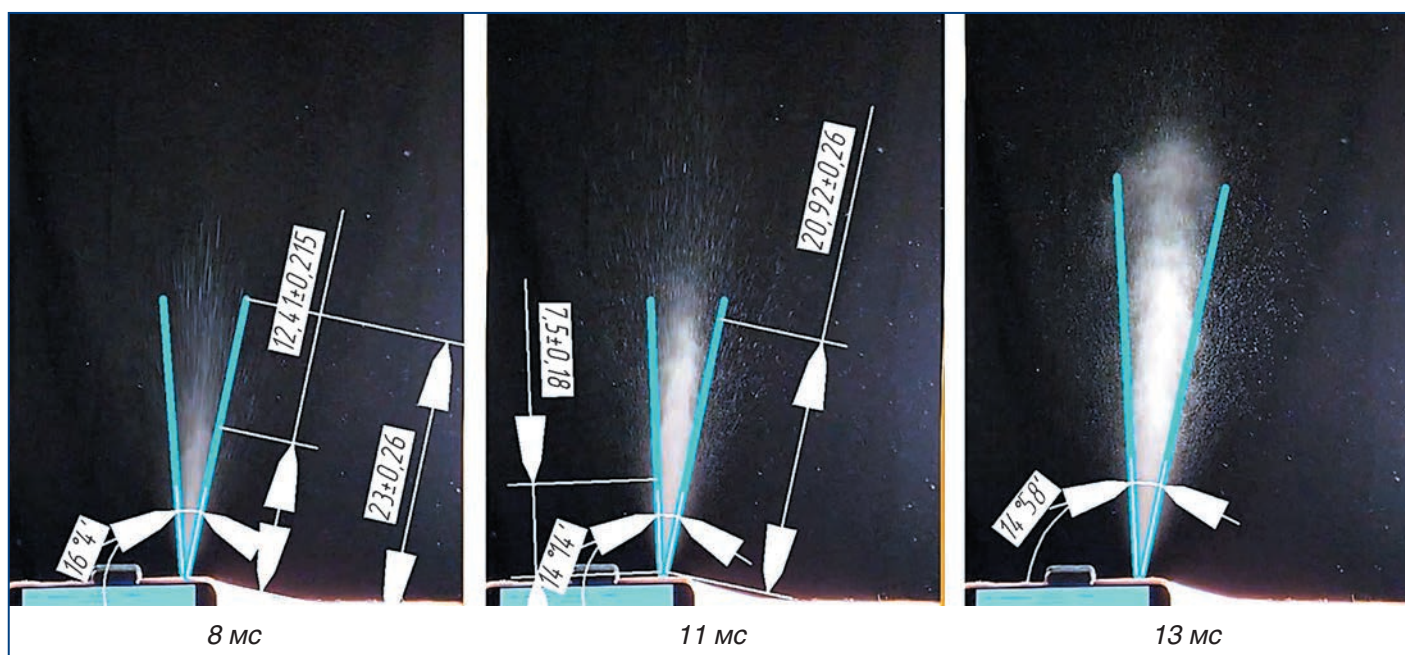
Таким образом, в течение всего времени распыления формируется равномерное облако тумана из мелкодисперсных частиц одинакового размера, не склонных к коагуляции (слипанию) с формированием зон повышенной плотности и подверженных быстрому испарению (до оседания на поверхность, с которой проводилось распыление), что говорит о сохранении дисперсности после распыления.

С точки зрения непосредственного применения в медицине наиболее интересной представляется зона формируемого облака на расстоянии 7 см от сопла, которая в практике распределяется непосредственно в полости носа пациента от преддверия носа до хоан. Формируемое облако занимает размеры в виде конуса площадью  $22,21 \text{ см}^2$



**Рис. 1.** Формирование конуса при распылении спрея Изофра. Образование облака в виде конуса происходит сразу по выходе препарата из сопла

и объемом  $7,33 \text{ см}^3$ . Формирование спрея в этой зоне не отличается от описанных ранее характеристик всего облака и обладает схожими характеристиками дисперсности, отсутствием значимой коагуляции (табл. 1).



**Рис. 2.** Распределение препарата после его распыления в виде конусообразного облака

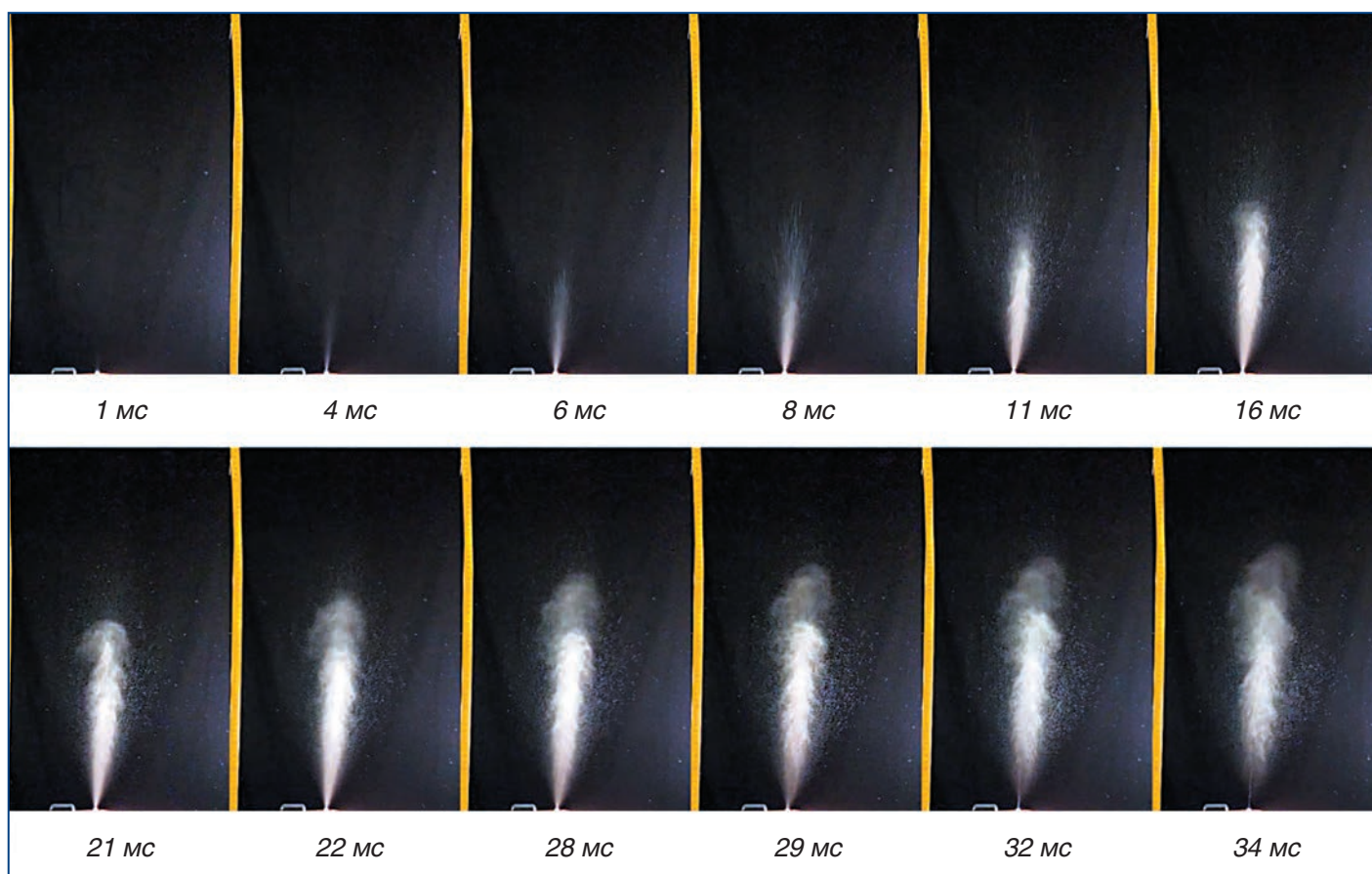


Рис. 3. Распределение препарата в течение всей активной фазы

## Выводы

Спрей Изофра с действующим веществом фрамицетин при распылении быстро формирует равномерное облако тумана в виде конуса (в среднем за 35 мс). При распылении препарата происходит образование мелкодисперсного облака сразу по выходе лекарственного вещества из сопла. Высокие показатели дисперсности облака, малые размеры фракции лекарственного вещества на протяжении всего времени распыления спрея способствуют повышению эффективности доставки и действия препарата, вследствие чего можно получить терапевтический эффект, используя меньшую дозу антимикробного компонента.

Получаемый спрей характеризуется низкой коагуляцией и быстрым испарением, что свидетельствует о малых размерах фракции и сохранении дисперсности спрея. Стабильность размеров получаемого облака и фиксируемые визуально оптические характеристики спрея свидетельствуют о высоких характеристиках механизма распыления.

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что физические характеристики спрея способствуют хорошей эффективности применения препарата Изофра:

- физические характеристики облака распыления обеспечивают равномерное распределение действующего вещества по слизистой полости носа;
- широкая площадь и большой объем облака мелкодисперсного распыления позволяют эффективно достигать всех отделов полости носа от преддверия до хоан.

Полученные результаты свидетельствуют, что назальный спрей Изофра обеспечивает высокое качество распыления и доставки лекарственного вещества не-

Таблица 1. Характеристики физических параметров распыления препарата Изофра

Признак	Характеристика
Время распыления	33–38 (в среднем 35) мс
Равномерность распределения частиц спрея	Равномерное на всем протяжении в виде очень мелких частиц, преимущественно испаряющихся до их оседания
Угол распыления	14,5–16,5° (16,4°)
Площадь поверхности распыления	22,21 см <sup>2</sup> . Образующая конуса 7,07 см, радиус вращения 1,0 см, угол 16,4°
Объемная зона распыления	7,33 см <sup>3</sup> . Высота конуса 7 см, радиус вращения 1,0 см, угол 16,4°
Время начала формирования конуса	5 мс
Время формирования «максимально наполненного» конуса	С 10-й по 28-ю мс
Время формирования максимального конуса	На 35-й мс
Равномерность распыления (анализ продольного изображения)	Равномерно на протяжении всего распыления
Площадь максимального заполнения	650,01 см <sup>2</sup> . Расстояние от сопла до конца облака по образующей 38,21±0,31 см, угол 16,4°, радиус вращения 5,415 см
Объем максимального заполнения	1161,30 см <sup>3</sup> . Расстояние от сопла до конца облака по образующей 38,21±0,31 см, угол 16,4°, радиус вращения 5,415 см

посредственно в очаг воспаления при лечении пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями полости носа и носоглотки. Это позволяет рекомендовать спрей назальный Изофра для широкого клинического применения во взрослой и детской оториноларингологической практике для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости носа.

### Литература

1. Bachert C., Alobod I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. DOI: 10.4193/Rhino50E2.
2. Hastan D., Fokkens W.J., Bachert C. et al. Chronic rhinosinusitis in Europe — an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*. 2011;66(9):1216–1223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
3. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. *Медицинский совет*. 2014;15:13–17. [Ryazansev SV. The principles of etiopathogenetic treatment of acute sinusitis. *Medicinskij sovet*. 2014;15: 3–17 (in Russ.).]
4. Ельков И.В., Хабаров А.А. Изучение проникновения морфоциклина в кровь и слизистую оболочку верхнечелюстной пазухи. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1991;3:9–11. [El'kov I.V., Khabarov A.A. Izuchenie proniknoveniya morfociklina v krov' i slizistuyu obolochku verkhnechelyustnoj pazukhi. *Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej*. 1991;3:9–11 (in Russ.).]
5. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Еремин С.А. и др. К вопросу о топической антибактериальной терапии острых риносинуситов. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):50–56. [Krivopalov A.A., Ryazansev S.V., Eremin S.A. et al. The question about the topical antibiotic therapy of acute rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(2):50–56 (in Russ.).] DOI: 10.17116/otorino20198402150.

6. Солдатский Ю.Л., Денисова О.А., Иваненко А.М. Сравнительная эффективность фрамицетина в комплексной терапии аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2014;5:69–71. [Soldatsky Yu.L., Denisova O.A., Ivanenko A.M. The comparative effectiveness of framycetin included in combined therapy of adenoiditis in the children. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;5:69–71 (in Russ.).]
7. Сергеев Ф.Ю., Кривопапов А.А. Об оказании специализированной оториноларингологической помощи пациентам с внутричерепными осложнениями в условиях северных территорий. *Российская оториноларингология*. 2013;6(67):169–173. [Sergeev F.Y., Krivopalov A.A. Provision of specialized ent care to patients with intracranial complications in the northern territories. *Rossijskaya otorinolaringologiya*. 2013;6(67):169–173 (in Russ.).]
8. Общая фармакопейная статья «Аэрозоли и спреи». (Электронный ресурс). URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0002-15-aeroloji-i-sprei/> (дата обращения: 24.08.2019). [Obshchaya farmakopejnaya stat'ya "Aeroloji i sprej". URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0002-15-aeroloji-i-sprei/> (access date: 24.08.2019) (in Russ.).]
9. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А. Сравнение качества распыления препаратов бензидамина для лечения воспалительных заболеваний горла. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания*. 2018;1:59–62. [Ryazansev S.V., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A. Spraying quality comparison of benzydamine substitutes for the treatment of inflammatory diseases of the throat. *Consilium Medicum. Respiratory diseases*. 2018;1:59–62 (in Russ.).] DOI: 10.26442/2619-0079.
10. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Удянская И.Л. и др. Изучение распылительных свойств спреев для лечения воспалительных заболеваний горла. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(4):7–11. [Yankova V.G., Gribanova S.V., Udyanskaya I.L. et al. A study of dispersion characteristics of sprays for treatment of inflammatory diseases of the throat. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(4):7–11 (in Russ.).] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-7-11.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Изофра. Регистрационный номер: П № 015454/01. [Package leaflet: information for the user. Isofra. Registration number: P N 015454/01 (in Russ.).]

## ИЗОФРА – оригинальный антибактериальный назальный спрей с подтвержденной эффективностью и безопасностью<sup>1</sup>

## РИНИТ, РИНОСИНУСИТ, РИНОФАРИНГИТ

0+



 Предотвращает развитие осложнений у **99%** пациентов<sup>2</sup>

 Более **55 млн** пациентов в течение **20 лет** наблюдения<sup>3</sup>



РЕКЛАМА

<sup>1</sup> Карпова Е.П., Харина Д.В. Возможности рациональной фармакотерапии аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2016;5

<sup>2</sup> Кокорина В.Э. Анализ результатов возможности местной терапии острых риносинуситов как осложнений гриппа H1N1 у часто болеющих детей. Материалы VII Петербургского форума оториноларингологов России. 2018

<sup>3</sup> Периодические отчеты ПОБЛ, подаваемые в РЗН компанией Рекордати

Информация для работников здравоохранения  
 Подробная информация – см. инструкции по применению лекарственных препаратов

ООО «Русфик», группа компаний Рекордати:  
 Россия, 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12  
 Телефон: +7 (495) 225 80 01; Факс: +7 (495) 258 20 07.  
 E-mail: info@rustfic.com



LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI  
 Laboratoires Бушара-Рекордати, Франция

# Иммуностропные препараты и адаптогены

Профессор Т.П. Маркова

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Иммуностропные препараты — это лекарственные средства, которые оказывают влияние на иммунную систему (например, стимулируют синтез иммуноглобулинов, цитокинов и т. д.). Иммуностропные препараты включают препараты бактериального, растительного происхождения, продукты пчеловодства, гормоны, цитокины и медиаторы и т. д. Адаптогены — лекарственные средства, повышающие сопротивляемость организма к различным химическим, физическим, биологическим воздействиям. Адаптогены, к которым относятся женьшень, элеутерококк, лимонник и другие растительные препараты, стимулируют антиоксидантную защиту, снижают метаболический ацидоз и накопление продуктов окисления, улучшают гемодинамику тканей и органов. Механизмы действия большинства адаптогенов, в т. ч. их влияние на показатели иммунной системы, изучены недостаточно. Представляют интерес препараты, относящиеся к адаптогенам и обладающие свойствами иммуномодуляторов, например Трекрезан®, который, в отличие от растительных адаптогенов, хорошо изучен. Данный препарат обладает антиоксидантным, репаративным, противовоспалительным, антитоксическим, энергостабилизирующим (антиастеническим) эффектами. Трекрезан® является малотоксичным веществом. Его эффективность показана в ряде доклинических (на различных животных моделях) и клинических исследований. Дальнейшие исследования по применению препарата Трекрезан® с позиций доказательной медицины позволят уточнить механизмы действия препарата при различных иммунозависимых заболеваниях.

**Ключевые слова:** иммунитет, цитокины, иммуномодуляторы, бактериальные лизаты, адаптогены, антиоксиданты, Трекрезан.

**Для цитирования:** Маркова Т.П. Иммуностропные препараты и адаптогены. РМЖ. 2019;8(1):60–64.

## ABSTRACT

### Immunotropic drugs and adaptogens

T.P. Markova

Federal Research Clinical Center of the Russian Medical Biological Agency, Moscow

Immunotropic drugs are medications which affect immune system (e.g., stimulate synthesis of immunoglobulins, cytokines etc.). This class includes bacteria- and plant-derived medicines, bee products, hormones, cytokines, mediators etc. Adaptogens are drugs which improve the resistance to various chemical, physical, and biological effects. Adaptogens (which include ginseng, Siberian ginseng, magnolia vine and other plant-derived medicines) stimulate antioxidant protection, reduce metabolic acidosis, prevent accumulation of oxidation products, improve tissue and organ hemodynamics. Mechanisms of action of most adaptogens including their effects on immune parameters still remain elusive. Adaptogens with immunomodulating properties are of special interest. Among these agents, Trekrezan® is a well-studied drug which provides antioxidant, reparative, anti-inflammatory, antitoxic, and energy-stabilizing (anti-asthenic) effects. Trekrezan® is a low-toxicity drug. Its efficacy was demonstrated in various preclinical and clinical trials. Further studies on Trekrezan® from the viewpoint of evidence-based medicine will elucidate its mechanisms of action in various immune disorders.

**Keywords:** immunity, cytokines, immunomodulators, bacterial lysates, adaptogens, antioxidants, Trekrezan.

**For citation:** Markova T.P. Immunotropic drugs and adaptogens. RMJ. 2019;8(1):60–64.

## ИММУНОСТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммуностропные препараты относят к лекарственным средствам с доказанным воздействием на различные звенья иммунной системы или выработку цитокинов, антител. Первым официальным препаратом с доказанным *in vitro* и *in vivo* эффектом у животных и человека был левамизол, его изучение началось в 1960-х гг. За 60 последующих лет появились новые препараты, в фармакологических справочниках была выделена фармакотерапевтическая группа иммуностропных препаратов.

В 1995 г. в реестр медицинских специальностей была введена специальность «аллергология и иммунология» (приказ Минздравмедпрома РФ от 16.02.1995 г. с утверждением прав и обязанностей врача аллерголога-иммунолога). В приказе Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1183Н «Об утверждении номенклатуры должностей медицин-

ских работников» был уточнен порядок подготовки кадров по этой специальности. В права и обязанности врача аллерголога-иммунолога входит диагностика, лечение и реабилитация больных с аллергическими и/или иммунодефицитными заболеваниями. Аллерголог-иммунолог направляет и оценивает результаты иммунологического обследования пациента (включая иммунограмму) и может назначать иммуностропные препараты в комплексном лечении.

Многочисленные исследования подтверждают эффекты иммуностропных препаратов, которые могут назначаться в острый период заболевания вместе с этиотропной терапией либо после ее окончания. Предпочтительно курсовое назначение препаратов, длительность курса определяется на основании утвержденной инструкции и результатов иммунологического обследования пациента. С целью профилактики иммуностропные препараты можно назначать

как монотерапию. Многие иммуностропные препараты прошли клинические исследования с позиций доказательной медицины (двойной слепой контроль с назначением плацебо пациентам контрольной группы): механические и химические бактериальные лизаты, интерфероны (ИФН), синтетические бактериальные лизаты, инозин пранобекс, лечебные моноклональные антитела и др.

Единой общепринятой классификации иммуностропных препаратов пока нет. Свои классификации предложили авторы: Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. (1996); Ширинский В.С. (1997); Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. (2000); Нестерова И.В., Старченко А.А., Иванова С.А., Симбирцев А.С. (2002); Маркова Т.П. (2003) [1–4].

В таблице 1 представлена классификация иммуностропных препаратов с учетом их происхождения [1] и приведены наиболее известные средства. Ряд препаратов в настоящее время имеет историческое значение. В практике чаще используют бактериальные лизаты, препараты растительного происхождения, интерфероны и индукторы выработки интерферонов.

Среди иммуностропных препаратов растительного происхождения изучены лекарства, полученные из эхинацеи (*Echinacea angustifolia* и *Echinacea purpurea*), родиной которой является Северная Америка. Индейцы использовали эхинацею в лечении инфекционных заболеваний, для заживления ран, ускорения выздоровления больных. Растительные препараты более безопасны, но не надо забывать о возможности развития лекарственной непереносимости. Растительные препараты менее эффективны и требуют более длительного приема. Сочетание экстракта эхинацеи и витамина С повышает эффективность [5]. Изучены также иммуностропные свойства прополиса и, в меньшей степени, меда. Прополис усиливает фагоцитоз, стимулирует созревание лимфоцитов в тимусе. Есть данные, что мед также стимулирует фагоцитоз [6, 7].

С 1970-х гг. в клинической практике стали использовать бактериальные лизаты. Препараты были получены из бактерий, наиболее часто высеваемых из дыхательных путей при респираторных инфекциях. Некоторые представители данной группы (например, бактериальный липополисахарид) в настоящее время уже не применяются. Предполагалось создание специфических вакцин, но изучение свойств и механизма действия бактериальных лизатов подтверждало их иммуностропный эффект и указывало на отсутствие формирования стойкого протективного иммунитета против возбудителей, из которых были изготовлены лизаты. Более правильно называть эти лекарственные средства бактериальными иммуномодуляторами, их можно подразделить на препараты системного и местного действия. Большинство бактериальных лизатов получены химическим путем. Исключение составляет механический лизат, полученный методом механического воздействия на бактерии, что приводит к сохранению и повышению иммуногенности.

Клинический эффект бактериальных лизатов направлен прежде всего на снижение числа и тяжести респираторных инфекций. Механизм действия связан, с одной стороны, с выработкой специфического IgA и фиксацией на слизистых, а с другой стороны — с активацией иммунной системы (Т-, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки). Гибель инфицированных клеток и патогенов усиливается после активации макрофагально-фагоцитарного звена, цитотоксических Т-, ЕК-клеток [8, 9].

Таблица 1. Классификация иммуностропных препаратов [1]

<p><b>I. Препараты бактериального происхождения</b></p> <p>1. Лизаты микроорганизмов: стандартизированный лиофилизат лизата бактерий (ОМ-85), рибосомальные фракции, антигены условно-патогенных микроорганизмов (<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Proteus vulgaris</i> + <i>Escherichia coli</i> F-147), экстракт из культуры термофильного штамма <i>Staphylococcus aureus</i>, механический лизат <i>Haemophilus influenzae B</i> + <i>Klebsiella ozaenae</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Neisseria catarrhalis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i> + <i>Streptococcus viridans</i></p> <p>2. Синтетические препараты: глюкозаминилмурамилдипептид</p>
<p><b>II. Препараты растительного происхождения:</b></p> <p>сок травы эхинацеи пурпурной, сок травы эхинацеи пурпурной в комбинации с аскорбиновой кислотой</p>
<p><b>III. Продукты пчеловодства:</b></p> <p>прополис</p>
<p><b>IV. Гормоны, цитокины и медиаторы</b></p> <p><b>1. Препараты тимуса</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Экстракты тимуса природного происхождения</li> <li>• Синтетические препараты: аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин</li> </ul> <p><b>2. Препараты костного мозга</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Природного происхождения (из клеток костного мозга млекопитающих)</li> <li>• Синтетические препараты: линейный гексапептид структурной формулы лейцин-валин-цистеин-тирозин-пролин-глутамин и глицин (в соотношении 1:1 или 1:2)</li> </ul> <p><b>3. Интерфероны (ИФН)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Природного происхождения: ИФН лейкоцитарный</li> <li>• Рекомбинантные препараты: ИФН <math>\alpha 2b</math>, ИФН<math>\gamma</math> человеческий рекомбинантный</li> </ul> <p><b>4. Индукторы выработки интерферона</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Природного происхождения: госсипол и его производные, двуспиральные ДНК</li> <li>• Синтетические препараты: меглюмина акридонат, тилорон, полиадениловая кислота + полиуридилловая кислота</li> </ul> <p><b>5. Интерлейкины: интерлейкин-1<math>\beta</math>, интерлейкин-2</b></p> <p><b>6. Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы: ленограстим, филграстим</b></p> <p><b>7. Фактор некроза опухоли</b></p>
<p><b>V. Производные полиэтиленпиперазина: азоксимера бромид</b></p>
<p><b>VI. Препараты, содержащие нуклеиновые кислоты или их производные</b></p> <p>1. Природного происхождения: нуклеинат натрия, дезоксирибонуклеинат натрия</p> <p>2. Синтетические препараты: диоксометилтетрагидропиримидин, 4-метил-5-оксиметилурацил</p>
<p><b>VII. Сульфопиримидиновые производные:</b></p> <p>диуцифон</p>
<p><b>VIII. Производные имидазола:</b></p> <p>левамизол</p>
<p><b>IX. Инозин пранобекс</b></p>
<p><b>X. Производные аминокеталгидрида:</b></p> <p>аминодигидрофталазиндион натрия</p>
<p><b>XI. Иммуноглобулины:</b></p> <p>иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека донорский, иммуноглобулин человека для в/в введения, иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный, иммуноглобулин противоязвенно-аллергический</p>
<p><b>XII. Моноклональные антитела:</b></p> <p>омализумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, меполизумаб</p>
<p><b>XIII. Иммунодепрессанты:</b></p> <p>циклоспорин, антилимфоцитарный глобулин, <math>\gamma</math>-D-глутамил-D-триптофан</p>



При респираторной инфекции бактериальные антигены взаимодействуют с TLR-рецепторами на поверхности дендритных клеток, что приводит к их созреванию, активации и миграции в лимфатические узлы. Дендритные клетки регулируют дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th1, Th2 или T-регуляторные клетки. Дендритные клетки стимулируют Th1-лимфоциты, синтезирующие ИФН $\gamma$  при повышении уровня ИЛ-12 у больных ОРЗ. При низком уровне ИЛ-12 дендритные клетки стимулируют дифференцировку Th2-лимфоцитов, синтез ИЛ-2, ИЛ-4 и пролиферацию В-лимфоцитов. Образующиеся плазматические клетки синтезируют специфические IgA и s-IgA, обеспечивающие целостность слизистых и опсонизацию патогенов [10, 11].

Бактериальные лизаты можно назначать в острый период ОРЗ в сочетании с этиотропной терапией, для профилактики ОРЗ их можно использовать как монотерапию [1, 12–14, 8]. Приведенные данные показывают широкий спектр иммунологических взаимодействий, в которых могут участвовать иммуностимулирующие препараты, включая межклеточные взаимодействия, синтез цитокинов, ИФН.

### АДАПТОГЕНЫ

В народной медицине можно найти рекомендации для больных по назначению женьшеня, элеутерококка, лимонника и других растительных препаратов, ускоряющих выздоровление после вирусных инфекций, уменьшающих астенизацию. Эти препараты относятся к адаптогенам, повышающим сопротивляемость организма к различным воздействиям (физическим, химическим, биологическим), но, к сожалению, механизмы их действия и влияние на иммунную систему изучены недостаточно.

Единственный хорошо изученный адаптоген — это синтетический препарат оксиэтиламмония метилфеноксиацетат (триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксиуксусной кислоты), выпускаемый отечественной компанией Solopharm под торговым названием **Трекрезан**<sup>®</sup>. Данный препарат относится к фармакотерапевтической группе адаптогенов и обладает воздействием на иммунную систему. Препарат был создан в Иркутском институте органической химии СО РАН, зарегистрирован в 1994 г. и защищен авторскими свидетельствами и зарубежными патентами. В экспериментах *in vitro* показано, что Трекрезан<sup>®</sup> повышает цитокиновую активность суммарной триптофанил-мРНК-синтетазы (ТРСазы) через стимуляцию синтеза специфической матричной РНК-синтетазы. Взаимодействуя с цитоплазматическими мембранами клеток, препарат стабилизирует их, изменяя ион-ионные и ион-дипольные взаимоотношения в липопротеиновых комплексах, что приводит к запуску каскада эндоплазматических процессов, усиливая синтез белков. Большое значение имеет усиление синтеза триптофана, ускорение синтеза иммуноглобулинов и других белков. Препарат малотоксичен, обладает также антиоксидантным, репаративным, противовоспалительным, антиоксидантным, энергостабилзирующим (антиастеническим) эффектами [15–18].

### РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ИММУНОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И АДАПТОГЕНАМИ

Необходимо отметить определенные отличия в воздействии иммуностимулирующих препаратов и адаптогенов на иммунную систему. На примере бактериальных лизатов мы

видим их влияние на дендритные клетки, Т-, В-клетки, синтез цитокинов, синтез и фиксацию на слизистых IgA [8, 12–14, 19, 20]. В доступной литературе нет данных о репаративных, антиоксидантных эффектах, воздействии баклизатов на воспаление, гемодинамику. Адаптогены обладают антиоксидантным, репаративным, противовоспалительным, антиоксидантным, энергостабилзирующим (антиастеническим) эффектами [15–18, 21].

### КРАТКИЙ ОБЗОР ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА ТРЕКРЕЗАН<sup>®</sup>

Воздействие препарата Трекрезан<sup>®</sup> на иммунную систему изучено в доклинических исследованиях на различных видах животных. При пероральном введении препарата Трекрезан<sup>®</sup> индошатам и цыплятам в дозе 10–50 мг/кг в течение 28 дней повышались уровень  $\gamma$ -глобулина, бактерицидная активность сыворотки крови и фагоцитарная активность лейкоцитов. Влияние на адаптогенные и стрессопротекторные механизмы исследовали на крысах после создания стрессовых ситуаций (лишение воды в течение суток). У крыс, получавших препарат, были менее выражены поврежденные структуры клеток печени, селезенки, быстрее восстанавливалась микроструктура надпочечников и капилляров [15]. У интактных мышей линии СВА и гибридов В6D2F1 соответственно высоко- и низкочувствительных к Т-зависимому антигену, при введении препарата Трекрезан<sup>®</sup> в индуктивную фазу развития иммунного ответа отмечали повышение синтеза IgM АТ и снижение выраженности реакций гиперчувствительности замедленного типа [22]. Внутривентрикулярное введение препарата Трекрезан<sup>®</sup> мышам в дозе 25 мг/кг уже через 6 ч приводило к повышению синтеза ИФН $\alpha$ , а затем ИФН $\gamma$  (табл. 2). Различия были достоверны по сравнению с данными показателями у животных контрольных групп, которые получали плацебо (физиологический раствор) или полинуклеотид И:Ц (положительный контроль). Через 6 ч у мышей наблюдали повышение уровня ИФН $\alpha$ , а через 24 ч уровень ИФН $\alpha$  снижался, но увеличивался уровень ИФН $\gamma$ , различия были достоверны по сравнению с данным показателем у мышей, получавших плацебо, и мышей, получавших полинуклеотид

**Таблица 2.** Влияние введения препарата Трекрезан<sup>®</sup> мышам в дозе 25 мг/кг внутривентрикулярно на синтез интерферонов (ИФН) [17]

Группы	Титры ИФН в сыворотке крови мышей (МЕ/мл)			
	Через 6 ч		Через 24 ч	
	ИФН $\alpha$	ИФН $\gamma$	ИФН $\alpha$	ИФН $\gamma$
Получавшие Трекрезан <sup>®</sup>	54,2 $\pm$ 14,1*#	14,4 $\pm$ 10,1	8,2 $\pm$ 3,8*#	43,2 $\pm$ 8,2*#
Получавшие плацебо	2,0 $\pm$ 1,4	2,4 $\pm$ 2,4	1,2 $\pm$ 1,2	0,6 $\pm$ 0,6
Получавшие полинуклеотид И:Ц (положительный контроль)	160,6 $\pm$ 10,2*	0,4 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 1,0

**Примечание.** \* $p < 0,05$  в сравнении с показателями в группе плацебо; # $p < 0,05$  в сравнении с показателями положительного контроля.

**Для лечения, профилактики  
и восстановления**  
при простуде и гриппе

**Для повышения и поддержки  
работоспособности**  
при астенических состояний  
(стресс, усталость, перенапряжение)

**Для адаптации организма**  
в новых климатических условиях



# ТРЕКРЕЗАН



СТИМУЛИРУЕТ  
СОБСТВЕННЫЙ  
ИММУНИТЕТ



МАКСИМАЛЬНАЯ  
СТИМУЛЯЦИЯ  
ИНТЕРФЕРОНОВ  
ДОСТИГАЕТСЯ  
ЧЕРЕЗ 8 ЧАСОВ



ПОВЫШАЕТ  
РАБОТОСПОСОБНОСТЬ  
И УЛУЧШАЕТ  
САМОЧУВСТВИЕ



ПРИЕМ  
1 РАЗ В СУТКИ



1 УПАКОВКИ № 10  
ХВАТАЕТ НА ПОЛНЫЙ  
КУРС



**ИММУНОАДАПТОГЕН  
КОМПЛЕКСНОГО  
ДЕЙСТВИЯ**

ООО «ГРОТЕКС»  
195279, Россия, Санкт-Петербург,  
Индустриальный пр. д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87  
Факс: +7 812 385 47 87  
[www.solopharm.com](http://www.solopharm.com)

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

И:Ц (положительный контроль). У мышей, получавших полинуклеотид И:Ц, наблюдали только повышение синтеза ИФН $\alpha$  [17]. При моделировании на крысах бронхолегочного воспаления показано, что препарат Трекрезан<sup>®</sup> в дозе 25 мг/кг уменьшал воспаление, что сопровождалось снижением уровня лактата, АДФ, АМФ и повышением уровня пирувата и АТФ в лимфоцитах крови и легочной ткани [23].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТРЕКРЕЗАН<sup>®</sup>

При назначении препарата Трекрезан<sup>®</sup> в дозе 0,2 г 3 р./сут 15 ликвидаторам аварии на Чернобыльской АЭС отмечали повышение числа Т-клеток (CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-), иммунорегуляторного индекса (отношение лимфоцитов CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) и В-клеток (CD19<sup>+</sup>-), уровня сывороточного IgG. Например, повышение количества CD3<sup>+</sup>-клеток было наиболее выражено у пациентов (33%) с изначальным снижением показателя. Количество CD4<sup>+</sup>-клеток до приема исследуемого препарата было снижено у 44% пациентов и повышалось после окончания лечения [15, 24].

Больные с вирусной инфекцией (10 человек с генитальным и 28 человек с простым герпесом) получали Трекрезан<sup>®</sup> по 0,8 г/сут в течение 20 дней и стандартную комплексную противовирусную терапию. На фоне применения исследуемого препарата отмечали повышение содержания в крови Т- и В-лимфоцитов, уменьшение клинических проявлений заболеваний. У пациентов, получавших Трекрезан<sup>®</sup>, улучшение (полное заживление везикул и эрозий) наблюдали на 5–6 дней раньше, чем у пациентов контрольной группы, которым проводилась стандартная противовирусная комплексная терапия [21, 24].

При назначении препарата Трекрезан<sup>®</sup> больным в острый период гепатита В на 15–16-й день в дозе 0,1 г 3 р./сут в течение 21 дня отмечена нормализация биохимических показателей в период ранней реконвалесценции по сравнению с данными показателями у пациентов контрольной группы. Отмечено повышение числа Т-киллеров, уровня ИФН $\alpha$  в сыворотке крови у 78,9% больных, снижался уровень ИЛ-1 $\beta$ , циркулирующих иммунных комплексов, антител к ДНК, вирусной нагрузки. Через 12 мес. у 89,5% больных, получавших исследуемый препарат, ДНК вируса гепатита не определялась, у 5,3% (2 человека) больных ДНК вируса определялась, был диагностирован хронический гепатит В. В контрольной группе хронический гепатит В диагностирован у 12,4% больных (проба на ДНК вируса была положительной) [22].

У больных туберкулезом при назначении препарата Трекрезан<sup>®</sup> в комплексном лечении по 0,2 г 3 р./сут в течение 25–90 дней в зависимости от формы заболевания наблюдали улучшение самочувствия, ускорение рубцевания в области каверны, рассасывание инфильтратов легочной ткани. Контрольная группа из 30 человек была сходной по клиническим проявлениям туберкулеза. В ходе исследования у 33 больных с посттуберкулезным пиелонефритом, которые получали препарат Трекрезан<sup>®</sup> в течение 25 дней, отмечено улучшение самочувствия, лабораторных показателей по сравнению с данными показателями у пациентов контрольной группы. При назначении 30 женщинам с туберкулезным аднекситом препарата Трекрезан<sup>®</sup> в течение 45 дней отмечено улучшение самочувствия, уменьшение размеров инфильтратов, повышение уровня сывороточных IgG, IgM, IgA, количества Т-клеток ( $66,4 \pm 1,5\%$ ), уровня лизоцима ( $9,01 \pm 0,22$  мкг/мл) у 22 больных. Поло-

жительная динамика показателей и клинических проявлений в контрольной группе отмечена только у 6 человек [22].

Влияние препарата Трекрезан<sup>®</sup> на перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали по уровню продуктов окисления: диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА). Отмечено снижение уровня ДК и МДА в крови у мужчин с хроническим трихомониазом, получавших препарат Трекрезан<sup>®</sup>, также у них повышались показатели антиоксидантной защиты [16].

Антиастеническое действие препарата Трекрезан<sup>®</sup> может быть использовано у больных с постинфекционной астенией при развитии тканевой гипоксии и метаболического ацидоза. Недостаток кислорода приводит к нарушению энергетического обмена клеток и накоплению продуктов ацидоза (молочной кислоты), что снова снижает способность к усвоению кислорода, усугубляет ацидоз и способствует формированию метаболического порочного круга, лежащего в основе астенического синдрома [21].

У больных с ишемической болезнью сердца и развитием хронической сердечной недостаточности назначение препарата Трекрезан<sup>®</sup> в комплексе с нитратами улучшало показатели гемодинамики, состояния капилляров, снижало показатели ПОЛ. Известно, что гидроперекиси липидов ухудшают состояние мембран клеток, что приводит к нарушению регуляции мышечных сокращений [24].

Метеoadаптогенные свойства препарата Трекрезан<sup>®</sup> были изучены у 75 здоровых добровольцев при холодовом воздействии. Метеoadаптация является актуальной проблемой в современных условиях повышения миграции населения в мире (туризм, отдых, работа), изменения климата на планете. Холодовое воздействие снижает физическую и умственную работоспособность, активность ферментных систем, креатинфосфокиназы, супероксиддисмутазы. Исследование механизмов холодового воздействия проводили в климатической термобарокамере. Прием препарата Трекрезан<sup>®</sup> до холодового воздействия улучшал показатели работоспособности, гемодинамики, препятствовал повышению содержания продуктов ПОЛ (ДК и МДА) в крови. Различия с аналогичными показателями у добровольцев контрольной группы, не получавших препарат Трекрезан<sup>®</sup>, были достоверны [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие иммунотропных препаратов и адаптогенов ставит задачу изучения механизмов действия и определения показаний к их назначению. Препарат Трекрезан<sup>®</sup> относится к адаптогенам и обладает иммуномодулирующим действием, что повышает его клиническую значимость. Препарат малотоксичен. Его действие изучено в ряде доклинических исследований на различных животных моделях, а также в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и пациентов с различной инфекционной патологией (вирусные гепатиты, туберкулез, герпес-вирусная инфекция, хронический трихомониаз). Показано антиастеническое действие препарата, которое может быть использовано в терапии больных с постинфекционной астенией. Необходимо проведение дальнейших исследований по применению препарата Трекрезан<sup>®</sup> с позиций доказательной медицины, которые позволят уточнить механизмы действия препарата при различных иммунозависимых заболеваниях.

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

# Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты в Государственном реестре лекарственных средств

Д.фарм.н. Г.Н. Ковальская, к.фарм.н. Е.Н. Михалевич

ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск

## РЕЗЮМЕ

Информация о лекарственных средствах (ЛС) и организация системы информационной обеспеченности сведениями о ЛС являются важными факторами, влияющими на компетентность и информированность медицинских кадров по вопросам рационального использования лекарственных препаратов (ЛП). Эта проблема включает несколько направлений, в т. ч. использование ЛС с доказанной эффективностью и безопасностью и возможность предупреждения нежелательных побочных реакций. По ряду причин специалисты системы здравоохранения в РФ зачастую не владеют объективной и оперативной профессиональной информацией о ЛС в связи с увеличением количества обращающихся на фармацевтическом рынке ЛП, преобладанием воспроизведенных препаратов отечественного и импортного производства и отсутствием доступных информационных баз данных об их взаимозаменяемости с референтными препаратами.

Ввиду значимости данных вопросов авторы провели изучение информированности медицинских работников Иркутской области по вопросам референтности и взаимозаменяемости ЛП, а также провели анализ возможностей работы в системе Государственного реестра ЛС. В результате был разработан и предложен алгоритм работы с данным информационным ресурсом (получение информации о референтности того или иного ЛП, поиск взаимозаменяемых ЛП).

**Ключевые слова:** рациональное использование лекарственных средств, референтный лекарственный препарат, взаимозаменяемость, Государственный реестр лекарственных средств.

**Для цитирования:** Ковальская Г.Н., Михалевич Е.Н. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты в Государственном реестре лекарственных средств. РМЖ. 2019;8(1):65–69.

## ABSTRACT

Reference and interchangeable medicinal products in the State Register of Medicines

G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — the branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Information on pharmaceutical products (PP) and organization of the information security system on PP data are important factors affecting the competence and awareness of medical personnel on the rational use of medicinal products (MP). This problem includes several areas, including the PP use with proven efficacy and safety, and the ability to prevent unwanted adverse events. For a number of reasons, health care specialists in the Russian Federation often do not possess objective and timely professional information on PP due to the increase in the number of tradeable MP in the pharmaceutical market (with the reproduced drugs predominance of domestic and foreign production and the lack of available information databases on their interchangeability with reference products). Due to these issues importance, the authors conducted a study on medical workers (Irkutsk region) awareness on the reference and interchangeability issues of MP, and also analyzed the possibilities of operating in the State Register of Medicines system. As a work result, an algorithm for operating with this information resource was developed and proposed (obtaining information about the particular MP reference, searching for interchangeable MP).

**Keywords:** rational use of medicinal products, reference medicinal product, interchangeability, State Register of Medicines.

**For citation:** Kovalskaya G.N., Mikhalevich E.N. Reference and interchangeable medicinal products in the State Register of Medicines. RMJ. 2019;8(1):65–69.

## ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с рекомендациями ВОЗ национальные регулирующие органы в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) в РФ в последние годы уделяют особое внимание созданию системы рационального использования ЛС. Регламентирующим документом Министерства здравоохранения РФ определена Стратегия лекарственного обеспечения населения до 2025 г., которая утверждена приказом Минздрава от 13 февраля 2013 г. № 66 (ред. от 7

апреля 2016 г.) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».

Одним из ключевых положений системы рационального использования служит независимая объективная профессиональная информация о ЛС, что является важным фактором, влияющим на компетентность и информированность медицинских кадров. Проблема рационального использования ЛС включает несколько направлений, в т. ч.

использование ЛС с доказанной эффективностью и безопасностью и возможность предупреждения нежелательных побочных реакций ЛС [2].

По ряду причин специалисты системы здравоохранения в РФ зачастую не владеют объективной и оперативной профессиональной информацией о ЛС в связи с увеличением количества обращающихся лекарственных препаратов (ЛП) на фармацевтическом рынке, преобладанием воспроизведенных препаратов отечественного и импортного производства и с отсутствием доступных информационных баз данных об их взаимозаменяемости с референтными препаратами [3].

В соответствии с федеральными законами от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в РФ отменен термин «оригинальное лекарственное средство» и введены новые понятия: «референтный лекарственный препарат», «взаимозаменяемые лекарственные препараты». Изменена формулировка понятия «воспроизведенный лекарственный препарат» и впервые введена статья 27.1 «Порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».

Согласно ряду исследований наиболее эффективным и безопасным ЛП среди всех торговых наименований, соответствующих одному международному непатентованному наименованию (МНН), является референтный ЛП. Однако применение воспроизведенного ЛП вместо референтного ЛП даже по экономическим соображениям может быть оправдано лишь в том случае, если специалист убежден, что это не снизит эффективность и безопасность фармако-терапии.

В соответствии с действующим приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» «назначение лекарственных препаратов осуществляется медицинским работником по международному непатентованному наименованию (МНН), а при его отсутствии — по группировочному или химическому наименованию. В случае отсутствия МНН и группировочного или химического наименования лекарственного препарата лекарственный препарат назначается медицинским работником по торговому наименованию» [4]. Если раньше в выборе конкретного ЛП определяющую роль могла играть лояльность лечащего врача к тому или иному ЛП, то сегодня этим фактором становятся личные предпочтения покупателя вкупе с рекомендациями специалиста аптеки, занимающегося отпуском ЛП.

Перспективы решения этих вопросов с целью повышения качества фармацевтической помощи обозначены в распоряжении Правительства РФ от 12.01.2018 г. № 9-р «Развитие конкуренции в здравоохранении», в котором был утвержден план мероприятий («дорожная карта»). Этим планом предусмотрено внесение целого ряда изменений в нормативно-правовое регулирование, касающееся взаимозаменяемости ЛП в частности. Среди прочего «дорожная карта» предусматривает обеспечение функционирования института взаимозаменяемости ЛП, включая формирование списка референтных ЛП, формирование реестра типовых инструкций по применению взаимозаменяемых ЛП.

В РФ среди официальных информационных источников о ЛС первую позицию занимает онлайн-ресурс «Государственный реестр лекарственных средств» (ГРЛС) как независимый, точный, структурированный, объективный и проверенный источник информации. ГРЛС — это издание Минздрава России, включающее перечень отечественных и зарубежных ЛС (ЛП и фармацевтических субстанций), разрешенных к медицинскому применению в нашей стране. Каждому зарегистрированному в РФ ЛП соответствует страница в системе ГРЛС.

ГРЛС содержит перечень ЛП, прошедших государственную регистрацию, при этом на все ЛП представлены регистрационные удостоверения из 12 разделов, позволяющие получить следующую информацию:

1. Номер регистрационного удостоверения, дата регистрации, дата переоформления, срок введения в гражданский оборот.
2. Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения с указанием страны.
3. Торговое наименование ЛП.
4. Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование.
5. Форма выпуска с указанием лекарственной формы, дозировки, срока годности, условий хранения.
6. Сведения о стадиях производства, включая стадии производства, адрес производителя, производителя, страну.
7. Инструкция по применению ЛП через активную клавишу «Показать инструкцию».
8. Нормативные документы с указанием номера нормативного документа, года, номера изменения.
9. Фармакотерапевтическая группа.
10. Анатомо-терапевтическая химическая классификация с указанием кода ЛП.
11. Фармацевтическая субстанция с указанием международного непатентованного, или группировочного, или химического наименования, производителя, адреса производителя.
12. Особые отметки включают: наличие ЛП в перечне жизненно необходимых и важнейших ЛС; наличие в ЛП наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ в соответствии с законодательством РФ, международными договорами РФ, в т.ч. Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 г. и Конвенцией о психотропных веществах 1971 г.; референтность и взаимозаменяемость ЛП.

Большим преимуществом использования ресурса ГРЛС для получения информации о ЛП является то, что на нем представлены сведения о регистрации и перерегистрации, о производителях на всех стадиях производства, сведения о фармацевтической субстанции и сканированный вариант инструкции по применению ЛП от разработчика. Кроме того, ресурс содержит ценную информацию о наличии данного ЛП в перечне жизненно необходимых и важнейших ЛС, о референтном ЛП, взаимозаменяемости ЛП, о дате перерегистрации ЛП, которая на сегодняшний день в систематизированном виде более нигде не представлена.

Ввиду большой значимости обозначенных вопросов авторами было проведено изучение информированности медицинских работников Иркутской области по вопросам референтности и взаимозаменяемости ЛП, а также проведен анализ вариантов поисковой работы в системе ГРЛС.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ИНФОРМИРОВАННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПО ВОПРОСАМ РЕФЕРЕНТНОСТИ И ВЗАИМОЗАМЕЯЕМОСТИ ЛП

**Цель исследования:** изучить уровень информированности врачей по вопросам поиска объективной и оперативной информации о ЛП.

**Материалы и методы:** для проведения исследования был выбран метод анкетирования, разработана анкета из 18 вопросов, включающая в себя несколько разделов. В исследовании приняли участие 110 врачей различных специальностей, работающих в Иркутской области.

**Результаты исследования:** сотрудники кафедры фармации ИГМАПО провели анонимное анкетирование врачей различных специальностей: терапевтов (26,7%), педиатров (25,0%), неврологов (27,0%), психиатров (9,3%), дерматовенерологов (1,3%), гинекологов (1,0%) и др.

Несмотря на то, что 95,2% респондентов регулярно используют в своей работе справочную информацию о ЛС, всего 14,5% врачей знакомы с онлайн-ресурсом ГРЛС.

На вопрос «Оцените свой уровень знаний по работе в системе ГРЛС» респонденты ответили следующим образом: высокий — 0%, достаточный — 1%, недостаточный — 20%, низкий — 66%, затрудняюсь ответить — 13%.

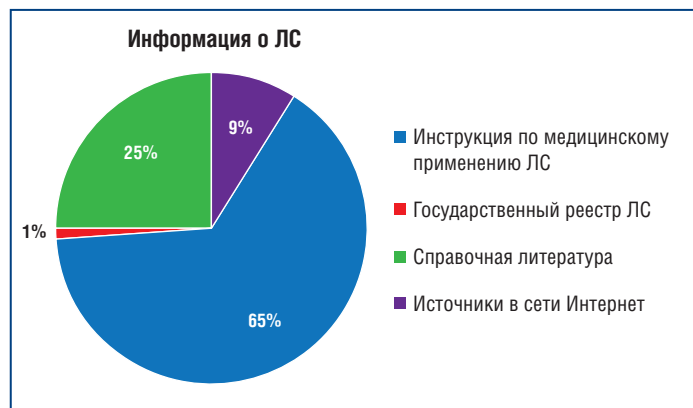
Исследование показало, что подавляющее большинство опрошенных имеют потребность в систематизации знаний по работе с системой ГРЛС.

В своей работе специалисты используют следующие источники информации о ЛС (рис. 1):

- инструкция по медицинскому применению ЛС — 65%;
- справочная литература — 25%;
- источники в сети Интернет — 9%;
- ГРЛС — 1%.

Первые три источника информации нельзя абсолютно отнести к официальным источникам информации. Первый источник отличается тем, что производитель может исключить из инструкции часть информации по своему усмотрению, объективная информация содержится только в инструкции, предназначенной для специалистов. Второй и третий ресурсы относятся к общим источникам информации и не отвечают современным требованиям объективности и независимости, поэтому не могут использоваться специалистами для рационального применения ЛС.

Таким образом, изучение мнения врачей убедительно доказывает необходимость совершенствования знаний о ресурсе ГРЛС и навыков работы в нем.



**Рис. 1.** Источники информации о ЛС, используемые врачами Иркутской области

## ПРЕПАРАТЫ TEVA НА РАЗНЫЕ СЛУЧАИ ЖИЗНИ!



### МНН-Тева

## УЖЕ В НОВЫХ УПАКОВКАХ

СОВРЕМЕННЫЙ ДИЗАЙН В СОЧЕТАНИИ С ПРОСТОЙ НАВИГАЦИЕЙ – ДЛЯ МАКСИМАЛЬНОГО УДОБСТВА ПАЦИЕНТОВ



## ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО. ВЫГОДНАЯ ЦЕНА\*

\*Средняя розничная цена Розувастатина-Тева 5 мг №30 ниже, чем цена оригинального препарата в аналогичной дозировке (в пересчете на одну таблетку). Источник: ООО «АЙКЪЮБИА Соловьев» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», средние розничные цены в рублях за период июль 2018 – июль 2019

За дополнительной информацией обращайтесь: общество с ограниченной ответственностью «Тева», Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644-22-34, по Москве звонок бесплатный, из других городов – платный, факс: +7 (495) 644-22-35. E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru

AML0-RU-00073-DOK-PHARM

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕ ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ

### АЛГОРИТМЫ РАБОТЫ С ГРЛС

Авторы разработали несколько алгоритмов работы с ГРЛС.

В случае, если врачу нужно получить информацию о референтности того или иного ЛП, он может осуществить поиск по следующему алгоритму:

1. Войти на сайт ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru>.
2. В разделе ГРЛС «Лекарственные препараты» в строку поиска ввести МНН ЛП. В виде таблицы отображаются все зарегистрированные ЛП, содержащие ЛС под данным МНН. Если известен производитель, а также торговое наименование данного ЛП, поиск можно сузить, введя известную информацию в соответствующие строки.
3. Выбрав в таблице строку с искомым ЛП, пользователь переходит на страницу регистрационного удостоверения. В разделе 12 «Особые отметки» отображается информация о референтности ЛП.

В качестве примера получим информацию о референтном ЛП для ЛС дутастерид, который является селективным ингибитором 5-альфа редуктазы. В строку поиска в разделе «Государственный реестр лекарственных средств» вводим МНН — «дутастерид», появляется таблица с результатом поиска, включающим три ЛП. Перейдя на страницу регистрационного удостоверения первого ЛП (Гардиум, производитель «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд», Израиль), в разделе «Особые отметки» находим информацию

о том, что данный ЛП не является референтным, по активной ссылке переходим на страницу регистрационного удостоверения референтного ЛП (рис. 2).

В случае, когда врачу необходимо подобрать соответствующий известному референтному взаимозаменяемый ЛП, он может осуществить поиск по предлагаемому алгоритму:

1. Войти на сайт ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru>.
2. В разделе ГРЛС «Лекарственные препараты» в строку поиска ввести торговое наименование известного референтного ЛП. В виде таблицы отображаются все формы выпуска данного референтного ЛП. Выбрав нужную строку, пользователь переходит на страницу регистрационного удостоверения. В разделе 12 «Особые отметки» отображается информация о взаимозаменяемых ЛП в виде ссылок на регистрационные удостоверения соответствующих ЛП.

В качестве примера осуществим поиск взаимозаменяемых ЛП для препарата Аводарт® (МНН дутастерид). В строку поиска в разделе «Государственный реестр лекарственных средств» вводим торговое наименование — «Аводарт». В таблице с результатом поиска выбираем ЛП в нужной нам лекарственной форме — «капсуль». Открыв регистрационное удостоверение данного ЛП, переходим в раздел 12, где отображается признак референтности и располагаются активные ссылки на соответствующие взаимозаменяемые ЛП с эквивалентной лекарственной формой и дозировкой (рис. 3).

11	Фармацевтическая субстанция	Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Торг. наим.	Производитель	Адрес	Срок годности	Условия хранения	Фармакоп. статья / Номер НД	Входит в перечень нарк. средств, псих. веществ и их прекурсоров
		Дутастерид		МСН Лабораториз Пвт. Лтд	Sy. No. 317&323, Rudraram (Village), Patancheru (Mandal), Medak District, Pincode-502 329, Telangana, India	5 лет			~
12	Особые отметки	Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года Взаимозаменяемый Соответствующий референтный лекарственный препарат							<input type="checkbox"/> Нет <input checked="" type="checkbox"/> Да ЛС-000052

Рис. 2. Пример поисковой работы в системе ГРЛС с использованием МНН ЛС

11	Фармацевтическая субстанция	Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Торг. наим.	Производитель	Адрес	Срок годности	Условия хранения	Фармакоп. статья / Номер НД	Входит в перечень нарк. средств, псих. веществ и их прекурсоров
		Дутастерид		СмитКляйн Бичем (Корк) Лимитед	Currabinny, Carrigaline, Cork, Ireland	~			~
		Дутастерид		Глаксо Вэлком Оперэйшенс	Cobden Street Montrose Angus DD10 8EA	~			~
12	Особые отметки	Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года Референтный Соответствующие взаимозаменяемые лекарственные препараты с эквивалентной лекарственной формой и дозировкой							<input type="checkbox"/> Нет <input checked="" type="checkbox"/> Да ЛП-004686 ЛП-005368

Рис. 3. Пример поисковой работы в системе ГРЛС с использованием торгового наименования ЛП

Перейдя по активным ссылкам, узнаем торговые наименования взаимозаменяемых ЛП — Гардиум, Дутастерид Бактер.

Сложнее осуществляется поиск референтного ЛП, если известно только МНН. Если ЛП не является взаимозаменяемым, информация о соответствующем референтном ЛП в разделе 12 не отображается. Поэтому пользователю необходимо поочередно открывать страницы с регистрационными удостоверениями до получения результата. В качестве примера осуществим поиск референтного ЛП для ЛС кандесартан, который применяется в терапии артериальной гипертензии. Вводим в строку поиска МНН «кандесартан», результат получаем в виде таблицы, включающей 15 зарегистрированных ЛП (в т. ч. комбинированных). Выбрав первый ЛП Кандесартан (производитель ЗАО «БФЗ»), переходим на страницу регистрационного удостоверения данного ЛП. В нижней части страницы отображается информация о взаимозаменяемости данного ЛП, а также активные ссылки на соответствующий референтный ЛП. Регистрационное удостоверение ЛСР-001353/08 соответствует ЛП Атаканд®.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что врачи на сегодняшний день недостаточно информированы и не владеют навыками поиска необходимой объективной и независимой информации о ЛП. В то же время такая информация крайне важна для назначения правильного лечения, получения хороших результатов те-

рапии. При этом необходимо учитывать такой фактор, как повышение приверженности пациентов лечению, который складывается из результативности терапии и оптимального соотношения цены и качества ЛП. Используя в повседневной практике данные ГРЛС, пользователь может получить достоверную, полную и оперативную информацию о ЛП, их референтности и взаимозаменяемости. Повышение уровня знаний о ресурсе ГРЛС и навыков работы в нем позволит улучшить качество подбора, проведения и коррекции лекарственной терапии и, как следствие, будет способствовать развитию в РФ системы рационального использования ЛС.

## Литература

1. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 (ред. от 07.04.2016) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». (Электронный ресурс). URL: <https://rulings.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-13.02.2013-N-66/> (дата обращения: 12.08.2019). [On approval of the drug supply strategy for the population Russian Federation for the period until 2025 and a plan for its implementation. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 13, 2013 N 66 (ed. on 07.04.2016) "On approval of the Strategy for the drug provision of the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and a plan for its implementation". (Electronic resource). URL: <https://rulings.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-13.02.2013-N-66/> (access date: 12.08.2019) (in Russ.)].
2. Ростова Н.Б., Кудряшова А.И. Информация о лекарственных средствах. Национальное регулирование и международные подходы. Российский медицинский журнал. 2015;21(5):52. [Rostova N.B., Kudryashova A.I. Information about medicines. National regulation and international approaches. Russian medical journal. 2015;21(5):52 (in Russ.)].

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



Приглашаем врачей неврологов, нейрохирургов, психиатров, терапевтов, кардиологов и других специалистов принять участие в работе

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

# ИНСУЛЬТ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Мероприятие проводится согласно конгрессно-выставочному плану Департамента здравоохранения города Москвы, под руководством Главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н., профессора Н. А. Шамалова, при поддержке организационно-методического отдела по неврологии ДЗМ.

Конференция является знаковым событием для неврологического сообщества Москвы и регионов. К участию приглашены Главные внештатные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы по направлениям: неврология, детская неврология, анестезиология-реаниматология.

### Организаторы конференции

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»
- ОМО по неврологии ДЗМ
- ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России
- АНО «Персонализированная медицина»
- Технический организатор: ООО «Интегрити»

### Основные разделы научной программы

[Диагностика и лечение инсультов](#)

[Инсульт у детей](#)

[Лечение коморбидных состояний при инсульте](#)

[Постинсультная деменция](#)

[Эпилептические приступы и инсульт](#)

[Эмоциональные нарушения после инсульта](#)

[Постинсультная спастичность](#)

[Реабилитация пациентов после инсульта](#)

[Другие последствия нарушений мозгового кровообращения](#)

### Место проведения

г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10,  
ФГБУ "Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта" Минздрава России

29 ОКТЯБРЯ  
2019 ГОДА  
МОСКВА

Организаторами подана заявка в [Координационный совет](#) по развитию непрерывного медицинского образования с целью получения участниками **баллов НМО**.

Регистрация: [www.med-marketing.ru](http://www.med-marketing.ru)

Участие в конференции – бесплатное.

Контакты: +7 (495) 641-82-39,

[info@med-marketing.ru](mailto:info@med-marketing.ru), [www.med-marketing.ru](http://www.med-marketing.ru)

Технический провайдер



**ИНТЕГРИТИ**  
ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОГО  
МАРКЕТИНГА И КОММУНИКАЦИЙ



# Методы повышения выявляемости и структура нежелательных реакций на лекарственные препараты на примере Астраханской области

О.В. Филиппова<sup>1</sup>, д.м.н. А.Р. Умерова<sup>2</sup>, О.А. Каштанова<sup>1</sup>, к.м.н. О.О. Кирилочев<sup>2</sup>, О.Р. Бузина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУ АО «УЭУАОСМП», Астрахань

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань

<sup>3</sup>ГБУЗ АО АМОКБ, Астрахань

## РЕЗЮМЕ

В современном динамически развивающемся мире проведение мониторинга безопасности лекарственных препаратов (ЛП) можно назвать стратегической целью национальной безопасности в сфере здравоохранения. Серьезные нежелательные реакции вследствие приема ЛП могут наносить ущерб здоровью населения вплоть до инвалидизации, что ведет к дополнительным расходам на госпитализацию либо ее продление, а также на реабилитацию и лечение пациентов, приводит к большим экономическим потерям. В этой работе рассмотрены различные аспекты данной проблемы на примере Астраханской области. Проводится анализ извещений о неблагоприятных побочных реакциях (НПР) на ЛП, поступивших за 2018 г. в региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Анализ свидетельствует об увеличении выявления случаев НПР ЛП на территории Астраханской области. Повышение частоты нежелательных реакций на ЛП обусловлено учащением случаев самолечения, а также доступностью сильнодействующих ЛП (НПВС, анальгетики, антибактериальные препараты и др.). Изучена структура выявленных НПР в 2018 г. в Астраханской области.

Эффективность выявления НПР ЛП можно повысить путем организации центра мониторинга лекарственных средств.

**Ключевые слова:** мониторинг безопасности лекарственных средств, неблагоприятные побочные реакции, лекарственные препараты.

**Для цитирования:** Филиппова О.В., Умерова А.Р., Каштанова О.А. и др. Методы повышения выявляемости и структура нежелательных реакций на лекарственные препараты на примере Астраханской области. РМЖ. 2019;8(1):70–72.

## ABSTRACT

Structure analysis of manifested adverse events in the drug use in the Astrakhan region

O.V. Filippova<sup>1</sup>, A.R. Umerova<sup>2</sup>, O.A. Kashtanova<sup>1</sup>, O.O. Kirilochev<sup>2</sup>, O.R. Buzina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department for Expertise, Accounting and Circulation of Medicinal Products, Astrakhan

<sup>2</sup>Astrakhan State Medical University

<sup>3</sup>Alexander Mariinsk Regional Clinical Hospital, Astrakhan

Nowadays, monitoring drug safety can be called a tactics goal of national security in the field of health care and the health of the whole nation. Serious adverse events due to medication may cause damage up to disability to the population health, which leads to additional costs for hospitalization or its extension, as well as rehabilitation and treatment of patients, leading to large economic losses. This article discusses various aspects of this problem on the example of the Astrakhan region. It also considers the analysis of the received notifications for 2018 on the basis of the Regional Center for Safety Monitoring of Medicinal Products. The analysis shows the activation of drug manifested cases of adverse events in the Astrakhan region. Self-medication plays a huge role in the frequency of increased adverse events to drugs, as well as the availability of potent drugs (NSAIDs, analgesics, antibacterial drugs, etc.). The revealed adverse events structure in 2018 in the Astrakhan region is shown. The manifestation effectiveness of drug adverse events can be improved by the organization of the medicinal products monitoring center.

**Keywords:** safety monitoring of medicinal products, adverse events, drugs.

**For citation:** Filippova O.V., Umerova A.R., Kashtanova O.A. et al. Structure analysis of manifested adverse events in the drug use in the Astrakhan region. RMJ. 2019;8(1):70–72.

## ВВЕДЕНИЕ

При проведении лекарственной терапии всегда есть риск развития неблагоприятных побочных реакций (НПР). Любой лекарственный препарат (ЛП) может стать причиной развития НПР, даже в тех случаях, если его назначают в соответствии со стандартами лечения.

Проблеме возникновения НПР как в России, так во всем мире уделяется огромное внимание. В первую очередь это связано с тем, что прием лекарственных средств (ЛС) может стать причиной развития серьезных побочных реакций, а также привести к инвалидизации, что ведет к дополнительным расходам на госпитализа-

цию либо ее продление, а также на реабилитацию и лечение пациентов.

Для решения данной проблемы в настоящее время в России активно работает система мониторинга безопасности ЛС в соответствии с основными регламентирующими документами: Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1] и приказом Минздрава РФ № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения» [2].

Данные статистики НПР на ЛП анализируются и в других странах мира, такой анализ является неотъемлемой частью производства лекарственных препаратов, что подтверждает актуальность данной проблемы.

На территории Российской Федерации во многих регионах функционируют центры мониторинга безопасности ЛС. Данная система позволяет систематически получать информацию о выявленных НПР и анализировать сложившуюся ситуацию в том или ином регионе страны.

В Астраханской области функции регионального центра мониторинга возложены на ГБУ АО «Управление по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения», где функционирует горячая линия по вопросам качества ЛС. Следует отметить, что одновременное выполнение других функций помогает анализировать поступающие сообщения об НПР:

- ♦ проведение лабораторных испытаний ЛС, реализуемых населению Астраханской области, с целью установления соответствия их качества требованиям государственных стандартов и содействие предотвращению поступления в обращение ЛП, не отвечающих требованиям безопасности и качества;

- ♦ информирование населения о наличии, ценах, побочных действиях и особенностях применения ЛС, находящихся в розничной продаже в аптечных организациях.

Одной из основных задач регионального центра является организация работы по эффективному выявлению НПР в регионе, что включает координацию работы с учреждениями здравоохранения и аптечными учреждениями, консультирование больных с целью рационализации проводимой фармакотерапии.

При регулярном, систематическом проведении мониторинга безопасности ЛС осуществляется сбор, обработка и анализ полученной информации о выявленных НПР и особенностях взаимодействия ЛС. Сведения об НПР ЛС поступают в виде извещений об НПР в центр мониторинга, далее в виде ежемесячного отчета направляются в Министерство здравоохранения Астраханской области, а также территориальный орган Росздравнадзора по Астраханской области.

Выявляются НПР при применении ЛП в региональном центре с помощью методов спонтанных сообщений и активного мониторинга.

Цель спонтанного мониторинга заключается в получении и анализе всей информации по стране, однако сбор необходимых данных необходимо проводить во всех регионах для получения более качественной информации. Если же активность извещения низкая и заполнение карт осуществляется некачественно, то сигнал об НПР поступает с задержкой, что приводит к недооценке масштабов проблемы.

Крайне важен тот факт, что анализ структуры спонтанных сообщений позволяет выявлять реакции, которые могут быть связаны с проблемами качества ЛС.

Задачами осуществления мониторинга безопасности ЛС являются: оценка риска и пользы ЛС, рациональное и безопасное применение ЛС, информирование о возможных рисках, обучение и информирование медиков и фармацевтов, а также пациентов.

**Цель исследования:** проанализировать структуру и частоту выявленных и зарегистрированных НПР на ЛП, а также проследить динамику выявления НПР на ЛП на примере Астраханской области за 2018 г.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии использовали метод «спонтанных сообщений», поступивших от субъектов обращения ЛС на территории Астраханской области. Были проанализированы карты-извещения за 2018 г., проведен анализ показателей причинно-следственной связи с использованием алгоритмов, утвержденных Всемирной организацией здравоохранения, и алгоритма Наранжо [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С момента начала функционирования регионального центра мониторинга безопасности ЛС отмечается увеличение числа выявленных НПР.

По результатам ретроспективного анализа по выявлению НПР в Астраханской области отмечается увеличение числа сообщений, что связано с проведением разъяснительной работы с врачами в регионе, а также улучшением информированности о необходимости регистрации случаев выявления НПР.

За 2018 г. поступило 577 сообщений об НПР на ЛП, в 2017 г. — 464 сообщения, в 2016 г. — 468 сообщений.

За 2018 г. выявлено 157 серьезных нежелательных реакций.

К серьезным НПР на ЛП относятся такие нежелательные реакции, которые:

- создают угрозу для жизни (42 НПР за 2018 г.);
- приводят к смерти (1 НПР);
- являются причиной госпитализации или приводят к ее удлинению (113 НПР);
- приводят к инвалидности, стойкой утрате трудоспособности, врожденным аномалиям или порокам развития (1 НПР).

Клинически значимых случаев выявлено 96, непредвиденных (не внесенных в инструкцию по применению) — 17, сообщений об отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта — 37. Структура сообщений об отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта по профилю препаратов представлена на рисунке 1.

Сроки предоставления информации установлены приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 г. № 1071 — не позднее 15 календарных дней со дня поступления соответствующей информации. Не позднее 3 рабочих дней необходимо сообщать о серьезных нежелательных реакциях с летальным исходом или угрозой жизни.

За 2018 г. выявлено 577 сообщений об НПР, в т. ч. от врачей — клинических фармакологов — 386, врачей других специальностей — 150, провизоров — 15, среднего медперсонала — 26. Структура источников информации об НПР представлена на рисунке 2.



Рис. 1. Структура сообщений об отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта в зависимости от профиля препаратов

Причинно-следственную связь удалось выявить для 464 реакций, из которых к числу определенных отнесено 135, вероятных — 168, возможных — 138, сомнительных — 5, условных — 1, неклассифицируемых — 17.

Характеристика нежелательных реакций:

- НПР, индивидуальная непереносимость ЛП — 244 сообщения;
- аллергические реакции — 220 сообщений, из них: шок анафилактический — 16, отек ангионевротический — 21, токсикодермия — 6, синдром Стивенса — Джонсона — 1, другие кожные проявления — 176.

Из приведенных данных видно, что чаще регистрируются именно аллергические реакции на применение ЛС (рис. 3).

## Выводы

Эффективность выявления НПР ЛП во многом зависит от внимания к мониторингу врачей и фармацевтических работников, их готовности информировать о выявленных нежелательных реакциях.

Таким образом, в результате проведенного анализа выявлено, что чаще сообщается именно об аллергических реакциях. При этом упускаются из виду такие важные аспекты, как индивидуальная непереносимость, отсутствие эффективности ЛП, нежелательные реакции после применения ЛП (не связанные с проявлением аллергической реакции организма).

Также стоит отметить, что с момента начала функционирования регионального центра мониторинга лекарственных средств на базе ГБУ АО «УЭУАОСМП» повысилось количество и качество поступающих извещений. В настоящее время увеличилось количество ЛПУ, регистрирующих карты-извещения. Также активизируются в процессе мониторинга аптечные организации.

При анализе карт-извещений отмечается недостаточное качество их оформления (не отмечаются торговые наименования, производитель, номер серии, заболевание, для лечения которого использовался ЛП, и др.), что затрудняет определение причинно-следственной связи.

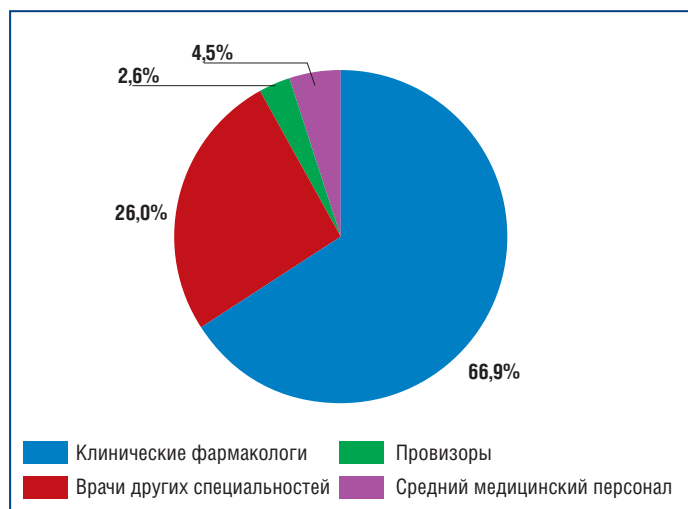


Рис. 2. Структура источников информации об НПР

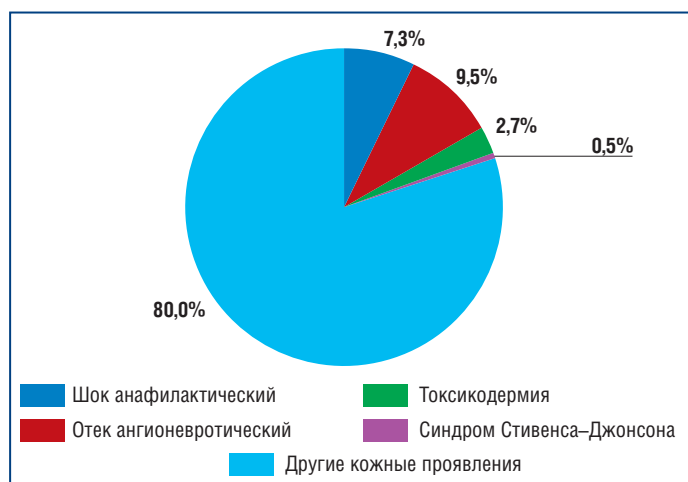


Рис. 3. Выявленные аллергические реакции

Для исключения в дальнейшем перечисленных ошибок осуществляется организационная работа с сотрудниками медицинских учреждений Астраханской области — клиническими фармакологами, ответственными за выявление нежелательных реакций при применении ЛП и выявление неблагоприятных событий при применении медицинских изделий в медицинских организациях.

Также оказывается консультативная помощь медицинским работникам учреждений здравоохранения Астраханской области в анализе и классификации НПР (встречи со специалистами, консультирование по телефону, письма по электронной почте).

## Литература

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Российская газета. 2010;5157.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения». Российская газета. 2010;5285.
3. Методические рекомендации. Определение степени достоверности причинно-следственной связи НПР — лекарственное средство. 02.10.2008. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.



ИСМП  
2019

Конгресс  
с международным участием

# «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (ИСМП-2019)

28-29 ноября  
2019

Место проведения:

Здание Мэрии Москвы, ул. Новый Арбат, 36

## Основные научные направления конгресса:

- эпидемиологическая безопасность медицинской помощи;
- риск-менеджмент ИСМП;
- организация эпидемиологического надзора и контроля за ИСМП;
- лекарственная устойчивость возбудителей ИСМП;
- современные методы диагностики возбудителей ИСМП;
- особенности эпидемиологии и профилактики ИСМП в различных типах стационаров (клинических отделениях) и амбулаторных условиях;
- этиология, эпидемиология и профилактика отдельных нозоформ ИСМП;
- бактериофаги и их применение для лечения и профилактики ИСМП;
- биопленки штаммов возбудителей ИСМП и методы их деструкции;
- современные направления дезинфекции и стерилизации;
- современные направления очистки и дезинфекции воздуха в медицинских организациях;
- защита медицинского персонала от ИСМП;
- гигиена рук медицинского персонала;
- организация безопасного обращения с медицинскими отходами;
- правовое и нормативное регулирование в области эпидемиологии и профилактики ИСМП;
- оценка экономической эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО. Регистрация на сайте обязательна [www.expodata.info](http://www.expodata.info)

Оргкомитет конгресса:

ООО «Экспо пресс»

129515, Москва, ул. Ак. Королева, 13, оф. 806;

Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79;

E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; www.expodata.info

Технический  
организатор:



Организационный  
партнёр:





## ПреДиабет



Нормализация уровня глюкозы крови без развития гипогликемии<sup>1,2</sup>



Лучшая переносимость терапии по сравнению с обычным метформин<sup>3</sup>



Прием один раз в день благодаря уникальной технологии GelShield®<sup>4</sup>



**ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ**  
метформин пролонгированного действия

## Эволюция метформина для более безопасного контроля гликемии и профилактики СД 2 типа у пациентов с предиабетом<sup>1-5</sup>

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (метформин). РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: ЛСР-002098/10. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА: таблетки с пролонгированным высвобождением 500 мг и 750 мг. ПОКАЗАНИЯ: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Монотерапия предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тяжелой гипоксии (в т.ч., острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; беременность; лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе); применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-59 мл/мин); в период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в сутки во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Монотерапия при предиабете: обычная доза составляет 1000-1500 мг 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Продолжительность курса лечения Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. ПРОПУСК ДОЗЫ: В случае пропуска приема очередной дозы, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® Лонг. При необходимости применения данной дозы необходимо использовать препарат Глюкофаж® Лонг в соответствующей дозировке. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: со стороны нервной системы: часто - нарушение вкуса (металлический привкус во рту), со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лактоацидоз является очень редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять клиренс креатинина: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, каждые 3-6 месяцев у пациентов с клиренсом креатинина 45-59 мл/мин и каждые 3 месяца у пациентов с клиренсом креатинина 30-44 мл/мин. В случае клиренса креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: отпускают по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05; e-mail: safety@merck.ru. \* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия краткой инструкции по медицинскому применению для дозировки 500 мг действительна с 17 июня 2019 г., для дозировки 750 мг действительна с 13 июня 2019 г. Соответствует CCDS V 7.0 + предиабет.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛСР-002098/10) и 750 мг (ЛП-000509). 2. Merck KGaA, data on file, July 2019. 3. Blonde L, Dailey G.E, Jabbour SA, Reasner CA, Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets - results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565-72. 4. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721-729. 5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7; 346(6): 393-403.

RUS-CIS/CLUPL0819/0014

Реклама

ООО «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35  
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru

**MERCK**