

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ГЕРИАТРИЯ

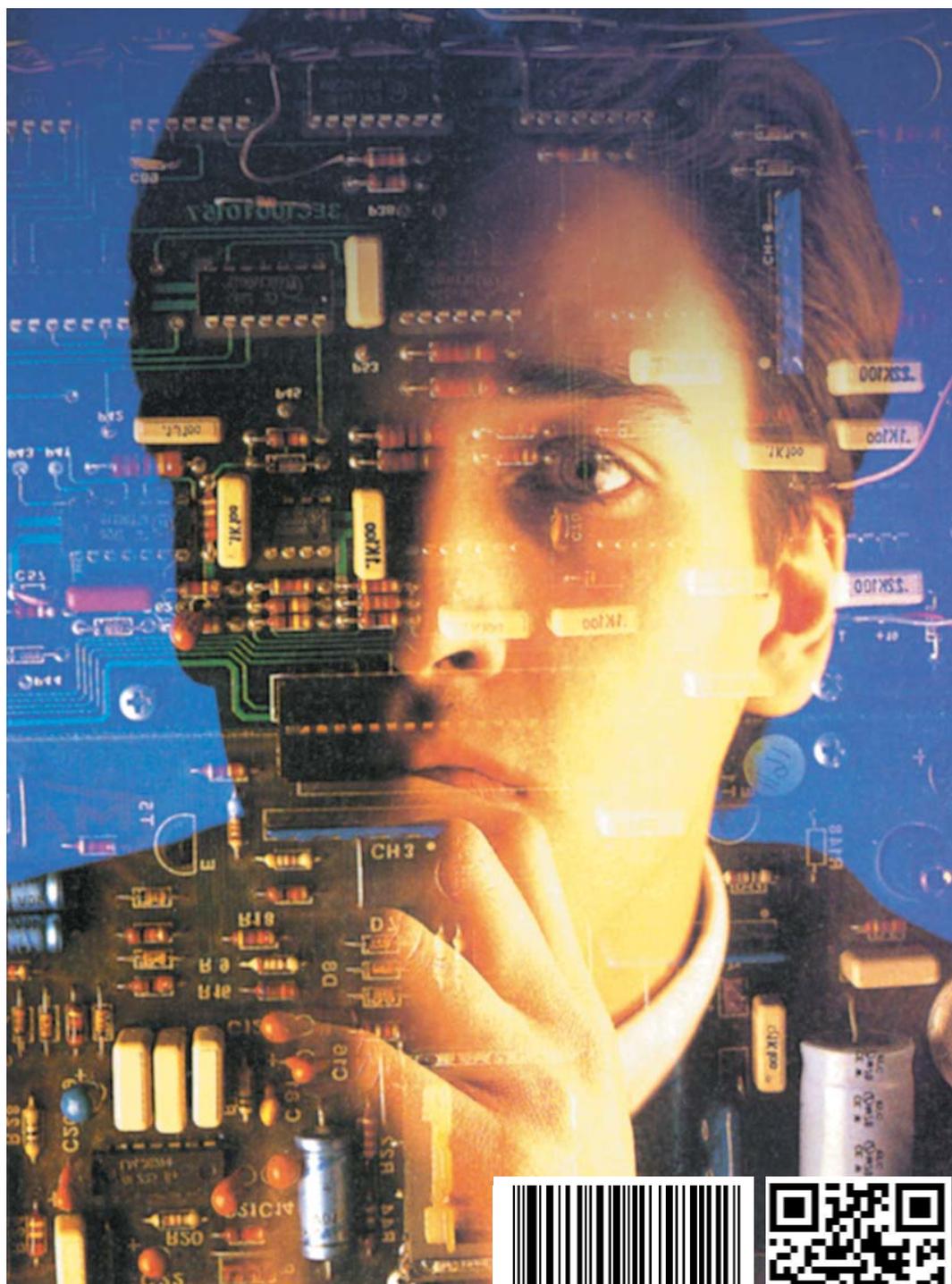
Старческая астения: особенности клинических подходов к ведению пациентов; рекомендации врачу первичного звена; вопросы оптимизации лекарственных назначений для победы над полипрагмазией

КАРДИОЛОГИЯ

Артериальная гипертензия и стеноз аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста

НЕВРОЛОГИЯ

Обследование пациентов с когнитивными нарушениями; вопросы профилактики инсульта; особенности проявления стресса у пожилого человека



4 602009 279522



ЭГИЛОК®

метопролол



Для больных с АГ, ИБС и нарушениями ритма¹

Краткая инструкция по медицинскому препарату Эгилок®

Регистрационный номер №П №015639/01. **Торговое название препарата:** Эгилок®. **Международное непатентованное название:** метопролол. **Лекарственная форма:** таблетки, 25 мг, 50 мг, 100 мг по 30 или 60 в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** бета₁-адреноблокатор селективный. **Показания к применению:** артериальная гипертензия (в монотерапии или (при необходимости) в сочетании с другими гипотензивными препаратами); функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией; ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда (вторичная профилактика – комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии; нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия); гипертиреоз (комплексная терапия); профилактика приступов мигрени. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к метопрололу или любому другому компоненту препарата, а также другим бета-адреноблокаторам; атриовентрикулярная блокада (AV) II или III степени; синоатриальная блокада; синусовая брадикардия (ЧСС менее 50/мин), синдром слабости синусового узла; кардиогенный шок; тяжелые нарушения периферического кровообращения; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных), одновременное в/в введение верапамила, тяжелая форма бронхиальной астмы и феохромоцитомы без одновременного применения альфа-адреноблокаторов. В связи с недостаточностью клинических данных Эгилок® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся частотой сердечных сокращений ниже 45 уд/мин, с интервалом PQ более 240 мс, и систолическим артериальным давлением ниже 100 мм рт.ст. **Побочные действия:** Со стороны нервной системы: повышенная утомляемость; головокружение, головная боль; Со стороны ССС: брадикардия, ортостатическая гипотензия, похолодание нижних конечностей, ощущение сердцебиения; Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боль в животе, запор или диарея. Со стороны дыхательной системы: одышка при физическом усилии. **С осторожностью:** Сахарный диабет, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), почечная/печеночная недостаточность, миастения, феохромоцитомы (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами), тиреотоксикоз, AV блокада I степени, депрессия (в т.ч. в анамнезе), псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов ("перемежающаяся" хромота, синдром Рейно), беременность, период лактации, пожилой возраст, у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом (возможно снижение ответа при применении адреналина). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и сложной техникой:** Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эгилок

Компания, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 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

Содержание:

Слово редактора

1819

ГЕРИАТРИЯ

Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена?

1820

О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина,
Ю.В. Котовская, В.С. Остапенко, Н.В. Шарашкина

Особенности клинических подходов к ведению пациентов со старческой астенией

1823

О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Н.К. Рунихина,
В.С. Остапенко

Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию?

1826

О.Н. Ткачева, А.П. Переверзев, Н.К. Рунихина,
Ю.В. Котовская, Д.А. Шевченко, В.С. Апресян,
А.В. Филиппова, М.Г. Данилова, Е.М. Разуванова,
Д.Г. Макеев, А.А. Аскерова

КАРДИОЛОГИЯ

Артериальная гипертония у очень пожилых: значение старческой астении

1829

Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина,
В.С. Остапенко, А.В. Лузина

Стеноз аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста

1833

Ю.В. Котовская, Д.Х. Курашев, Н.А. Темненко,
В.О. Гароян, Н.Н. Хабибуллои, В.Л. Щербакова,
Н.К. Рунихина, О.Н. Ткачева

Симпозиум «Мифы и реальность. Риск сердечно-сосудистых осложнений у коморбидного больного»

1837

Симпозиум «Актуальные вопросы применения бета-блокаторов в клинической практике: все ли известно практическому врачу»

1841

Практические аспекты применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении артериальной гипертонии

1846

А.Г. Плисюк, Я.А. Орлова

Натрийуретические пептиды, гипертония, сердечная недостаточность и магний (комментарий)

1850

Резолюция национального Совета экспертов. Лечение дислипидемий у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике в Российской Федерации

1852

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Сахарный диабет: управление рисками в пожилом и старческом возрасте

1855

Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева

Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом 2-го типа

1860

Рациональная фармакотерапия диабетической периферической невропатии: взгляд клинического фармаколога

1863

М.В. Журавлева, Г.И. Городецкая,
А.Б. Прокофьев, В.Г. Кукес, В.В. Архипов,
Т.М. Пономаренко, Л.М. Красных, Т.А. Родина,
С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших, А.В. Соколов

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Место растительных препаратов в лечении проявлений острого и хронического бронхитов

1868

Н.Г. Бердникова, К.Н. Новиков,
О.Ю. Климова, Д.В. Цыганко, Н.И. Ленкова

Резолюция ведущих специалистов в области педиатрии, оториноларингологии, аллергологии, иммунологии, гомеопатии. Возможности терапии кашля у детей

1874

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Цинк в комплексной терапии диффузной алопеции

1876

О.Ю. Олисова, И.П. Гостроверхова,
А.А. Лепехова

НЕВРОЛОГИЯ

Обследование пациентов с когнитивными нарушениями

1880

О.Н. Ткачева, М.А. Чердак, Э.А. Мхитарян

Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности

1884

А.В. Фонакин, Л.А. Гераскина

Диалог невролога и психиатра: стресс и пожилой человек

1888

Е.С. Акарачкова, О.В. Котова

РЕВМАТОЛОГИЯ

Применение антиконвульсанта прегабалина в практике ревматолога: терапия остеоартроза коленных суставов

1893

Е.С. Филатова, Е.Ф. Туровская, Л.И. Алексеева

Влияние вискозапплиментарной терапии с использованием гиалуроната натрия на потребность в эндопротезировании коленных суставов при остеоартрозе

1898

Е.А. Беляева, О.С. Авдеева

PMJ

№ 25, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

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

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

А.А. Делендик

Е.В. Каннер

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 70000 экз. Заказ № 226848

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

*За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет*

*Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции*

*Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов*

*Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается*

Цена свободная

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

Двухлетний импакт-фактор 0,593

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.11.2017

Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., профессор, ФGAOY BO «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Бельская Г.Н., профессор, ФПДПО ФGAOY BO «Южно-уральский госу-
дарственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимир-
ского», Москва

Дутов В.В., профессор, ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Влади-
мирского», Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава
России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пиро-
гова» Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский госу-
дарственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФGAOY BO «Уральский государствен-
ный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»
ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Свиштушкин В.М., профессор, ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., профессор, ИПО ФGAOY BO «Первый МГМУ им.
И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., профессор, ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Редакционный совет

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»
Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пи-
рогова» Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский госу-
дарственный медицинский университет» Минздрава России, ди-
ректор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Геппе Н.А., профессор, ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сече-
нова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский госу-
дарственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»,
Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пиро-
гова» Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр невроло-
гии», Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха,
горла, носа и речи»

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ ско-
рой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

Уважаемые коллеги!

Предлагаемый Вашему вниманию номер «PMЖ» посвящен проблемам гериатрии. Гериатрия – раздел геронтологии, занимающийся изучением, профилактикой и лечением не только возрастоассоциированных заболеваний, но и специфических гериатрических синдромов. Известно более 60 гериатрических синдромов, наиболее распространенными из которых являются старческая астения, саркопения, когнитивные нарушения, депрессия, делирий, мальнутриция, снижение мобильности, падения и переломы, недержание мочи, сенсорные дефициты.



Гериатрия – одно из самых быстро развивающихся направлений медицины, и связано это со старением населения – глобальным феноменом, затрагивающим все страны мира, в т. ч. Россию. Начиная с 2007 г. в нашей стране произошел значительный рост ожидаемой продолжительности жизни. Численность населения России старше трудоспособного возраста к 2031 г. составит 42,3 млн (28,7%). Увеличение численности пожилого населения объективно ведет к увеличению числа людей, испытывающих трудности медицинского, социального и психологического характера. С гериатрическими проблемами сталкиваются врачи всех специальностей, занимающиеся ведением взрослого контингента больных, и распознавание этих проблем становится необходимой задачей.

У пожилого человека обнаруживается множество различных хронических заболеваний, которые усугубляются недостаточным социальным обеспечением и прогрессирующим старческой астенией. Наличие полиморбидности тесно сопряжено с проблемой полипрагмазии – избыточным и не всегда рациональным назначением лекарственных средств, что чревато высоким риском нежелательных лекарственных реакций. Ведение пожилого пациента с полиморбидностью осложняется отсутствием доказательных рекомендаций по ведению пациентов с гериатрическими синдромами, поскольку клинические исследования, результаты которых лежат в основе рекомендательных документов по ведению того или иного состояния (например, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и т. д.), не включали пациентов с множественной патологией и очень пожилых, нуждающихся в посторонней помощи и уходе, пациентов со старческой астенией или другими гериатрическими синдромами.

Гериатрические синдромы не только снижают качество жизни пожилых людей, но и ведут к зависимости от окружающих, неизбежности посторонней помощи, госпитализации и смерти. Большинство гериатрических синдромов остаются нераспознанными врачами первичного звена, а значит, не осуществляются мероприятия по их коррекции и профилактике их прогрессирования, не меняется тактика ведения пациента. Например, распространенные в пожилом возрасте когнитивные нарушения зачастую диагностируются на стадии тяжелой деменции, когда пожилой человек становится полностью зависимым от помощи окружающих.

Цель материалов этого номера – предоставить в пользование врачам разных специальностей простые алгоритмы выявления гериатрических синдромов (прежде всего, старческой астении, когнитивных нарушений, полипрагмазии) и определения показаний для направления к врачу-гериатру, информировать, на что следует обращать внимание при ведении пациента пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дислипидемией, полиморбидностью.

Надеемся, что этот номер будет полезен в повседневной работе независимо от Вашей специальности!

**Главный редактор номера д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, главный внештатный специалист гериатр Минздрава России
Ольга Николаевна Ткачева**

Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена?

Профессор О.Н. Ткачева¹, д.м.н. Н.К. Рунихина¹, профессор Ю.В. Котовская^{1,2}, В.С. Остапенко¹, к.м.н. Н.В. Шарашкина¹

¹ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «РГНКЦ», Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Синдром старческой астении (*frailty*) в последние годы стал предметом особого интереса не только гериатров, но и врачей всех специальностей, поскольку может являться основной точкой приложения лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий в пожилом и старческом возрасте. Старческая астения определяется как многофакторный медицинский синдром, характеризующийся снижением силы, выносливости и физиологического функционирования, который повышает риск наступления зависимости и смерти. Распространенность старческой астении варьирует в широких пределах и зависит от возраста людей, включенных в эпидемиологические исследования, их пола, расы, места проживания, а также используемых критериев диагностики. В статье представлены данные изучения распространенности синдрома старческой астении и гериатрических синдромов. Предложены варианты диагностики старческой астении как по классическим критериям Fried, так и с помощью шкал/индексов старческой астении. Показана значимость конкретных подходов в диагностике старческой астении у пожилых пациентов в будущем.

Ключевые слова: старческая астения, «хрупкость», пожилые, старение, комплексная гериатрическая оценка, скрининг.

Для цитирования: Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена? // РМЖ. 2017. № 25. С. 1820–1822.

ABSTRACT

Senile asthenia: what must the primary care physician know about it?

Tkacheva O.N.¹, Runikhina N.K.¹, Kotovskaya Yu.V.^{1,2}, Ostapenko V.S.¹, Sharashkina N.V.¹

¹Russian gerontological scientific and clinical center, Moscow

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

In recent years the syndrome of senile asthenia (*frailty syndrome*) has become a subject of special interest not only to geriatricians, but also doctors of all specialties, since it can be the main point of application of medical, rehabilitation and preventive measures in the elderly and senile age. Senile asthenia is defined as a multifactorial medical syndrome, characterized by a decrease in strength, endurance and physiological functioning, which increases the risk of dependence and death. The prevalence of senile asthenia varies widely and depends on the age of people included in epidemiological studies, their gender, race, place of living, and the diagnostic criteria. The article presents data on the prevalence of senile asthenia syndrome and geriatric syndromes. The authors suggest the variants of senile asthenia diagnosis both according to the classical Fried criteria, and by means of scales / indices of senile asthenia. The importance of specific approaches in the diagnosis of senile asthenia in elderly patients in the future is shown.

Key words: senile asthenia, "frailty", elderly, aging, complex geriatric evaluation, screening.

For citation: Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V. et al. Senile asthenia: what must the primary care physician know about it? // RMJ. 2017. № 25. P. 1820–1822.

Концепция старческой астении (СА) (англ. frailty – «хрупкость») появилась немногим более 15 лет назад и быстро заняла одно из центральных мест в гериатрии [1]. В консенсусе международных экспертов 2013 г. «Призыв к действию» (A Call to Action) старческая астения определяется как многофакторный медицинский синдром, включающий снижение силы, выносливости и физиологического функционирования, который повышает риск наступления зависимости и смерти [2]. В международной классификации болезней 10-го пересмотра термин «старческая астения» обозначен под кодом R-54.

Понимание того, что популяция пожилых людей неоднородна, утвердилось еще во 2-й половине XX в. вместе с ростом продолжительности жизни и доли населения пожилого и старческого возраста. В это время многие исследователи делали попытки обозначить категорию пациентов с высокой степенью «уязвимости» и повышенным рис-

ком неблагоприятных исходов. Предлагались разные признаки принадлежности к «уязвимой» категории – начиная от возраста и зависимости от посторонней помощи и заканчивая наличием определенных заболеваний или потребности в регулярной медикаментозной терапии [3].

Ключевым этапом в развитии концепции старческой астении можно назвать разработку L. Fried et al. фенотипической модели старческой астении на основании результатов Cardiovascular Health Study – когортного исследования, включившего более 5 тыс. проживающих дома людей 65 лет и старше [4]. Данная модель включает 5 критериев: потеря веса, низкая сила пожатия, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности. При наличии 3-х и более критериев диагностируется синдром старческой астении (ССА), а при наличии 1–2-х критериев – преастения. На основании исследования Cardiovascular Health Study была выявлена тес-

ная взаимосвязь между ССА и смертностью: через 7 лет умерли 43% пациентов с ССА, 23% с преастицией и 12% пациентов без СА. Кроме того, СА оказалась независимым фактором риска падений, снижения функциональной активности и госпитализаций.

Почти одновременно К. Rockwood et al. разработали другую модель СА, которая была обозначена как модель накопления дефицитов или индекс СА [5]. Авторами был предложен список из 70 пунктов, которые были названы дефицитами и включали отдельные показатели, синдромы и заболевания. Индекс СА рассчитывается по завершении комплексной оценки как отношение имеющихся у пациента дефицитов к их общему числу – чем ближе индекс к единице, тем в большей степени выражена СА.

Распространенность СА варьирует в широких пределах и зависит от возраста людей, включенных в эпидемиологические исследования, их пола, расы, места проживания, а также используемых критериев диагностики. В 2012 г. был проведен систематический обзор, включивший 21 когортное исследование и более 61 тыс. пациентов: с учетом различных критериев распространенность СА колебалась от 4,0 до 59,1 [6]. В среднем распространенность СА среди проживающих дома людей в возрасте 65 лет и старше составляет 10,7%, а преастиции – 41,6%. ССА чаще диагностируется у женщин и его распространенность увеличивается с возрастом, достигая среди лиц 85 лет и старше 26,1%. Среди лиц, проживающих в домах престарелых, распространенность СА достигает 52,3% [7].

К факторам риска развития СА помимо возраста относятся некоторые хронические заболевания, полипрагмазию, депрессию, низкий уровень физической активности, дефицит питания и социальные факторы – низкий уровень образования и дохода, а также одинокое проживание [8–11].

СА не является неотъемлемой частью процесса старения. В основе старения организма лежат сложные механизмы, на которые оказывают влияние генетические и эпигенетические факторы, а также факторы окружающей среды. Старение считается результатом накопления молекулярных и клеточных повреждений. Развитие СА является следствием накопления повреждений в нескольких взаимосвязанных системах организма. Точный уровень клеточного повреждения, при котором возникает нарушение функционирования органов, неизвестен, однако многие системы органов имеют определенный физиологический резерв, необходимый для компенсации их функций. В процессе старения происходит постепенное снижение

физиологического резерва. Этот процесс значительно ускоряется при развитии СА. В результате значительно повышается уязвимость пожилых людей к действию неблагоприятных факторов, в качестве которых может выступить, например, острое заболевание или травма, смена схемы лечения или оперативное вмешательство [1]. Была выявлена взаимосвязь между числом аномально функционирующих систем и развитием СА независимо от возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Значимым оказалось наличие патологии 3-х или более систем [12]. Вероятно, СА развивается при снижении совокупного физиологического резерва организма до критического уровня.

Концепцию СА в России впервые стала популяризировать Е.В. Фролова. Организованное ею исследование «Хрусталь» (Санкт-Петербург), включившее более 600 проживающих дома пациентов 65 лет и старше, продемонстрировало высокую распространенность СА в нашей стране, которая в зависимости от использованных моделей колебалась от 21,1% до 43,9% [13].

В январе 2016 г. утвержденный приказом Министерства здравоохранения Порядок оказания медицинской помощи по профилю гериатрия на законодательном уровне регламентировал выявление СА участковыми врачами-терапевтами [14].

Для скрининга СА в повседневной клинической практике зарубежными исследователями было предложено множество различных шкал и опросников, при этом ни один из них не валидирован в России. Кроме того, на данный момент в мире отсутствует единый общепринятый инструмент скрининга СА, и во многих зарубежных странах используются национальные опросники, например во Франции это Gerontopole [15], в Англии – PRISMA-7 [16].

Поскольку все инструменты скрининга СА адаптированы к условиям оказания медицинской помощи в конкретных странах, нами было проведено исследование, результатом которого стало создание и валидация собственного опросника для скрининга СА. Разработанный опросник включил 7 вопросов с вариантами ответов «да» или «нет» и получил название «Возраст не помеха» (рис. 1).

Исследование по валидации опросника «Возраст не помеха» продемонстрировало, что его использование позволяет эффективно проводить скрининг не только СА, но и других гериатрических синдромов – мальнутриции, сенсорных дефицитов (снижения зрения и слуха), риска падений, симптомов депрессии и когнитивных нарушений, недержания мочи и снижения мобильности [17].

№ п/п	Вопрос	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 мес? (Вес)	да/нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	да/нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	да/нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	да/нет
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	да/нет
6	Страдаете ли Вы недержанием мочи?	да/нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 метров или подъем на 1 лестничный пролет)	да/нет

Ответ «Да» – 1 балл.

«Хрупким» считается пациент, набравший 3 и более баллов

Рис. 1. Опросник «Возраст не помеха»



Рис. 2. Алгоритм диагностики старческой астении и дальнейшей маршрутизации пациентов

Кроме того, был разработан алгоритм с целью проведения скрининга СА в амбулаторной практике и определения тактики дальнейшего ведения пациентов (рис. 2).

Выявление у пациента СА подразумевает, с одной стороны, более низкую ожидаемую продолжительность жизни и увеличение бремени болезней, с другой стороны, именно эта группа пациентов может получить максимальную выгоду от проведения комплексной гериатрической оценки и применения комплексного гериатрического подхода. Диагностика СА может повлечь коррекцию целей оказания помощи пациенту и тактики лечения. Существует широкая межиндивидуальная вариабельность времени начала старения с появлением признаков СА и скорости его прогрессирования. Необходимы профилактические и скрининговые программы, направленные на предупреждение преждевременного старения населения и раннее выявление пациентов с факторами риска развития СА или ее манифестными признаками.

Наиболее полно все признаки СА учитываются при выполнении комплексной гериатрической оценки (КГО). КГО является клинической стратегией, представляющей собой базу для практического осуществления тех мероприятий, которые необходимы конкретному пациенту. Первое консультирование с проведением КГО занимает не менее 1,5 часа. В связи с этим прохождение полноценной КГО с участием гериатра невозможно для всех пациентов с синдромом СА. Тем не менее всем пациентам с синдромом СА рекомендован комплексный медицинский осмотр, основанный на КГО.

Профилактика и коррекция

Основной целью оказания медицинской помощи пациентам с СА является сохранение и восстановление способности к самообслуживанию, функциональной активности и независимости от посторонней помощи в повседневной жизни, улучшение качества жизни и снижение смертности. В консенсусе «Призыв к действию» (A Call to action) декларирована возможность управления синдромом СА с помощью физических упражнений, белковых и калорийных пищевых добавок, витамина D и снижения полипрагмазии [2].

Старческая астения и физическая активность

У людей с высоким уровнем физической активности в зрелом возрасте на 80% ниже риск развития СА в пожилом и старческом возрасте [18–20].

Для пожилых людей с СА рекомендовано выполнение упражнений на сопротивление низкой интенсивности, силовых упражнений, а также мультимодальных тренировок. Аэробные тренировки также продемонстрировали эффективность за счет улучшения максимального потребления кислорода и увеличения мышечной массы [21–28].

«Белая книга хрупкости» (White book on frailty, 2016) содержит следующие рекомендации по физической активности для хрупких пожилых людей:

- Упражнения на сопротивление следует выполнять 2–3 раза в неделю, включая 2 подхода по 8–12 повторений с нарастающей интенсивностью от 20–30% до 80%.
- Постепенно в программу тренировок следует включать и силовые упражнения, которые более эффективно улучшают и поддерживают тонус мышц.
- Для улучшения повседневной функциональной активности упражнения на сопротивление и силовые тренировки лучше комбинировать с упражнениями, в которых моделируется повседневная деятельность, например

упражнение «встать-сесть», тандемная ходьба, подъем по ступенькам, перенос веса тела с одной ноги на другую, ходьба по прямой линии, балансирование на одной ноге.

- Аэробные тренировки должны включать ходьбу с изменением темпа и направления, ходьбу на беговой дорожке, подъем по ступенькам или езду на велосипеде.
- Продолжительность аэробных тренировок может начинаться с 5–10 мин в течение первых недель с последующим увеличением продолжительности до 15–30 мин.
- Упражнения должны выполняться под присмотром.

В 2010 г. ВОЗ приняла Глобальные рекомендации по физической активности (WHO Global recommendations on physical activity for health). Для возрастной группы 65 лет и старше физическая активность состоит из оздоровительных упражнений или занятий в период досуга, профессиональной деятельности (если человек продолжает работать), выполнения домашней работы, передвижения (на транспорте, велосипеде, пешком), спортивных или плановых занятий в рамках ежедневной деятельности. Пожилые люди, ведущие пассивный образ жизни или имеющие какие-либо ограничения в связи с заболеваниями, получают пользу для здоровья, если они перейдут из пассивной категории в категорию активных занятий.

Питание

Недостаточное потребление питательных веществ служит важным фактором риска развития СА и ее ключевых компонентов – саркопении и снижения функциональной активности [29–35].

Предполагается, что у пожилых людей снижена возможность использовать получаемый с пищей белок для синтеза мышечной ткани, в связи с чем многие исследователи рекомендуют увеличить потребление белка пожилыми людьми как минимум до 1,0–1,2 г/кг массы тела в день [35–38]. В литературе имеются данные, что пожилые люди с острыми или хроническими заболеваниями должны потреблять 1,2–1,5 г белка на 1 кг массы тела в день [39]. Оптимальным является потребление за один прием пищи 25–30 г высококачественного белка [40]. Суточная доза белка должна быть равномерно распределена в течение дня [41]. Согласно результатам исследований, потребление такого количества белка пожилыми людьми является безопасным и только в случае снижения скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин /1,73 м² ограничение потребления белка может замедлить прогрессирование повреждения почек [39]. Сочетание пищевых белковых добавок с физической активностью является наиболее эффективным способом увеличения мышечной массы и повышения физической работоспособности у пациентов с СА [42–44].

Полипрагмазия

Важнейшим способом профилактики и коррекции СА в повседневной клинической практике являются снижение лекарственной нагрузки и борьба с полипрагмазией. Существует качественное определение полипрагмазии: «назначение пациенту большего количества лекарственных средств, чем требует клиническая ситуация» и количественное – «назначение пациенту пяти и более лекарств» [45].

Более подробно о борьбе с полипрагмазией у гериатрических пациентов читайте в следующей статье этого номера.

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

Особенности клинических подходов к ведению пациентов со старческой астенией

Профессор О.Н. Ткачева^{1,2}, профессор Ю.В. Котовская^{1,3}, д.м.н. Н.К. Рунихина^{1,2},
В.С. Остапенко^{1,3}

¹ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «РГНКЦ», Москва

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Для снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов среднего возраста доказанно важен контроль артериальной гипертензии, дислипидемии, гликемии в соответствии с современными рекомендациями научных сообществ. Пациенты старше 75–80 лет – самый быстро растущий сегмент популяции, но они мало представлены в рандомизированных клинических исследованиях, что делает проблематичным прямое применение существующих клинических рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний к этой категории пациентов. Кроме того, для этих пациентов характерны накопление функциональных дефицитов и развитие синдрома старческой астении, полиморбидность, что нередко в большей степени влияет на прогноз, чем традиционные факторы риска, а также высокая подверженность развитию нежелательных явлений как ввиду изменений фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, так и вследствие назначения большого количества лекарственных средств (полипрагмазии). Следует признать ограниченность современных знаний о том, как у пожилых людей оптимально использовать подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, эффективность которых доказана в популяции более молодого возраста. Необходимо формирование у врачей, осуществляющих ведение пациентов пожилого возраста, навыков выявления синдрома старческой астении и реализации гериатрических подходов совместно с врачами-гериатрами.

Ключевые слова: первичная профилактика, старение, старческая астения, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, полиморбидность.

Для цитирования: Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Особенности клинических подходов к ведению пациентов со старческой астенией // РМЖ. 2017. № 25. С. 1823–1825.

ABSTRACT

Features of clinical approaches to managing patients with senile asthenia

Tkacheva O.N.^{1,2}, Kotovskaya Yu.V.^{1,3}, Runikhina N.K.^{1,2}, Ostapenko V.S.^{1,3}

¹Russian gerontological scientific and clinical center, Moscow

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

To reduce the risk of cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged patients, it is important to control arterial hypertension, dyslipidemia, and glycemia in accordance with current recommendations of the scientific community. Patients over 75–80 years old make up the most fast growing part of the population, but they are rarely included into randomized clinical trials, that makes a problem for a direct application of the existing clinical recommendations for the prevention of cardiovascular disease to this category of patients. In addition, these patients often have accumulated functional deficits, the senile asthenia syndrome, polymorbidity, which often has a greater impact on prognosis than traditional risk factors, as well as high exposure to undesirable phenomena due to changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs, and because of the appointment of a large number of medicines (polypharmacy). It must be admitted that we have the limited knowledge of how to optimally use the approaches to the prevention of cardiovascular diseases, the effectiveness of which has been proved in younger people. It is necessary for the physicians managing the elderly patients to develop the skills of the management of senile asthenia and the implementation of geriatric approaches in cooperation with geriatric physicians.

Key words: primary prevention, aging, senile asthenia, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, multimorbidity.

For citation: Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. Features of clinical approaches to managing patients with senile asthenia // RMJ. 2017. № 25. P. 1823–1825.

Основа профилактики сердечно-сосудистых событий – управление факторами риска: отказ от курения, лечение артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и сахарного диабета 2-го типа на основании клинических рекомендаций, разработанных на основе большого количества рандомизированных клинических исследований (РКИ). Но применение этих рекомендаций к пациентам пожилого и старческого возраста – наиболее быстро растущему сегменту популяции – представляет собой значительную проблему. Это касается пациентов со старческой астени-

ей, чьи многочисленные тесно взаимосвязанные медицинские и социальные проблемы не дают возможности переносить на них рекомендации, разработанные для отдельных состояний, без учета сложной совокупности нарушений у этих пациентов. Данные РКИ в отношении пациентов старческого возраста весьма ограничены: лишь единичные РКИ включали достаточное число пациентов пожилого возраста, особенно 80 лет и старше, а признаки старческой астении обычно перечислены в критериях невключения в исследования по первичной (нередко и вторичной) профилактике.

Почему сложно применять некоторые клинические рекомендации к пациентам со старческой астенией?

Старая, люди накапливают разнообразные проблемы со здоровьем, отражающие процессы старения в целом (снижение переносимости физических нагрузок, сенсорные нарушения, снижение когнитивных функций и т. д.), иногда достигающие порога того, что считается болезнью. Скорость накопления проблем со здоровьем имеет значительные индивидуальные различия, и чем старше, тем гетерогеннее в этом отношении популяция. Накопление проблем со здоровьем приводит к развитию старческой астении – многофакторного связанного с возрастом состояния высокого риска неблагоприятных исходов [1], и чем тяжелее старческая астения, тем выше риск, тем сложнее выбор лечения. Такие пациенты имеют больше болезней, принимают большее число препаратов, у них значительно снижена адаптация даже к небольшому стрессовому воздействию, включая нежелательные эффекты препаратов. Им требуется больше времени для восстановления, и в ходе самого восстановительного периода они остаются более уязвимыми. Как многофакторное, сложно детерминированное состояние, старческая астения осложняет ведение пациента, особенно традиционным образом, когда выделяется отдельно взятое состояние, требующее коррекции, например АГ.

Типичная ситуация первичной профилактики у пожилого пациента: прием 2–3-х антигипертензивных препаратов, 2-х пероральных антидиабетических препаратов, статина и аллопуринола. Сочетание такого числа препаратов значительно повышает риск нежелательных явлений, особенно у пациентов со старческой астенией [2].

Пациенты со старческой астенией, как правило, исключаются из РКИ, поэтому насколько эффективны в этой популяции общие рекомендованные подходы, остается неясным. Кроме того, рекомендации не учитывают нарушений мобильности, когнитивных функций – т. е. состояний, сопряженных со старческой астенией, которые могут усугубиться при назначении некоторых препаратов. Поэтому необходимо понять, какие пожилые пациенты остаются адекватными кандидатами для рекомендуемых подходов к лечению и у кого из них польза лечения перевесит риск. В редких исследованиях, таких как Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) [3], хотя бы предпринималась попытка оценить эффекты терапии у пациентов со старческой астенией. Однако необходимо вновь отметить, что при традиционной оценке факторов риска (и назначении лечения в соответствии с рекомендациями только на основании возраста, без учета ассоциированных с ним дефицитов) значительно недооценивается риск и переоценивается эффективность лечения у пожилых пациентов со старческой астенией [4], особенно в отношении АГ. В этой связи прямой перенос результатов исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [5] на популяцию пациентов старше 75 лет и рекомендации по достижению у них более низких целевых уровней АД остро ставят вопрос соотношения риска и пользы.

Таким образом, первичная профилактика сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов требует персонализированного подхода: ведение таких пациентов должно начинаться не только с количественной оценки факторов риска (АД, уровень холестерина, НВА1с), но и с оценки тяжести старческой астении, для выявления которой может использоваться шкала «Возраст не помеха», валидированная в российской популяции [1].

Артериальная гипертензия

Ввиду того, что пожилые пациенты по сравнению с более молодыми имеют больший абсолютный риск сердечно-сосудистых заболеваний, они получают большую потенциальную пользу от снижения АД. Многочисленные РКИ предоставили убедительные доказательства пользы антигипертензивной терапии у этой категории пациентов [6]. Вместе с тем продолжающееся развитие синдрома старческой астении усиливает риск таких серьезных нежелательных последствий антигипертензивной терапии, как падения и переломы [7].

Большинством международных руководств рекомендуется начало антигипертензивной терапии у пациентов 80 лет и старше при уровне САД ≥ 160 мм рт. ст. и достижение целевого САД < 150 мм рт. ст. Такие рекомендации основаны на результатах исследования HYVET, в котором 3845 пациентов 80 лет и старше были рандомизированы для назначения индапамида-ретард или плацебо. Вторым препаратом, который мог быть назначен, был периндоприл [8]. Активная терапия привела к снижению риска смерти от инсульта на 39% (10,7% в группе плацебо, 6,5% в группе активной терапии, $P=0,046$) и общей смертности на 21% (47,2% и 59,6% соответственно, $P=0,02$) в течение 1,8 года наблюдения. У пациентов, получавших активную терапию, наблюдалась тенденция к меньшей частоте когнитивных нарушений [9].

В исследование HYVET включались относительно здоровые очень пожилые люди и исключались пациенты с большим числом сопутствующих заболеваний. В связи с этим перенос полученных результатов на пациентов со старческой астенией и мультиморбидностью требует осторожности.

Выраженная старческая астения ассоциирована с очень высокой смертностью (почти 100% в течение 2-х лет), такие пациенты не входили в РКИ, даже включавшие некоторую пропорцию пациентов с этим синдромом. Создается впечатление, что преимущества антигипертензивной терапии нивелируется в экстремально пожилом возрасте [10, 11].

Результаты исследования SPRINT [5] привели к пересмотру целевых уровней АД в ежегодно обновляемых каннадских рекомендациях СHER [12]. В этом исследовании пациенты ($n=9361$) 50 лет и старше с АГ высокого риска рандомизировались для достижения целевого систолического АД по данным автоматического офисного измерения < 140 и < 120 мм рт. ст. Среди включенных в исследование 28% были в возрасте 75 лет и старше, 12,5% – 80 лет и старше [13]. Анализ в подгруппе пациентов 75 лет и старше (средний возраст 79,9 лет, 37,9% – женщины, 2510 человек) показал преимущества более жесткого контроля АД в отношении риска (ОР) основных событий (ОР 0,66; 95% ДИ 0,51–0,85) и смерти от любой причины (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49–0,91), но у пациентов с более низким целевым АД была отчетливая тенденция к большему риску гипотонии (ОР 1,71; 95% ДИ 0,97–3,09), синкопе (ОР 1,23; 95% ДИ 0,76–2,00), электролитных нарушений (1,51; 95% ДИ 0,99–2,33), острого повреждения почек (ОР 1,41; 95% ДИ 0,98–2,04), падений (ОР 0,91; 95% ДИ 0,65–1,29) [14].

Результаты исследования SPRINT не дают оснований для пересмотра целевых уровней АД у людей 80 лет и старше, а тем более «хрупких» пациентов с АГ. В это исследование не включались пациенты с прогрессирующим синдромом хрупкости, когнитивными нарушениями, поте-

рей способности к самообслуживанию, а также проживающие в домах престарелых. Не включались пациенты с низкой приверженностью лечению – проблемой, имеющей особое значение у пожилых в силу снижения памяти. Не включались и пациенты с сахарным диабетом, перенесшие инсульт, т. е. с теми состояниями, которые обычно и сопровождают АГ в пожилом возрасте, и у которых АГ – основная причина смертности. И другой критический момент в SPRINT: агрессивное лечение привело к увеличению (статистически недостоверному, но клинически важному) числа обмороков, нарушений электролитного баланса, почечной недостаточности, т. е. тем побочным реакциям, которые будут еще более выражены у старшей возрастной группы, а тем более у «хрупких» пациентов. Таким образом, результаты SPRINT не могут быть перенесены на популяцию «хрупких» пациентов, хотя, несомненно, они важны для сохраненных пациентов старшей возрастной группы [10, 11].

Таким образом, обоснованным клиническим подходом представляется осторожное назначение антигипертензивной терапии пациентам с синдромом старческой астении, предложенной в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013 [6] и конкретизированной в совместном экспертном документе с Обществом гериатрической медицины Евросоюза [10] и консенсусном документе экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Российского медицинского общества по АГ [11]. Ключевым посылом этого документа является то, что для очень пожилых (80 лет и старше) и пациентов со старческой астенией стратегии антигипертензивной терапии должны выбираться на основании комплексной гериатрической оценки.

Дислипидемия

Дислипидемия является существенным фактором риска коронарной смертности во всех возрастах, сила взаимосвязи ослабевает с возрастом: если в группе 40–49 лет снижение общего холестерина на 1 ммоль/л ассоциировано со снижением риска в 2 раза (ОР 0,44), то в возрасте 80–89 лет эффект в 3 раза меньше (ОР 0,85) [15, 16].

Данные о пользе статинов у пациентов старших возрастных групп крайне ограничены в отношении первичной профилактики и недостаточны в отношении вторичной [17]. Существуют и ограничения применения традиционных шкал оценки риска и выделения групп для осуществления первичной профилактики: Фрамингемская шкала риска не валидирована у пациентов 75 лет и старше, а в шкале SCORE вовсе отсутствует возрастная группа старше 65 лет. Метаанализ с включением данных пациентов 65 лет и старше (n=24674) из 8 исследований показал, что назначение статинов достоверно снижало относительный риск инфаркта миокарда на 39%, инсульта на 24%, но не общую смертность (6%) [18]. В исследованиях по вторичной профилактике использование статинов у пациентов 75 лет и старше приводило к улучшению по некоторым исходам, но не снижало общую смертность [19–21]. В исследовании Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), в которое были включены 5804 пациентов 75 лет и старше, правастатин снизил первичную конечную точку, состоящую из коронарной смерти, несмертельного инфаркта миокарда, смертельного и несмертельного инсультов, на 15% (p=0,01), но не привел к снижению общей смертности [19]. Другие крупные исследования, которые включали тысячи пациентов 70 лет

и старше [21, 22], показали снижение общей смертности при назначении статинов в общей группе наблюдения, но анализ в подгруппах у пациентов пожилого возраста указывал только на снижение смертельных и несмертельных сосудистых событий, но не общей смертности [20].

Ввиду недостаточности данных и того, что риски, связанные с применением высоких доз статинов перевешивают пользу, у пациентов очень пожилого возраста с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями не рекомендуется стратегия высокоинтенсивной терапии статинами с целью вторичной профилактики, преимущество отдается лечению умеренной интенсивности [23].

Несмотря на общее признание безопасности применения статинов в целом, этот аспект у очень пожилых требует особого внимания из-за большого числа сопутствующих состояний, прагматизации и возрастоассоциированных изменений фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. В этом аспекте фокус внимания сосредоточен, прежде всего, на лекарственных взаимодействиях, которые могут привести к появлению мышечных симптомов – миалгии без повышения КФК, миопатии с повышением КФК и рабдомиолиза (редкого, но серьезного осложнения). В целом нежелательные явления от приема статинов более распространены у пожилых, что ставит терапию статинами на грани риска в этом случае. Разумным представляется взвешенный подход к назначению и продолжению лечения статинами с учетом общего состояния здоровья пожилого пациента, его предпочтений, качества и ожидаемой продолжительности жизни [18].

Сахарный диабет

Подходы и цели лечения сахарного диабета – целевой уровень Hb1Ac, выбор антидиабетического препарата и изменение образа жизни – у пожилых пациентов должны быть максимально индивидуализированы. Более подробно о проблеме сахарного диабета у пациентов пожилого и старческого возраста читайте в статье этого номера на стр. 1855.

Заключение

Очень пожилые пациенты – популяция с максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, но прямое применение к ним современных общих рекомендаций, особенно по первичной профилактике, проблематично, поскольку в РКИ, установивших пользу тех или иных стратегий первичной профилактики сердечно-сосудистых событий, очень низка представленность данной популяции. Еще более важно подчеркнуть, что пациенты со старческой астенией не включались в клинические исследования, которые стали основой для рекомендаций. Развитие старческой астении принципиально изменяет соотношение риска и пользы в сторону увеличения риска. Быстро растущая популяция людей старших возрастных групп требует особых подходов, которые, возможно, будут тестироваться в будущих клинических исследованиях. Принимая во внимание, что для очень пожилых пациентов характерна мультиморбидность, ведение их должно осуществляться с учетом этого фактора. На сегодняшний день следует признать ограниченную возможность прямого следования существующим рекомендациям и руководствоваться принципом «не навреди» при ведении пациентов с синдромом старческой астении.

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

Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию?

Профессор О.Н. Ткачева¹, А.П. Переверзев^{1,2}, д.м.н. Н.К. Рунихина¹, профессор Ю.В. Котовская^{1,2}, Д.А. Шевченко², В.С. Апресян², А.В. Филиппова², М.Г. Данилова², Е.М. Разуванова², Д.Г. Макеев², А.А. Аскерова²

¹ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «РГНКЦ», Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Население Земли стареет, и данный процесс во многом обусловлен достижениями в фармакологии. Назначение современных лекарственных средств (ЛС) пожилым людям способствует продлению их жизни, предотвращает развитие некоторых заболеваний и осложнений, но использование избыточного количества ЛС пожилыми людьми может стать причиной нежелательных реакций, в т. ч. серьезных и с летальным исходом. При этом поскольку пациенты стареют и становятся хрупкими, акцент фармакотерапии смещается в сторону контроля симптомов заболеваний, улучшения качества жизни и минимизации использования потенциально опасных профилактических ЛС, которые принесут небольшую пользу в течение относительно короткой ожидаемой продолжительности жизни.

Для уменьшения риска негативных последствий полипрагмазии у пожилых пациентов может быть рекомендован ряд подходов, включающих образовательные мероприятия, вспомогательные компьютерные системы, а также представленные авторами в данной статье современные методы: шкалы расчета антихолинергической нагрузки, STOPP/START-критерии, критерии Бирса, Индекс рациональности применения лекарственных средств, индексы коморбидности. Применение во время лекарственного аудита этих инструментов позволяет уменьшить лекарственную нагрузку и повысить безопасность фармакотерапии.

Ключевые слова: пожилые, безопасность, полипрагмазия.

Для цитирования: Ткачева О.Н., Переверзев А.П., Рунихина Н.К. и др. Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию? // РМЖ. 2017. № 25. С. 1826–1828.

ABSTRACT

Optimization of medicinal prescriptions in patients of elderly and senile age: is it possible to defeat polypharmacy?

Tkacheva O.N.¹, Pereverzev A.P.^{1,2}, Runikhina N.K.¹, Kotovskaya Yu.V.^{1,2}, Shevchenko D.A.², Apresyan V.S.², Filippova A.V.², Danilova M.G.², Razuvanova E.M.², Makeev D.G.², Askerova A.A.²

¹Russian gerontological scientific and clinical center, Moscow

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The population of the Earth is aging, and this process is largely due to advances in pharmacology. The appointment of modern medicines to elderly people contributes to the prolongation of their life, prevents the development of certain diseases and complications, but the use of excessive amounts of drugs by elderly people can lead to adverse drug events, including serious and fatal ones. At the same time, as the patients become older and frailer, the emphasis of pharmacotherapy shifts towards controlling the symptoms of diseases, improving the quality of life and minimizing the use of potentially dangerous preventive drugs that will benefit little over a relatively short expected life expectancy. To reduce the risk of negative consequences of polypharmacy in elderly patients, a number of approaches can be recommended that include educational activities, ancillary computer systems, and modern methods presented by the authors in this article: anticholinergic load scales, STOPP / START criteria, Bierce criteria, index of rational drugs administration, comorbidity indices. The use of these tools during the drug audit can reduce the drug load and improve the safety of pharmacotherapy.

Key words: elderly, safety, polypharmacy.

For citation: Tkacheva O.N., Pereverzev A.P., Runikhina N.K. et al. Optimization of medicinal prescriptions in patients of elderly and senile age: is it possible to defeat polypharmacy? // RМJ. 2017. № 25. P. 1826–1828.

Население Земли стареет, и этот процесс во многом обусловлен достижениями в фармакологии. Назначение современных лекарственных средств (ЛС) пожилым людям способствует продлению их жизни, предотвращает развитие некоторых заболеваний и осложнений, но также становится причиной возникновения нежелательных реакций, в т. ч. серьезных и с летальным исходом. При этом поскольку пациенты стареют и становятся хрупкими, акцент фармакотерапии смещается

в сторону контроля симптомов заболеваний, улучшения качества жизни и минимизации использования потенциально опасных профилактических ЛС, которые принесут небольшую пользу в течение относительно короткой ожидаемой продолжительности жизни [1]. Все это становится особо актуальным в аспекте полипрагмазии, под которой в Российской Федерации в настоящий момент понимают одновременное назначение больному 5 и более наименований ЛС или свыше 10 наименований при курсовом лечении [2].

Факторами риска полипрагмазии у пожилых пациентов являются:

- полиморбидность;
- недостаточная изученность эффективности и безопасности лекарственной терапии пожилых (особенно очень старых) пациентов;
- доступность ЛС (особенно в случаях бесплатного отпуска);
- клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ и стандарты лечения, содержащиеся в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более чем 5 ЛС только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности [3];
- реклама ЛС;
- низкий уровень физической активности [4].

Последствиями полипрагмазии и нерационального применения ЛС у лиц пожилого возраста могут быть:

- повышение риска развития нежелательных реакций;
- повышение заболеваемости и смертности;
- госпитализация или ее продление.

Для уменьшения риска развития негативных последствий полипрагмазии у пожилых пациентов может быть рекомендован ряд подходов, включающих:

- образовательные мероприятия для лечащих врачей, пациентов, их родственников и лиц, осуществляющих уход за пожилыми людьми;
- консультации клинического фармаколога для анализа назначений на предмет рациональности и потенциальных лекарственных взаимодействий;
- использование вспомогательных компьютерных систем при подборе лекарственных назначений;
- пациентоориентированный уход и терапию, подразумевающие категоризацию пациентов (например, по наличию и степени выраженности старческой астении), учет выраженности нарушений функции печени и почек, фенотипических, генетических и метаболических профилей и т. д.;
- депрескрайбинг ЛС;
- применение немедикаментозных способов лечения и профилактики патологических состояний.

Образовательные мероприятия для пациентов, их родственников и лиц, осуществляющих уход за пожилыми людьми, – это специальные тренинги и мероприятия, которые направлены на обучение пользованию ЛС и изделиями медицинского назначения (небулайзерами, шприц-ручками, инсулиновыми помпами и т. д.), организации домашнего пространства (установка поручней и элиминация порогов и лестниц с целью уменьшения риска падений и переломов), предупреждение жестокого обращения с пожилыми людьми и т. д.

Консультация клинического фармаколога особенно позволяет оптимизировать режим дозирования, уменьшить общее количество ЛС с учетом изменений фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у пожилых людей, исключить потенциально не рекомендованные для применения у данной категории пациентов ЛС, а также предупредить возможные негативные последствия лекарственных взаимодействий. Для этого разработан целый ряд методик, таких как шкалы расчета антихолинэргической нагрузки, STOPP/START-критерии, критерии Бирса, Индекс рациональности применения ЛС и др. [3, 6–9]. Данные инструменты, в частности STOPP/START-критерии, позволяют не только отменить, но также доназначить ЛС, которые принесут доказанную пользу. Например, назначение волокон пациентам с хроническим дивертикулезом,

сопровождающимся запором, или назначение кальция и витамина D пациентам с остеопорозом (радиологически доказанным) и с предшествующим переломом (из-за хрупкости костей) или приобретенным дорсальным кифозом [7, 8].

Важную роль в работе клинического фармаколога и врачей других специальностей играют информационные технологии и вспомогательные компьютерные системы, которые помогают предсказывать потенциальные лекарственные взаимодействия, подбирать наиболее рациональные комбинации препаратов и дозы. Так, например, существуют на рынке и доступны специалистам программные продукты:

- комплексный программный продукт для клинических фармакологов Pharmsuite (<http://pharmsuite.ru/>);
- интернет-сервисы: www.rlsnet.ru/; www.drugs.com, <http://www.medscape.com> и др. ресурсы [3].

Пациентоориентированный уход и терапия подразумевают категоризацию пациентов (например, по наличию и степени выраженности старческой астении, риску развития нежелательных реакций), учет коморбидности, нарушений функции печени и почек, фенотипических, генетических и метаболических профилей и т. д.

Для выявления синдрома старческой астении можно использовать скрининговый опросник «Возраст не помеха» (см. стр. 1821) или Clinical Frailty Scale, предложенную K. Rockwood et al. [10].

Стратификацию риска возникновения нежелательных реакций у госпитализированных пожилых пациентов можно проводить с использованием шкалы Geronto Net (табл. 1) [3]. Если шкала показывает большое количество баллов, следует быть крайне настороженными относительно высокого риска развития нежелательных реакций у таких пациентов (тщательно взвешивать соотношение риска и пользы при назначении ЛС, проводить меры профилактики нежелательных реакций и т. д.).

Применение индексов коморбидности, таких как Cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G), Charlson Comorbidity Index, Comorbidity-polypharmacy score, Geriatric index of Comorbidity, Elixhauser score, Geriatric Complexity, также позволяет стратифицировать пациентов, но уже в аспекте тяжести сопутствующей патологии, интенсивности проводимой терапии и ухода; предсказывать вероятность повторной госпитализации, смертности, а также прогнозировать финансовые затраты на лечение [11–15].

Депрескрайбинг ЛС – относительно новое явление в клинической практике, под которым понимается часть надлежащей практики назначения ЛС (good prescribing), ее обратная сторона – практика отмены или уменьшения дозы ЛС, которые недостаточно эффективны или применение которых у данного пациента более не представляется необходимым (не несет дополнительной пользы, но увеличивает фармаколо-

Таблица 1. Шкала Geronto Net

Факторы риска неблагоприятных побочных реакций	Баллы
≥4 заболеваний/состояний	1
Хроническая сердечная недостаточность	1
Заболевания печени	1
Количество назначенных ЛС:	
<5	0
5–7	1
≥8	4
Неблагоприятные побочные реакции в анамнезе	2
Почечная недостаточность	1

гическую нагрузку). Использование депрескрайбинга в гериатрической практике позволяет снизить риски развития нежелательных реакций у пожилых пациентов, улучшить прогноз и исход заболевания, а также оптимизировать финансовые затраты на лечение [16–18].

Применение немедикаментозных способов лечения пожилых людей в ряде случаев оказывается эффективнее и безопаснее фармакотерапии. Так, для купирования делирия в качестве первой линии терапии рекомендуется применение именно немедикаментозных способов [19, 20]. Вопрос о фармакологическом вмешательстве у пожилых пациентов с делирием рассматривается только в случае неэффективности нефармакологических способов (помещение пациента в специально оборудованные делириозные комнаты (delirium room), их активное вовлечение в диалог, использование часов и т. д.), риска нанесения пациентом вреда себе или окружающим или в случае жизнеугрожающего состояния [21–22].

Другим примером преимуществ немедикаментозных подходов к лечению перед фармакологической интервенцией у пожилых является саркопения – возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы для коррекции которого в настоящий момент не существует лекарственной терапии с доказанной эффективностью и благоприятным соотношением пользы и риска [23].

Подводя итог всему вышесказанному, можно сделать вывод, что применение современных методик, информационных инструментов и алгоритмов позволяет уменьшить

количество назначенных пожилому пациенту ЛС, снизить вероятность негативных последствий, обусловленных развитием нежелательных реакций, повысить эффективность, безопасность и приверженность фармакотерапии.

Литература

- Ilango S., Pillans P., Peel N.M. et al. Prescribing in the oldest old inpatients: a retrospective analysis of patients referred for specialist geriatric consultation // Intern Med J. 2017 Sep. Vol. 47(9). P.1019–1025. doi: 10.1111/imj.13526
- Приказ Минздрава России от 02.11.2012 № 575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология» (per. № 26215 от 20.12.2012) [Prikaz Minzdrava Rossii ot 02.11.2012 № 575n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «klinicheskaya farmakologiya» (reg. № 26215 ot 20.12.2012) (in Russian)].
- Полипрагматизация в клинической практике: проблема и решения / под общ. ред. Д.А. Сычева; науч. ред. В.А. Отделенов. СПб.: Профессия, 2016. 224 с. [Polipragmatizatsiya v klinicheskoi praktike: problema i resheniya / pod obshch. red. D.A. Sycheva; nauch. red. V.A. Otdelenov. SPb.: Professiya, 2016. 224 s. (in Russian)].
- Volaklis K.A., Thorand B., Peters A. et al. Physical activity, muscular strength, and polypharmacy among older multimorbid persons: Results from the KORA-Age study // Scand J Med Sci Sports. 2017 Mar 22. doi: 10.1111/sms.12884.
- Johnell K., Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: A study of over 600,000 elderly patients from the Swedish prescribed drug register // Drug Saf. 2007. Vol. 30. P.911–918.
- Paul Gallagher, Denis O'Mahony. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria // Age and Ageing 2008. Vol. 37. P.673–679. doi: 10.1093/ageing/afn197
- O'Mahony D., Gallagher Paul, Ryan C., et al. STOPP and START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age // European Geriatric Medicine. 2010. Vol. 1. P. 45–51.
- Denis O'Mahony, David O'sullivan, Stephen Byrne et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age and Ageing. 2015. Vol. 44. P.213–218.

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

X Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием

Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы

26–28 февраля 2018 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Соорганизаторы

- Национальное научное общество инфекционистов
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Технический организатор

ООО «Медицинское маркетинговое агентство»

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний

- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи
- Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Профилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями
- Инновации в системе преподавания эпидемиологии и инфекционных болезней в высшей школе

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Артериальная гипертензия у очень пожилых: значение старческой астении

Профессор Ю.В. Котовская^{1,2}, профессор О.Н. Ткачева¹, д.м.н. Н.К. Рунихина¹,
В.С. Остапенко¹, А.В. Лузина¹

¹ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «РГНКЦ», Москва

²ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Планирование терапевтических вмешательств у людей старческого возраста невозможно без учета их влияния на физическое и когнитивное функционирование. Несмотря на убедительную доказанность неблагоприятного предсказывающего значения повышенного артериального давления (АД) у людей среднего возраста, его влияние на прогноз у очень пожилых продолжает обсуждаться, равно как и вопрос, следует ли лечить артериальную гипертензию (АГ) в старческом возрасте и если да, то насколько интенсивно. В представленном обзоре продемонстрированы данные наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, которые позволяют говорить о том, что не хронологический, а именно биологический возраст (старческая астения) становится важным критерием для принятия решения о тактике лечения АГ у пожилых людей. В статье подробно обсуждаются механизмы, участвующие в регуляции АД, а также влияние АД на риск заболеваемости и смертности у пациентов старческого возраста. Приведены рекомендации по антигипертензивной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ортостатическая гипотония, очень пожилые, старческая астения, биологический возраст.

Для цитирования: Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др. Артериальная гипертензия у очень пожилых: значение старческой астении // РМЖ. 2017. № 25. С. 1829–1832.

ABSTRACT

Arterial hypertension in the very elderly patients: the significance of senile asthenia

Kotovskaya Yu.V.^{1,2}, Tkacheva O.N.¹, Runikhina N.K.¹, Ostapenko V.S.¹, Luzina A.V.¹

¹Russian gerontological scientific and clinical center, Moscow

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Planning of the therapeutic interventions in the elderly patients is impossible without taking into account the influence of the therapy on physical and cognitive functioning. Despite the convincing evidence of an unfavorable predictive value of high blood pressure (BP) in middle-aged people, its effect on prognosis in the very elderly people is still discussed, as well as the question of whether to treat arterial hypertension (AH) in elderly patients, and how intensively. The review presents data of observational and randomized clinical trials that allow us to say that it is not the chronological but the biological age (senile asthenia), that becomes an important criterion for choosing the treatment of hypertension in the elderly patients. The article discusses in detail the mechanisms involved in the regulation of blood pressure, as well as the influence of BP on the risk of morbidity and mortality in patients of senile age. Recommendations for antihypertensive therapy in elderly and senile patients are given.

Key words: arterial hypertension, orthostatic hypotension, very elderly people, senile asthenia, biological age.

For citation: Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K. et al. Arterial hypertension in the very elderly patients: the significance of senile asthenia // RMJ. 2017. № 25. P. 1829–1832.

Несмотря на увеличение ожидаемой продолжительности жизни, с возрастом увеличивается распространенность хронических заболеваний и функциональных нарушений. Популяция пожилых людей зачастую очень гетерогенна, и люди с одинаковым хронологическим возрастом значительно различаются по состоянию здоровья и функциональному статусу, т. е. биологическому возрасту. В связи с этим людей, имеющих выраженный разрыв между хронологическим и биологическим возрастом, называют «хрупкими», или имеющими признаки старческой астении. У данной категории наиболее часто встречается изолированная систолическая артериальная гипертензия вследствие повышения систолического артериального давления (САД) при нормальном или даже сниженном диастолическом АД (ДАД) [1, 2].

Влияние на прогноз повышенного АД у очень пожилых людей продолжает обсуждаться, как и тот факт, следует ли

лечить артериальную гипертензию (АГ) в старческом возрасте и насколько интенсивно. В современных международных рекомендациях по АГ [3], опубликованных после знаменитого «пересмотра» 2009 г. [4], произошел отказ от утверждения «чем ниже, тем лучше» относительно категории пожилых людей. По данным наблюдательных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), можно говорить о том, что именно биологический возраст (старческая астения) становится важным критерием для принятия решения о тактике лечения АГ у очень пожилых людей.

Регуляция АД в старческом возрасте

Повышение ригидности аорты с возрастом приводит к увеличению скорости пульсовых волн, в т. ч. движению прямой и обратной волны навстречу друг другу, в результате чего происходит аугментация (повышение, прирост) систолического давления в аорте.

Высокая систолическая нагрузка на сердце способствует развитию гипертрофии левого желудочка, повышению его жесткости, нарушению его способности к расслаблению и диастолической дисфункции – развивается сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса. Повышение конечного диастолического давления в левом желудочке приводит к гипертрофии, а затем и дилатации левого предсердия, что, в свою очередь, создает условия для развития фибрилляции предсердий – частого нарушения сердечного ритма у пожилых.

У пациентов старших возрастных групп нарушается способность организма регулировать уровень АД ввиду нарушения функции барорефлекса и связанного с возрастом снижения функции почек [5]. Поскольку барорецепторы прямо не отвечают на изменения давления внутри сосуда, а реагируют на деформацию сосудистой стенки, повышение артериальной ригидности и кальцификация ассоциируются со снижением чувствительности барорефлекса [6–8]. У пожилых пациентов нарушается симпатический компонент барорефлекса [9]. Снижение чувствительности барорефлекса в пожилом возрасте может быть причиной отсутствия ночного снижения АД, более выраженного его утреннего подъема, а также ортостатической (ОГ) и постпрандиальной гипотонии [10–12]. Ортостатическая гипотония наблюдалась у 8% пациентов, включенных в исследование Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) [13], однако в «неотобранных» популяциях пациентов этого возраста с АГ описана более высокая распространенность этого феномена [14]. Несколько исследований показали, что непереносимость ортостаза чаще встречается на фоне лечения бета-блокаторами [15, 16]. Это указывает на роль нейрогенных факторов как основного механизма, ответственного за избыточное ортостатическое снижение АД, по крайней мере у относительно стабильных пациентов. Однако ретроспективный анализ популяции с высокой вероятностью наличия старческой астении – ветеранов, посещающих гериатрическую клинику, показал, что ортостатическая гипотония чаще встречалась при назначении гидрохлоротиазида [17]. Клинический опыт подсказывает, что риск ортостатической гипотонии выше при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК) или при острых заболеваниях. Следовательно, все антигипертензивные препараты могут вызывать или усиливать ортостатическую гипотонию в зависимости от клинического состояния пациента. Но следует отметить, что надежных данных по этому вопросу недостаточно, поскольку пациенты с острыми состояниями обычно в данные исследования не включались.

Функция почек прогрессивно снижается с возрастом, особенно при наличии АГ [18, 19]. Как результат снижения кортикального кровотока (около 10% на каждые 10 лет жизни) и последующей атрофии коркового слоя почек, число функционирующих клубочков значительно уменьшается. Скорость клубочковой фильтрации поддерживается достаточно долгий период времени за счет повышения фильтрационной фракции (отношение скоростей клубочковой фильтрации и перфузии). Наряду с возрастассоциированным нарушением реабсорбции натрия в восходящей части петли Генле, резкое уменьшение потребления поваренной соли предрасполагает пожилых людей с АГ к развитию гипонатриемии. Это делает их очень чувствительными к снижению ОЦК, что особенно неблагоприятно ввиду того, что при АГ уже

имеется тенденция к снижению объема плазмы и внеклеточной жидкости. Низкий уровень ренина и альдостерона еще больше усугубляет тенденцию к снижению ОЦК и способствует повышению концентрации калия. Старение само по себе ассоциировано с прогрессивным снижением ренина, а высокое АД еще больше усугубляет эту тенденцию. Только в случае развития ишемии почки ренин может повыситься вновь. Следует отметить, что патофизиологических исследований процессов у людей пожилого и старческого возраста очень мало, поэтому представления о механизмах АГ в этой возрастной группе являются экстраполяцией знаний, полученных при исследовании процессов у людей молодого и среднего возраста. Таким образом, пациенты 80 лет и старше с АГ в меньшей степени способны поддерживать стабильный уровень АД, во многом вследствие нарушения регуляторной функции нервной системы и склонности к снижению ОЦК при острых заболеваниях, снижения потребления соли и воды. Насколько снижение функции почек и контроль ОЦК вносят вклад в нарушение гемодинамики в очень пожилом возрасте, изучено недостаточно.

Риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

По мере увеличения возраста уровни САД и ДАД остаются прямо взаимосвязанными с риском инсульта и ишемической болезни сердца, эта ассоциация менее выражена в наиболее старших возрастных категориях без признаков изменения прямого характера взаимосвязи.

В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) в качестве признака старческой астении оценивалась скорость ходьбы на дистанции 20 футов (около 6 м). Этот показатель был использован в качестве стратифицирующего при изучении ассоциации АГ со смертностью [20]. Результаты показали, что среди людей с наибольшей скоростью ходьбы повышенное САД (>140 мм рт. ст.) было ассоциировано с повышением смертности, как это наблюдается и в общей популяции. У тех же, кто был не в состоянии пройти тест с ходьбой, ассоциация между повышенным АД и смертностью была обратной и оставалась таковой после поправки на потенциально влияющие факторы. Таким образом, результаты исследования NHANES позволяют предполагать, что старческая астения, или биологический возраст, в большей мере, чем хронологический возраст, определяет ассоциацию между АД и смертностью. Такая же тенденция продемонстрирована и для риска инсульта [21].

Каков оптимальный метод оценки старческой астении в данном контексте? Старческая астения – это состояние повышенной уязвимости и, как следствие, кумулятивного угасания многих взаимосвязанных физиологических систем [22]. Разработаны валидные модели старческой астении, однако по-прежнему нет достаточных методов выявления старческой астении и оценки ее тяжести в рутинной клинической практике. Так называемый «индекс хрупкости» – клинически привлекательный способ оценки старческой астении, поскольку позволяет определять ее градицию, а не только говорить о ее наличии или отсутствии [23], но на данный момент нет единого подхода к его определению.

Отдельно следует рассмотреть ДАД, пульсовое АД и ОГ. Пациенты с ДАД менее 70 мм рт. ст. отдельно не анализировались, но имеются данные нескольких исследований, которые позволяют заключить, что уровень ДАД ниже

этой границы ассоциирован с особенно значимым повышением риска смерти [24]. Пульсовому АД в метаанализе также не уделено внимания, но существует достаточно много убедительных данных, что этот показатель является сильным и независимым предиктором риска неблагоприятных исходов у пожилых [25, 26]. Имеются также данные о том, что низкое ДАД утрачивает свое прогностическое значение после коррекции по пульсовому АД [26]. Следует отметить, что подобного рода анализ влияния ДАД и пульсового АД на исходы весьма сложен со статистической точки зрения из-за сильной коллинеарности показателей, но важен для понимания их ассоциации с риском событий. Диастолическая гипотония независимо ассоциирована с повышением риска исходов, нарушением перфузии жизненно важных органов, особенно сердца [27]. Если же низкое ДАД утратит предсказывающее значение после коррекции по пульсовому АД, то повышенный риск, ассоциированный с низким ДАД, будет скорее обусловлен повышенной артериальной жесткостью, т. е. далеко зашедшим сосудистым повреждением. В то же время эти ассоциации не являются взаимоисключающими, поскольку повышенная артериальная ригидность вносит вклад как в повышение пульсового АД, так и в снижение ДАД. Ортостатическая гипотония – как симптомная, так и бессимптомная – это доказанный независимый фактор риска сердечно-сосудистых событий и смерти у пожилых людей [23, 28]. Однако эта ассоциация утрачивает достоверность, если при проведении анализа принимается во внимание старческая астения, и это указывает на более важное значение последней для прогноза жизни [29]. ОГ ассоциирована также с падениями и когнитивными нарушениями [30]. Хотя взаимосвязь между ортостатической гипотонией и риском падений показана в нескольких исследованиях [30–33], данные о ее взаимосвязи с когнитивными нарушениями не вполне убедительны, а причинно-следственные взаимосвязи неясны [23, 34]. Неясно и то, существуют ли различия между симптомной и бессимптомной ортостатической гипотонией в отношении функциональных нарушений, и это требует дальнейшего изучения [23]. Более того, следует учитывать факт, что исследования значения ОГ проводились в популяциях пациентов с АГ, в связи с чем необходимо изучение роли антигипертензивной терапии. Необходимы и исследования для определения оптимального метода оценки ОГ. Например, есть данные о том, что начальное (в пределах менее 1 мин после перехода в вертикальное положение) ортостатическое снижение АД потенциально более значимый феномен, чем традиционно оцениваемое снижение в интервале от 1 до 3 мин, особенно в отношении жалоб, риска падений и старческой астении [34]. При этом ассоциация ОГ с риском сердечно-сосудистых событий обусловлена более отсроченным ортостатическим снижением АД [29].

Риск функциональной зависимости

Утрата способности к выполнению физических и когнитивных задач означает серьезное снижение функционального здоровья и ведет за собой повышение риска госпитализации и смерти [35, 36]. Старческая астения подразумевает снижение функциональных способностей, что может модифицировать взаимосвязь между АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Однако нарушение функционирования может быть результатом высокого АД и возможным последствием сердечно-сосу-

дистых и цереброваскулярных заболеваний, например инсульта, повреждения белого вещества головного мозга [37–40]. Это создает сложности в оценке функциональных нарушений: они могут быть и следствием АГ, и могут модифицировать взаимосвязь между АГ и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

Несколько исследований, особенно у пациентов очень пожилого возраста, позволяют предполагать, что низкое АД или его снижение способствуют более быстрому прогрессированию когнитивных нарушений и развитию более тяжелой деменции [41, 42]. Возраст, в котором характер ассоциации между АД и когнитивными нарушениями меняется, составляет около 75 лет [43]. В то же время низкое АД может быть последствием нейродегенеративных заболеваний, вызывающих нарушение ауторегуляции АД или поведенческие нарушения, приводящие к изменению характера питания или снижению массы тела [44].

Поперечные исследования у пожилых людей продемонстрировали связь между высоким АД и низким физическим функционированием и физической зависимостью по критериям скорости ходьбы, трудностям в повседневной активности и снижению функций нижних конечностей [45–47]. Результаты проспективных наблюдений неоднозначны: у пациентов с сохранным функционированием в возрасте 70–80 лет высокое АД сопряжено со снижением физических функций (замедлением ходьбы) [45, 48] и зависимостью [49], в то время как у очень пожилых людей со снижением функционирования и меньшей силой рук при динамометрии связано напротив, низкое АД [41, 50, 51]. Суммарно накопленные данные о взаимосвязи АД и функционирования свидетельствуют о зависимости АД от возраста: АГ в среднем возрасте приводит к когнитивным и физическим нарушениям в более позднем периоде жизни, но эта ассоциация инвертирована в определенных подгруппах биологически более старых пациентов [52, 53].

У пациентов со старческой астенией, определенной по скорости ходьбы или коморбидности, ассоциация между АД и риском может быть обратной. Почему высокое АД может быть хорошим признаком у людей 80 лет и старше? Значительная часть людей очень пожилого возраста с физическими нарушениями имеет распространённые сосудистые нарушения от атеросклероза и артериальной ригидности до микрососудистого разрежения. При низком уровне АД регуляторные механизмы сохранения перфузии жизненно важных органов могут не работать. Имеются данные о том, что АД постепенно снижается в течение 3-х лет перед смертью у очень пожилых людей, предполагается, что низкий уровень АД является индикатором риска, обусловленного коморбидностью [54, 55]. Таким образом, высокое АД может быть компенсаторным механизмом поддержания перфузии органов, тем самым предотвращая заболеваемость и функциональные нарушения. Роль низкого ДАД, высокого пульсового АД и ОГ очень сложна, необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы установить, являются ли они независимыми предикторами риска и модифицируется ли их ассоциация с риском событий и признаками старческой астении так же, как в случае с САД. Необходимы и дальнейшие исследования в целях выяснения, является ли старческая астения (биологический возраст) подходящим инструментом для отбора пациентов для антигипертензивной терапии, и если это так, то какой специфический индикатор биологического возраста оптимален для этого.

Антигипертензивная терапия у пациентов старческого возраста

Современные рекомендации осторожно-оптимистичны в отношении лечения АГ у пациентов старческого возраста, включая людей 60 лет и старше [3]. Они подчеркивают важность клинической оценки конкретного пациента при принятии решения об антигипертензивной терапии (табл. 1), но не указывают, какие специфические факторы должны приниматься врачом во внимание, за исключением переносимости лечения.

Лечение АГ у сохранных людей пожилого и старческого возраста предотвращает сердечно-сосудистые события, потенциально ведущие к зависимости, – это инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность. Однако эффективность лечения именно в отношении функционального статуса изучена в меньшей степени, и даже положительный эффект снижения АД в отношении профилактики цереброваскулярных событий не очень заметно отражается на сохранении физического и когнитивного функционирования [51, 52, 56]. Данные оценки когнитивных функций в исследовании HYVET и других РКИ указывают на пограничное снижение риска деменции, ассоциированное с антигипертензивной терапией [56].

В настоящее время наиболее важная проблема – большое количество нерешенных вопросов и недостаточность данных для выработки определенных клинических рекомендаций (табл. 2). При анализе исследований мы видим их ограниченность. Так, например, в исследовании HYVET не включались пациенты с сердечной недостаточностью, креатинином сыворотки более 150 мкмоль/л, деменцией, находящиеся в домах престарелых, с уровнем САД в положении стоя менее 140 мм рт. ст. Антигипертензивная терапия была ограничена двумя препаратами в низких дозах. Имеются данные о том, что более интенсивная терапия, т.е. назначение более двух антигипертензивных препаратов или снижение САД более чем на 15–20 мм

рт. ст., ассоциировалась с большей смертностью [57]. Видимо, не следует начинать антигипертензивную терапию у пациентов старше 80 лет со старческой астенией, поскольку данные когортных исследований указывают на то, что высокое АД может не быть ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов со старческой астенией. Кроме того, нет данных о том, что антигипертензивная терапия снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов со старческой астенией, но гораздо больше данных о том, что она небезопасна у этой категории людей. Представляется логичным рассмотреть возможность отмены антигипертензивной терапии при развитии старческой астении у ранее сохранных пациента. Однако безопасность такого подхода на сегодняшний день неясна. Отмена антигипертензивных препаратов у пациентов старческого возраста (необязательно в контексте старческой астении или полипрагмазии) обычно ассоциировалась с возвратом АГ без увеличения частоты сердечно-сосудистых событий [58–62]. Антигипертензивная терапия должна быть пересмотрена или ослаблена у пациентов 80 лет и старше (особенно при развитии старческой астении) в случае достижения низкого диастолического АД (менее 60–70 мм рт. ст.) или развития ортостатической гипотонии (снижение САД на 20 мм рт. ст. и более и снижение САД менее 140 мм рт. ст. при переходе в вертикальное положение) независимо от симптомов.

Важнейший специфический исход при терапевтических вмешательствах в популяции людей старческого возраста – сохранение физических и когнитивных функций. Можем ли мы использовать те же параметры, которые важны для оценки влияния АГ на риск у пациентов пожилого возраста, для отбора пациентов с целью определения необходимости антигипертензивной терапии и ее интенсивности? Стратификация популяций по признакам старческой астении или ее суррогатам (например, полипрагмазии) может пролить определенный свет на этот вопрос, и такой анализ соответствующих исследований был бы полезен. Следует рассматривать возможность уменьшения интенсивности антигипертензивной терапии у пациентов, получающих 3 антигипертензивных препарата и более, если систолическое АД снижается ниже 130 мм рт. ст. [63, 64]. Приведенные критерии не должны использоваться по принципу «есть или нет», поскольку по своей сути они могут изменяться во времени, но должны приниматься во внимание при решении вопроса о назначении антигипертензивной терапии у людей очень пожилого возраста.

Заключение

Необходимо продолжение работы над специфическими рекомендациями по лечению АГ в старческом возрасте с учетом старческой астении. Доступные на сегодняшний день данные оставляют открытыми многие ключевые вопросы ведения таких пациентов. Необходимо повышение осведомленности врачей о гериатрических подходах с доказанной эффективностью. Маркеры старческой астении – низкая скорость ходьбы, полипрагмазия, коморбидность, комбинированный «индекс хрупкости» – могут использоваться применительно к биологическому возрасту, а не паспортному в целях максимально индивидуализированного, пациентоориентированного лечения взамен ориентированного на болезнь, с пониманием сложной взаимосвязи в позднем периоде жизни между АД и риском клинических исходов, для определения, каким пациентам очень пожилого возраста антигипертензивная терапия будет полезна, а каким – нет.

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

Таблица 1. Рекомендации по антигипертензивной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста

1. Пациентам 80 лет и старше в хорошем физическом и психическом состоянии (без старческой астении) назначение медикаментозной антигипертензивной терапии рекомендуется при САД ≥ 160 мм рт. ст. с достижением САД 140–150 мм рт. ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности A).
2. Начало антигипертензивной терапии у пациентов моложе 80 лет без старческой астении может быть рассмотрено при САД 140 мм рт. ст. и выше с достижением целевого уровня менее 140 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости лечения. (Класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C).
3. У пациентов 80 лет и старше в хорошем физическом и психическом состоянии (без старческой астении) при исходном САД 160 мм рт. ст. и более рекомендуется целевой уровень САД 140–150 мм рт. ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности B).
4. У пациентов со старческой астенией решение об антигипертензивной терапии принимается лечащим врачом на основании мониторинга клинических эффектов лечения и в соответствии с индивидуальной переносимостью. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности C).
5. При достижении пациентом 80-летнего возраста следует рассмотреть продолжение антигипертензивной терапии без изменений при условии ее хорошей переносимости. (Класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C).
6. Все основные классы антигипертензивных препаратов могут быть использованы для лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста. Тиазидные диуретики и антагонисты кальция могут быть предпочтительны при лечении изолированной систолической АГ. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

Стеноз аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста

Профессор Ю.В. Котовская^{1,2}, Д.Х. Курашев², Н.А. Темненко¹, В.О. Гароян¹,
Н.Н. Хабибуллои¹, В.Л. Щербакова¹, д.м.н. Н.К. Рунихина², профессор О.Н. Ткачева²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «РГНКЦ», Москва

РЕЗЮМЕ

Аортальный стеноз остается наиболее распространенным пороком клапанного аппарата сердца у пациентов пожилого и старческого возраста и представляет собой проблему для диагностики и выбора способа лечения. Последние годы ознаменовались достижениями в области хирургии сердца, прежде всего в развитии методов транскатетерной замены (или имплантации) аортального клапана, что делает возможным коррекцию аортального стеноза у очень пожилых пациентов. Однако по-прежнему актуальными остаются проблемы оценки риска вмешательства, связанные с сопутствующими заболеваниями и уходом за пожилыми людьми. В представленном обзоре проанализированы данные о распространенности аортального стеноза, его патогенезе, консервативном и хирургическом лечении, суммированы современные подходы к диагностике и алгоритмы ведения аортального стеноза у пациентов старших возрастных групп с точки зрения работы мультидисциплинарной команды, включающей и врача-гериатра. Подробно описаны показания для оперативного вмешательства при аортальном стенозе и рекомендации по выбору метода вмешательства.

Ключевые слова: аортальный стеноз, пожилой возраст, старческая астения, мультиморбидность, транскатетерная замена аортального клапана.

Для цитирования: Котовская Ю.В., Курашев Д.Х., Темненко Н.А. и др. Стеноз аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста // РМЖ. 2017. № 25. С. 1833–1836.

ABSTRACT

Stenosis of the aortic valve in patients of elderly and senile age

Kotovskaya Yu.V.^{1,2}, Kurashov D.Kh.², Temnenko N.A.¹, Garoyan V.O.¹, Khabibulloi N.N.¹, Shcherbakova V.L.¹, Runikhina N.K.², Tkacheva O.N.²

¹Peoples' Friendship University of Russia

²Russian gerontological scientific and clinical center, Moscow

Aortic stenosis remains the most common cardiac valve disease in elderly and senile patients and presents a challenge for diagnosis and treatment choice. Recent years have been marked by advances in cardiac surgery, primarily in the development of transcatheter replacement methods (or implantation) of the aortic valve, which makes it possible to correct aortic stenosis in very elderly patients. However, problems of assessing the risk of interventions associated with concomitant diseases and care for the elderly patients remain relevant. The presented review analyzes the prevalence of aortic stenosis, its pathogenesis, conservative and surgical treatment, summarizes modern approaches to diagnosis and algorithms for aortic stenosis in patients of older age groups in terms of the work of a multidisciplinary team including the geriatric doctor. The indications for operative intervention in aortic stenosis and recommendations for choosing the intervention method are described in detail.

Key words: aortic stenosis, elderly age, senile asthenia, multimorbidity, transcatheter replacement of the aortic valve.

For citation: Kotovskaya Yu.V., Kurashov D.Kh., Temnenko N.A. et al. Stenosis of the aortic valve in patients of elderly and senile age // RMJ. 2017. № 25. P. 1833–1836.

Введение

Ввиду старения популяции аортальный стеноз остается наиболее распространенным пороком клапанного аппарата сердца. Аортальный стеноз у пациентов пожилого и старческого возраста представляет собой проблему как диагностического характера, так и выбора способа лечения. Несмотря на новые достижения в области хирургии сердца, прежде всего развитие методов транскатетерной замены (или имплантации) аортального клапана (ТЗАК), по-прежнему актуальными остаются проблемы, связанные с сопутствующими заболеваниями и уходом за пожилыми людьми [1].

Рост продолжительности жизни вследствие достижений современной медицины влечет за собой рост числа диагностированных аортальных стенозов. Распространенность аортального стеноза среди пациентов моложе 60 лет

низкая, но она возрастает среди пациентов старше 80 лет примерно на 10% [2]. Тяжесть течения аортального стеноза также усугубляется с возрастом, и у 1 из 8 человек старше 75 лет обнаруживаются умеренный или тяжелый аортальный стеноз [3].

Все это представляет собой значимую проблему здравоохранения, которая, очевидно, будет усугубляться по мере старения популяции.

Эпидемиология изменений аортального клапана

Изменения аортального клапана являются наиболее распространенными среди возрастоассоциированных (дегенеративных) изменений клапанного аппарата сердца у лиц пожилого и старческого возраста и наблюдаются более чем у 25% пациентов в возрасте старше 65. У большинства пациентов наблюдается умеренное утол-

шение створок и нормальная функция самого клапана – так называемый, аортальный склероз. Однако у 2–5% этих пациентов диагностируется значительный аортальный стеноз с нарушением оттока крови из левого желудочка [4].

Факторы риска и патогенеза развития аортального стеноза

Клинические факторы риска развития дегенеративного стеноза аортального клапана аналогичны таковым для атеросклероза коронарных сосудов [5]. Традиционные факторы риска для заболеваний сердечно-сосудистой системы, такие как возраст, мужской пол, курение, повышенный уровень липопротеидов низкой плотности и холестерина в крови, артериальная гипертония, метаболический синдром, ассоциированы с возникновением и прогрессированием аортального стеноза. Пожилые пациенты с аортальным стенозом обычно имеют сопутствующие заболевания коронарных или периферических сосудов. Факторы риска, ассоциированные с началом заболевания, могут отличаться от тех, которые способствуют развитию заболевания, но прогрессирует болезнь быстрее в пожилом возрасте [6].

Возрастоассоциированные изменения аортального клапана представляют собой хроническое прогрессирующее состояние. Умеренные фиброзно-кальцинозные изменения створок аортального клапана при прогрессировании достигают практически степени окостенения и становятся причиной значительной обструкции для тока крови из левого желудочка. Otto et al. [7] отметили, что первичные изменения аортального клапана включают в себя дезорганизованные коллагеновые волокна, клетки хронического воспаления, белки внеклеточного костного матрикса и минералы кости, что дает основания обсуждать хроническую воспалительную природу процесса. Гемодинамический стресс инициирует эндотелиальную дисфункцию, что также способствует разрушению аортального клапана [8]. Прогрессирующая кальцификация створок клапана приводит к увеличению их жесткости и к сужению отверстия. Со временем повышенный градиент давления в аорте приводит к перегрузке давлением в левом желудочке. Стенка левого желудочка утолщается, желудочек гипертрофируется. Устойчивая гипертрофия и давление со временем формируют левожелудочковую диастолическую дисфункцию и деформацию, что приводит к левожелудочковой недостаточности.

Попытки медикаментозной коррекции аортального стеноза

Учитывая сходство процессов коронарного атеросклероза и формирования/прогрессирования аортального стеноза, предполагалось, что профилактика и лечение сердечно-сосудистыми препаратами может способствовать замедлению прогрессирования аортального стеноза. Однако рандомизированные клинические исследования с использованием бета-адреноблокаторов или статинов [9] не оправдали эти надежды, не повлияв на скорость прогрессирования аортального стеноза. Применение статинов для уменьшения кальцификации в надежде, что это могло бы предотвратить прогрессирование аортального стеноза, привело к разочаровывающим результатам [10]. Хотя ранние исследования показали некоторую пользу, дальнейший метаанализ убедил, что статины не оказывают эффек-

та на структуру аортального клапана, функцию, кальцификацию, клинический результат [11]. Аналогичным образом исследовалась эффективность бисфосфонатов для замедления прогрессии аортального стеноза, но в проспективных исследованиях они оказались неэффективными. Есть надежды на другие лекарственные средства, например, некоторые исследования показали, что при применении ингибиторов АПФ изменялись параметры гемодинамики благодаря разгрузке левого желудочка, хотя необходимы дальнейшие исследования в этой области [12].

Аортальный стеноз и коморбидность в пожилом и старческом возрасте

При обследовании пожилых пациентов на наличие аортального стеноза, клиницисты часто концентрируют внимание только на клапане как на основной причине жалоб больного. Однако следует принимать во внимание наличие сопутствующих, часто тяжелых, заболеваний. Сопутствующие заболевания могут оказывать влияние на исход оперативного лечения, что делает необходимым всестороннее обследование пациента. У пожилых пациентов с тяжелыми легочными заболеваниями, такими как легочная гипертензия или хроническая обструктивная болезнь легких, может оказаться затруднительным распознать, являются ли симптомы признаками сердечно-сосудистой или легочной патологии. Замена аортального клапана может и не улучшить клинические симптомы или исход заболевания. У пациентов, перенесших ТЗАК, в 60% случаев наблюдалось значительное нарушение функции легких, более 30% пациентов нуждались в оксигенотерапии [13]. У пациентов с серьезной легочной патологией, подвергшихся замене аортального клапана, было замечено увеличение заболеваемости и смертности [14]. Другое небольшое когортное исследование установило, что в 77% случаев имеют место значительные нарушения дыхания во сне [15]. Хроническая болезнь почек, заболевания печени и анемия были независимо ассоциированы с возрастанием смертности после замены аортального клапана [16].

Трудности диагностики аортального стеноза в пожилом и старческом возрасте

При обследовании пациентов пожилого и старческого возраста с аортальным стенозом важно тщательно и всесторонне собрать подробный анамнез. Три главных симптома аортального стеноза, говорящие о необходимости срочной замены клапана: стенокардия, синкопе или симптомы сердечной недостаточности (включая ортопноэ, отеки, пароксизмальную ночную одышку). У пожилых людей бывает трудно выявить эти симптомы, т. к. большинство пациентов ограничены в подвижности или могут не предъявлять активных жалоб. Неотъемлемой частью диагностики является вовлечение родственников или сиделок, которые могут заметить изменение активности, аппетита, общего состояния пожилого человека. Во время нагрузочных тестов (под строгим наблюдением) можно выявить пациентов с бессимптомным течением; оценивая походку, можно определить, является ли аортальный стеноз причиной гемодинамических нарушений. Несмотря на то что пациенты могут иметь бессимптомное течение аортального стеноза за счет отсутствия функциональных нарушений, тем не менее возможна очень высокая частота доказанных методом ЭхоКГ значи-

тельных аортальных стенозов, и пациентам должно быть гарантировано наблюдение специалистом [17].

Важно установить, относится ли симптом к аортальному стенозу, поскольку наличие симптомов оказывает влияние на тактику ведения пациентов. У пациентов с ограничением подвижности, детренированных или с кислородозависимым заболеванием легких может наблюдаться одышка, не связанная с патологией клапана, так что замена клапана пользы не принесет.

Физическое обследование может указать на степень тяжести аортального стеноза и помочь оценить нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Вследствие стеноза аортального клапана и гипертрофии левого желудочка увеличивается сила сердечных сокращений и возникает раздвоенный резкий систолический шум. Ослабленное систолическое дрожание лучше всего выслушивается во втором межреберье справа или слева от грудины, но жесткость сосудистой стенки может замаскировать раздвоенный систолический шум, а дорсальный кифоз может затруднить определение дрожания. У пожилых пациентов интенсивность дрожания может даже уменьшиться по мере снижения ударного объема. При тяжелом течении аортального стеноза аортальный компонент второго тона сердца либо сглажен, либо отсутствует. При подозрении на аортальный стеноз по данным физического исследования необходимо проведение ЭхоКГ.

Трансторакальная ЭхоКГ – «золотой стандарт» диагностики аортального стеноза. Оценка толщины стенки левого желудочка, систолической функции, морфологии аортального клапана может быть произведена с двухмерной визуализацией. Допплер-ЭхоКГ предоставляет информацию о гемодинамике, степени тяжести стеноза клапана и регургитации, давлении в легочной артерии. Аортальный стеноз считается тяжелым, если пиковая скорость превышает 4 м/с, пиковый градиент выше 64 мм рт. ст., средний градиент выше 40 мм рт. ст., аортальный клапан меньше 1,0 см² [18]. Дальнейшее тестирование может быть полезно в будущем, если течение заболевания бессимптомное.

Клиницисты не должны полагаться исключительно на данные ЭхоКГ для постановки клинического диагноза. Крайне важно сопоставить историю болезни, данные объективного осмотра и результаты визуализирующих исследований. Это позволит врачу быть осведомленным о любых несоответствиях, которые могут потребовать дальнейших обследований. Другие методы визуализации для дальнейшего обследования – чреспищеводная ЭхоКГ, КТ, МРТ сердца и катетеризация сердца (ангиография). Как только принимается решение о проведении операции по замене аортального клапана, должны быть оценены анатомия коронарных сосудов и необходимость сопутствующей коронарной реваскуляризации.

Лечение

После появления симптомов аортального стеноза двухгодичная выживаемость не превышает 50%. Показания к хирургическому лечению отражены в таблице 1. Трансплантация аортального клапана на открытом сердце или же транскатетерно – единственные способы лечения, которые снижают заболеваемость и смертность от подтвержденного аортального стеноза. До появления ТЗАК более трети пациентов не имели возможности получить хирургическое лечение по замене аортального

клапана в связи с возрастными сопутствующими заболеваниями [19]. ТЗАК появилась как альтернатива для тех, кто не способен перенести открытую операцию или имеет высокие риски, связанные с имплантацией клапана. Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов 2017 г. [20] советуют провести замену клапана у пациентов с выраженной симптоматикой левожелудочковой недостаточности при наличии тяжелого аортального стеноза. Что еще более важно, рекомендуется междисциплинарный подход команды для принятия решения об индивидуальном плане ведения пациента. Это имеет первостепенное значение для пациентов пожилого возраста, у которых наблюдаются нетрадиционные факторы риска, не отмеченные у более молодых пациентов. Говоря о рисках, важно оценить наличие и тяжесть старческой астении, зависимость от посторонней помощи, мобильность, когнитивные функции, мальнутрицию, риск падений. Важно обоюдно принять решение – врачом и пациентом.

Старческая астения – состояние уязвимости, синдром, характеризующийся уменьшением резервных сил организма, снижением устойчивости к стрессам [21]. Такой подход позволяет лучше определить физиологический возраст пациента [22]. Накапливается все больше данных, указывающих на увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со старческой астенией вне зависимости от других сопутствующих заболеваний. Традиционно операционные риски при замене аортального клапана оцениваются по двум шкалам: STS [23] и ESCORE [24]. К сожалению, ни одна из этих шкал не учитывает в полной мере наличие старческой астении, когнитивные нарушения, мультиморбидность, социальный статус, которые имеют большое значение именно для пациентов пожилого и старческого возраста, подвергающихся вмешательству по трансплантации клапана. Оценка скорости ходьбы, комплексная гериатрическая оценка необходимы для всех пожилых, сложных пациентов с признаками стеноза аортального клапана, т. к. это может предсказать риск дальнейших исходов дополнительно к риску, оцененному по традиционным шкалам. Другие факторы, которые должны быть рассмотрены перед принятием решения о замене клапана, включают хирургический высокий риск, нарушение систолической функции левого желудочка, низкие градиенты давления, снижение ударного объема, тяжелый фиброз миокарда, тяжелую легочную гипертензию [25].

Несмотря на многочисленные сопутствующие заболевания у людей пожилого и старческого возраста, исходы при замене аортального клапана улучшаются. Vasques et al., проанализировав 48 исследований с пациентами старше 80 лет, выявили снижение показателей заболеваемости и смертности с 7,5 до 5,8% за последние 20 лет [26]. В эпоху ТЗАК, с 2000 г., послеоперационная летальность 80-летних была между 2,4 и 6,8%. К наиболее грозным послеоперационным осложнениям относятся инсульт, параклапанный отек, сосудистые осложнения (перфорация сосуда, гематома, кровотечение). Рандомизированные исследования показали, что нет значительной разницы в смертности от хирургической трансплантации клапана на открытом сердце или ТЗАК у пациентов с высокими рисками. Пациенты, подвергшиеся трансплантации аортального клапана на открытом сердце, в большей степени подвержены риску возникновения

кровотечений, повреждения почек и фибрилляции предсердий, тогда как пациенты, которым провели ТЗАК, имеют более высокие риски сосудистых осложнений, возникновения регургитации, установки постоянного кардиостимулятора [14]. Последние исследования ТЗАК у пожилых показали, что, несмотря на существенные сопутствующие заболевания, старческую астению и высокие баллы по шкале STS, имеются преимущества в прогнозировании выживаемости наряду с улучшением функций и качества жизни [27].

Пожилым пациентам и их родственникам должна быть предоставлена информация о рисках и преимуществах трансплантации аортального клапана на открытом сердце и ТЗАК. Совместное принятие решение о трансплантации клапана предполагает обсуждение с пациентами их ожиданий и постановку реалистических целей: повышение качества жизни и снижение тяжести заболевания. С помощью гериатров, прошедших подготовку по гериатрии, терапевтов и врачей общей практики становится возможно более качественное выявление пациентов со старческой астенией, сниженным физиологическим резервом, а также пациентов с потенциалом к восстановлению после хирургического вмешательства. Создание системы для согласования целей и результатов лечения может помочь в принятии решений относительно возможных вариантов лечения пациентов. Если пациент относится к группе высокого риска и существуют обоснованные предположения, что хирургическое вмешательство не окажет пользы, пациента следует ориентировать на планирование оставшегося периода

жизни. Для всех пациентов необходимо определить цели лечения.

Заключение

После трансплантации клапана принципиальным является тщательный мониторинг и контроль сопутствующих заболеваний. Пациенты пожилого и старческого возраста относятся к группе более высокого риска по кровотечению, почечной недостаточности, аритмий, блокады проводящей системы сердца, когнитивных нарушений. У пациентов с тяжелыми аортальными стенозами с выраженной симптоматикой имеется значительное снижение предоперационного функционального статуса, тяжелое нарушение питания, что оставляет пациентов в категории высокого риска и в послеоперационном периоде. Jagielak et al. [28] показали, что среди пациентов старшего возраста, подвергшихся трансплантации аортального клапана, у 39,4% была диагностирована кахексия. Госпитализация неизменно связана со снижением функционального статуса, а послеоперационный делирий может привести к снижению когнитивных функций. Активизация и реабилитация после трансплантации клапана имеют важное значение для улучшения исходов у пациентов пожилого и старческого возраста после ТЗАК. Пристальное наблюдение лечащим врачом и гериатром оправдано в целях оценки долгосрочных послеоперационных осложнений или изменений в состоянии здоровья.

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

Таблица 1. Показания для вмешательства при аортальном стенозе и рекомендации по выбору метода вмешательства

Признаки аортального стеноза	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Симптомный аортальный стеноз		
Вмешательство показано при симптомном тяжелом аортальном стенозе с высоким градиентом давления (средний градиент ≥ 40 мм рт. ст. или пиковая скорость $\geq 4,0$ м/с).	I	B
Вмешательство показано при симптомном тяжелом аортальном стенозе у пациентов с низким градиентом давления (< 40 мм рт. ст.), низкой ФВ с доказанным резервом кровотока (сократительным резервом), исключая ложный аортальный стеноз	I	C
Вмешательство должно быть рассмотрено у симптомных пациентов с низкой скоростью кровотока и низким градиентом (< 40 мм рт. ст.), нормальной ФВ без сократительного резерва после подтверждения значительного аортального стеноза	IIa	C
Вмешательство должно быть рассмотрено у симптомных пациентов с низкой скоростью кровотока и низким градиентом (< 40 мм рт. ст.), нормальной ФВ без сократительного резерва после подтверждения значительного аортального стеноза, особенно если индекс кальцификации, по данным КТ, указывает на значительный аортальный стеноз	IIa	C
Вмешательство не должно выполняться у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями, при маловероятном улучшении качества жизни или выживании больного	III	C
Бессимптомные пациенты, подходящие для хирургической трансплантации аортального клапана		
Хирургическая замена аортального клапана (ХЗАК) показана бессимптомным пациентам с тяжелым аортальным стенозом и систолической дисфункцией ЛЖ $< 50\%$ независимо от других причин	I	C
ХЗАК показана бессимптомным пациентам, если при патологическом нагрузочном тесте выявились симптомы, точно указывающие на аортальный стеноз	I	C
ХЗАК следует рассмотреть у бессимптомных пациентов, если патологический нагрузочный тест показал снижение АД ниже исходных значений	IIa	C
ХЗАК следует рассмотреть у бессимптомных пациентов с нормальной ФВ и отсутствием указанных выше изменений при нагрузочном тесте, если хирургические риски низкие и есть один из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • значительный аортальный стеноз $V_{max} > 5,5$ м/с; • значительная кальцификация и скорость прогрессирования $V_{max} \geq 0,3$ м/с/год; • значительно повышенные уровни предсердного натрийуретического пептида (более чем трехкратное повышение относительно нормального уровня для данного возраста и пола), подтвержденное повторными измерениями, без иных причин; • тяжелая легочная гипертензия (АД выше 60 мм рт. ст., подтвержденная инвазивным исследованием) без иных причин 	IIa	C

Мифы и реальность. Риск сердечно-сосудистых осложнений у коморбидного больного



24 октября 2017 г. в Санкт-Петербурге в рамках Российского национального конгресса кардиологов состоялся симпозиум «Мифы и реальность. Риск сердечно-сосудистых осложнений у коморбидного больного», на котором обсуждались проблемы подбора эффективного лечения у пациентов с артериальной гипертензией и коморбидными состояниями.



Первым на симпозиуме выступил д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФДПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Е.Е. Аверин с докладом на тему «Мифы и реальность: обзор мирового опыта лечения АГ».

В своем докладе профессор Е.Е. Аверин представил последние статистические данные по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире и в Российской Федерации (РФ), в т. ч. представленные на 27-м ежегодном конгрессе Европейского общества по артериальной гипертензии (АГ) (ESH) в Милане. При анализе было выявлено, что в РФ смертность от ССЗ не самая высокая в мире, однако необходимо продолжение работы для дальнейшего снижения данного показателя, причем особое внимание должно уделяться пациентам с коморбидными заболеваниями.

В последние годы наблюдается неуклонный рост числа пациентов с коморбидными состояниями. Так, по прогнозам, по сравнению с предыдущим годом количество пациентов с ожирением возрастет на 40%, что приведет к увеличению риска развития АГ, сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний почек и других патологий. Одни из первых забили тревогу педиатры,

которые ожидают в ближайшие годы увеличения числа подростков (10–15 лет) с ожирением, что приведет во взрослом возрасте к более раннему развитию ССЗ и связанных с ними коморбидных состояний.

Профессор Е.Е. Аверин указал новые целевые показатели, к которым необходимо стремиться у данной когорты пациентов согласно современным рекомендациям:

- артериальное давление (АД) у пациентов с СД – ниже 140/85 мм рт. ст., у пациентов с заболеваниями почек – 130/80 мм рт. ст.;
- значение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – до 1,5 ммоль/л (прежний целевой уровень – 1,8 ммоль/л);
- частота сердечных сокращений (ЧСС) при ИБС в пределах 55–60 уд/мин;
- поддержание уровня гликемии в соответствии с целевыми значениями для молодого, среднего возраста и пожилых пациентов.

Как известно, антигипертензивная терапия может повышать риск развития СД 2-го типа. 23 февраля 2017 г. была опубликована работа, в которой проводился анализ всех 5 групп антигипертензивных препаратов и их комбинаций при лечении АГ, а также их влияния на риск развития СД. По результатам исследования, только 2 группы препаратов – сартаны и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) обладают профилактическим эффектом в отношении развития СД. При этом в перечне лекарств, рекомендуемых к назначению, рамиприл занял 4-е место, а амлодипин – 12-е место.

В опубликованных статьях 2013 и 2016 гг. приведены данные по эффективности применения комбинации рамиприл+амлодипин (Эгипрес[®], ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) и влиянию на метаболические показатели: было отмечено улучшение гликемии натощак, снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), ЛПНП, триглицеридов и отсутствие ухудшения течения СД и других заболеваний.

Профессор Е.Е. Аверин также осветил результаты европейских проспективных многоцентровых исследований RAMONA и RAMSES с участием более 12 тыс. пациентов.

В исследовании RAMSES проводилась оценка эффективности и безопасности комбинации рамиприл+амлодипин более чем у 6 тыс. пациентов с метаболическим синдромом (МС), у 99% из которых был повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): 40% пациентов страдали табакозависимостью, треть пациентов – ожирением, треть – СД, более чем у 60% была выявлена дислипидемия, у части пациентов – гиперурикемия. В результате применения комбинации рамиприл+амлодипин отмечено снижение суточного систолического АД (АДсист.) на 17%, диастолического (АДдиаст.) – на 19%. Было отмечено, что чем точнее пациент выполнял рекомендации по применению препарата, тем лучше были результаты по достижению целевых показателей. По результатам суточного мониторирования АД, за 6 мес. произошло снижение дневного и ночного АД: АДсист. – на 12%, АДдиаст. – на 10–11%. Таким образом, применение комбинации рамиприл+амлодипин привело к снижению как систолического, так и диастолического АД.

В каждом из этих исследований были выделены отдельные подгруппы пациентов – с СД и МС. 55–75% пациентов достигли целевых значений АД при применении комбинации рамиприл+амлодипин. В подгруппе СД 2-го

типа было отмечено снижение систолического и диастолического АД уже через 4 мес. после начала терапии: АДсист. снизилось на 26 мм рт. ст., АДдиаст. – на 12 мм рт. ст.

Особенностью комбинации рамиприл+амлодипин (Эгипрес[®]) является удобство дозирования. На сегодняшний день существует 4 варианта дозировок препарата: 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг рамиприла/амлодипина соответственно, что позволяет повысить приверженность к терапии у пациентов.

Профессор Е.Е. Аверин привел результаты исследования в Польше с участием 45 тыс. пациентов, находящихся на антигипертензивной терапии. До включения в исследование целевое значение АД удалось достичь лишь у 23% пациентов, при переводе пациентов на фиксированную комбинацию рамиприл+амлодипин частота достижения целевых значений у пациентов увеличилась в 3,5 раза (до 80% пациентов). Для выявления причины такого значительного эффекта был проведен опрос среди европейских врачей, который показал, что пациенты, как и во всех других странах мира, могли полностью не соблюдать назначение врачей, пропускать прием препарата, самостоятельно менять дозировки или вовсе прекращать применение лекарственного средства. В таких случаях наиболее важную роль играет период полувыведения амлодипина (около 45 часов): при пропуске приема фиксированного препарата сохранялся «резерв» для поддержания целевого АД. Данное свойство фиксированной комбинации особенно актуально у пациентов с когнитивными нарушениями.

Также исследовалась приверженность терапии спустя 1 год от назначения свободной или фиксированной комбинации. По результатам выявлено различие в приверженности терапии около 59%: приверженность фиксированной комбинации выше в 1,5 раза по сравнению с таковой при приеме свободной комбинации. Оценка приверженности при переходе с монотерапии (1 таблетка) на фиксированную терапию (1 таблетка) показала, что приверженность фиксированной комбинации была больше на 80% по сравнению с приверженностью монотерапии. Режим приема фиксированной комбинации пациенты соблюдали на протяжении 270 дней лечения, монотерапии – 190 дней. Таким образом, применение фиксированных комбинаций не только позволяет достичь целевого уровня АД, но и увеличивает приверженность терапии.

В фокусе внимания исследования RAMONA были пациенты с АГ и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), у которых типична трудность достижения целевых значений. По результатам исследования чем ниже СКФ, тем труднее достижение целевого АД. В исследовании RAMIPROT был доказан дозозависимый нефропротективный эффект рамиприла, причем при разделении максимальной суточной дозы 10 мг на 2 приема (утро/вечер) нефропротективный эффект увеличивался.

Была изучена особо тяжелая группа больных – пациенты со значительным снижением СКФ. Результаты 6-летнего наблюдения за 136 тыс. пациентов показали, что при использовании комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на рамиприле, риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности снижается на 8%, число госпитализаций – на 25%, смертность – на 56%.

Исследование переносимости комбинации рамиприл+амлодипин в Польше с участием 24 тыс. пациентов показало очень благоприятный профиль: при монотерапии

отеchnый синдром наблюдался у 30% пациентов, при использовании фиксированной комбинации (благодаря влиянию рамиприла на тонус сосудов) частота этого побочного эффекта снижалась.

Докладчик сделал вывод, что комбинация рамиприл+амлодипин позволяет снизить риск развития СД (в т. ч. у пациентов с МС), достигнуть целевых значений как систолического, так и диастолического АД, увеличить приверженность пациентов к терапии, улучшить переносимость лечения. Данная комбинация может применяться у сложных пациентов с хроническими почечными заболеваниями.



Работу симпозиума продолжил доцент кафедры психиатрии ВМедА им. С.М. Кирова, д.м.н. Е.С. Курасов с докладом «Тревожно-депрессивные расстройства и артериальная гипертензия: миф или реальность».

Е.С. Курасов отметил тесную взаимосвязь соматических заболеваний и психических расстройств. Распространенность депрессии в популяции в среднем составляет около 18%, а у пациентов с кардиологическими заболеваниями – до 50%, при этом сочетание кардиологической патологии и депрессии встречается у 20–50% пациентов.

Современный взгляд на взаимосвязь психических и соматических расстройств был отражен в 369-м бюллетене ВОЗ, в котором отдельно подчеркивается не только значительный вклад депрессивных расстройств в общую заболеваемость, но и взаимосвязь депрессии и ССЗ: ССЗ могут приводить к развитию депрессии и наоборот.

Распространенность тревожно-депрессивных расстройств преобладает у пациентов с ССЗ, при этом депрессия неоспоримо увеличивает смертность от инфаркта миокарда (ИМ) в 5-летней перспективе.

В настоящее время общее число пациентов с депрессией в РФ достигает 8 млн. человек, 70% из них не имеют установленного диагноза, при этом только 1,5 млн человек получают должную терапию. У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами наблюдается порочный круг: уровень тревожности достигает панического уровня и переходит в депрессию, что, в свою очередь, еще больше усиливает тревожную симптоматику и снижает результаты лечения соматического заболевания.

Взаимосвязь психических и соматических заболеваний часто встречается в практике терапевта, при этом депрессивные расстройства оказывают негативное влияние на соматику:

- провоцируют соматические заболевания, повышают риск возникновения и ухудшения течения АГ, ИБС и пр.;
- ухудшают результаты лечения;
- снижают приверженность пациентов (комплаентность) терапии;
- увеличивают срок пребывания в стационаре;
- являются причиной феномена «вращающихся дней» в кардиологии, когда у пациента после «выхода во внешний мир» появляются тревога и ухудшение состояния и следует повторная госпитализация в стационар.

Основой для формирования психических нарушений у кардиологических больных являются нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси: гипоталамус посредством стимуляции выделения адренокортикотропных гормонов запускает цепь гормонального стресса. При хроническом стрессе могут развиваться заболевания: АГ, СД, нарушения мозгового кровообращения и др.

При этом наиболее важны 4 вида взаимосвязей:

- 1) психосоматические заболевания – когда психическое расстройство влияет на развитие соматического;
- 2) реакция личности на болезнь (нозогенные расстройства);
- 3) депрессия – следствие органического поражения центральной нервной системы;
- 4) соматизированная (маскированная) депрессия.

Отмечается, что выраженность неврологической симптоматики увеличивается на фоне АГ. Реализация данного механизма осуществляется через вегетативный симпатический отдел нервной системы.

Е.С. Курасов отмечает, что с 1930-х годов при лечении тревожных психических расстройств использовались психотропные препараты (в частности, барбитураты), в настоящее время на первое место вышли транквилизаторы (анксиолитики). Выделяют три поколения транквилизаторов:

1-е поколение: мепробамат, бенактизин и др., при использовании которых отмечается «поведенческая» токсичность (слабость, нарушения координации и др.);

2-е поколение – бензодиазепины, при длительном применении формируется привыкание, при прекращении приема препарата – синдром отмены;

3-е поколение – бупирон.

Грандаксин (ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) не ухудшает когнитивные и психомоторные функции, хорошо метаболизируется, не вызывает зависимости. Назначается при соматических заболеваниях (в т. ч. при АГ) в дозировке от 50 до 300 мг/сут, причем возможно назначение в II и III триместрах беременности.

Бупирон («Спитомин», ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) из норадреналин-серотониновой группы, оказывает противотревожное и легкое антидепрессивное действие (в т. ч. у кардиологических больных), при этом по эффективности не уступает диазепаму. Проявление сонливости ниже, чем у других представителей группы. Возможно длительное применение препарата (до 1 года). Особенно длительное применение препарата (до 1 года). Особенностью является кумулятивный эффект: после первого приема препарата значимый эффект не наблюдается, после 1-й недели применения эффект нарастает.

Особое значение в лечении заболевания, по мнению докладчика, занимает психотерапия, особенно когнитивно-поведенческая терапия. Однако многие пациенты

отказываются от данного вида лечения из-за предубеждений и/или нежелания признавать проблему, в связи с чем на первый план выходит фармакотерапия, к которой постепенно присоединяется психотерапия.

Таким образом, совместное ведение пациента кардиологом и психиатром, назначение фармакологических и психотерапевтических методов лечения приводят к улучшению самочувствия и качества жизни этих пациентов.



С заключительным докладом «Новые возможности коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений» выступил председатель сессии д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ПМ» С.Ю. Марцевич.

АГ – фактор риска развития ССЗ и смертности от ССЗ. Современные рекомендации (2013) определяют главную цель лечения – снижение риска развития ССЗ и смертности от данных заболеваний, достижение целевых значений АД (140/90 мм рт. ст.). Стратегия лечения зависит не только от цифр АД, но и от риска.

Согласно современным рекомендациям, существует следующий алгоритм назначения терапии:

- монотерапия показана пациентам с невысоким риском развития ССО и невысокими цифрами АД;
- комбинированная терапия показана пациентам со средним и высоким риском развития ССО, причем назначается с первых дней лечения.

С точки зрения клинициста, целесообразно назначение препаратов по отдельности, однако увеличение числа лекарственных средств и разброс времени их приема снижает приверженность терапии. В этом случае актуально применение фиксированных комбинаций, которые повышают комплаентность и снижают риск назначения врачом неверных комбинаций.

Для оценки приверженности пациентов к лечению были использованы данные двух амбулаторных регистров: в 1-й регистр вошли пациенты, пришедшие на амбулаторный прием в г. Рязани, во 2-й регистр – пациенты, пришедшие на прием в специализированный научный центр (проводился в лечебной организации докладчика). Анализ показал, что достоверно значимых различий при выборе

стратегии лечения АГ нет. Однако достижение целевого АД в 2 раза чаще наблюдалось во 2-м регистре. Анализ показал, что причина была не в назначаемых препаратах, а в приверженности лечению. В 1-м регистре практическому врачу поликлиники было трудно контролировать соблюдение режима лечения пациентами. Врачи научного центра лучше разбирались в проблеме приверженности терапии и имели возможность контролировать ее. Дальнейший анализ показал, что 15% больных в обоих регистрах была назначена фиксированная комбинация, в остальных случаях врачи назначали комбинированную терапию отдельными препаратами.

Профессор С.Ю. Марцевич сообщил о новой на современном фармацевтическом рынке комбинации рамирил+амлодипин (Эгипрес®, ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия). По мнению докладчика, рамирил – недостаточно широко известен в РФ, хотя на Западе является часто назначаемым препаратом с хорошей доказательной базой. Добавление рамирила к стандартной терапии АГ позволяет существенно снизить риски развития ССО (смертность, ИМ, инсульт и пр.).

Задачами наблюдательного исследования ГРАНАТ с участием нескольких лечебных центров стали изучение эффективности и безопасности назначения комбинированных препаратов и приверженности терапии этими комбинированными препаратами.

В исследовании ГРАНАТ-1 изучались также аспекты приверженности антигипертензивной терапии пациентов с АГ и МС на примере фиксированной комбинации рамирил+амлодипин.

В исследовании применялся дополнительный метод оценки – шкала комплаентности Мориски-Грин, которая представляет собой клиничко-психологическую методику, предназначенную для предварительной оценки комплаентности и скринингового выявления недостаточно комплаентных больных в рутинной врачебной практике.

По результатам исследования, у пациентов с изначально низкой приверженностью лечению по шкале Мориски-Грин благодаря возможности титрования (удобная форма выпуска препарата, наличие 4-х вариантов фиксированной комбинации с различными дозировками компонентов), достижению целевых цифр АД и регулярным посещениям врача приверженность значительно увеличилась в конце исследования.

В исследовании ГРАНАТ-2 приняли участие пациенты с АГ и ХОБЛ, которым противопоказана терапия бета-блокаторами. У данной группы пациентов подбор дозы препарата начинался с минимальных дозировок с постепенным титрованием. По результатам работы комплаентность также увеличилась. Важность приверженности терапии подтверждает факт, что низкая комплаентность ведет к ухудшению результатов лечения, в т. ч. долгосрочных.

В заключение профессор С.Ю. Марцевич, опираясь на высказывание известного американского кардиолога Нормана Каплана «когда говорят о плохой приверженности терапии, то надо говорить о трех игроках – враче, больном, лекарстве», подчеркнул, что при грамотном выборе лекарственного препарата (фактор врача), возможности удобного применения, хорошей эффективности, переносимости (фактор лекарства), следовании рекомендациям врача (фактор пациента) возможно достичь хороших результатов лечения.

Актуальные вопросы применения бета-блокаторов в клинической практике: все ли известно практическому врачу



25 октября 2017 г. в Санкт-Петербурге в рамках Российского национального конгресса кардиологов состоялся симпозиум «Актуальные вопросы применения бета-блокаторов в клинической практике: все ли известно практическому врачу».



Симпозиум открыл руководитель отдела профилактической фармакологии ФГБУ НМИЦ ПМ д.м.н., профессор С.Ю. Марцевич с докладом «Доказательная база бета-блокаторов и реальная клиническая практика».

По мнению профессора С.Ю. Марцевича, в настоящее время бета-адреноблокаторы (БАБ) остаются одной из основных групп лекарственных препаратов, широко применяющихся при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Относительно БАБ накоплена значительная доказательная база, которой нет у многих препаратов, используемых в кардиологии. В англоязычной литературе используется термин «live saving drugs» («лекарства, спасающие жизнь»), который в полной мере применим к БАБ.

В кардиологии многие группы препаратов представлены несколькими лекарственными средствами. Уже 20–30 лет используется термин «me-too drugs», что дословно переводится как «и мы такие же». То есть при доказательстве свойств одного препарата из класса их переносят на другие

препараты этого же класса, что с точки зрения доказательной медицины сомнительно.

Поэтому крайне актуальными являются вопросы взаимозаменяемости БАБ, получения в реальной клинической практике результатов, продемонстрированных в крупных исследованиях, замены лекарственных форм, а также взаимозаменяемости оригинальной формы препарата и дженерика. Причем по последнему вопросу объективных данных практически никогда нет.

Профессор С.Ю. Марцевич подчеркнул неоднородность группы БАБ, в связи с чем к ним довольно сложно применить понятие класс-эффекта. Поэтому проблема выбора конкретного препарата в определенной клинической ситуации остается крайне актуальной.

Необходимо обращать внимание на селективность БАБ, однако она важна в первую очередь не для оценки эффекта препарата, а для безопасности его применения. Селективность БАБ – важное свойство, но не всегда определяющее. Важен источник получения данных о селективности препарата. Так, на примере небиволола можно проследить изменение данных о его селективности в зависимости от модели, на которой она оценивалась: в эксперименте на морских свинках селективность была значительно выше, чем в клинической практике. Также селективность уменьшается при увеличении дозы

препарата, поэтому чем больше доза, тем меньше различий между препаратами по селективности.

Важно помнить о внутренней симпатомиметической активности, а также о дополнительных свойствах того или иного БАБ. В основном это вазодилатирующий эффект (альфа₁-адреноблокирующее действие, которое обуславливает вазодилатацию). Из БАБ им обладают только два: небиволол и карведилол. Немаловажной характеристикой является период полувыведения лекарственного средства (ЛС), который, безусловно, не равен периоду действия лекарства. Период полувыведения – это то время, за которое препарат наполовину выводится из крови, т. е. концентрация снижается в 2 раза.

Необходимо помнить и о противопоказаниях к применению БАБ, они связаны с их прямым действием. В первую очередь это бронхиальная астма, которая относится к абсолютным противопоказаниям к применению любого БАБ вне зависимости от его селективности. Есть и целый ряд относительных противопоказаний, которые описаны в рекомендациях.

Если вернуться к доказательной базе, то БАБ были одними из первых кардиологических препаратов, дающих не только кратковременный клинический эффект, но и доказавших влияние на исходы болезни. В первую очередь это было продемонстрировано для больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ). Несмотря на то что в последние годы летальность при ОИМ снизилась, этот показатель продолжает оставаться достаточно высоким, особенно в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). БАБ стали первыми препаратами, применение которых позволило улучшить прогноз пациентов как в острой, так и в отдаленных стадиях ИМ. Этот эффект был доказан для трех препаратов из класса БАБ, безусловный лидер среди которых – метопролола тартрат (Эгилок, ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия). Именно он использовался во всех крупных клинических исследованиях, доказавших положительное влияние БАБ на исходы ОИМ, особенно отдаленные. Высокая оценка роли БАБ в кардиологии подтверждается присуждением в 1988 г. разработчикам данного класса препаратов, в частности Джеймсу Блеку, Нобелевской премии.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных, перенесших ОИМ с подъемом сегмента ST, назначение БАБ показано всем больным, имеющим сниженную фракцию выброса (ФВ) и признаки сердечной недостаточности (СН) (класс рекомендаций 1, уровень доказательства А). В рекомендациях также отмечается необходимость назначения БАБ менее тяжелым больным после выполнения первичной чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКВ) при отсутствии противопоказаний и без признаков острой левожелудочковой недостаточности. Ряд исследований показал, что слишком раннее назначение БАБ (в первые дни) при наличии признаков кардиогенного шока тактически не верно, что отражено в рекомендациях (класс 3).

Согласно рекомендациям 2015 г. (1Б), больным, перенесшим ОИМ без стойкого подъема сегмента ST, рекомендовано раннее начало лечения БАБ при продолжающихся симптомах ишемии, если отсутствуют противопоказания. При этом постоянное лечение БАБ рекомендуется продолжать всем пациентам за исключением пациентов с классом Killip 3 и выше.

При лечении больных со стабильной стенокардией напряжения (рекомендации 2013 г.) БАБ, как антиангинальные препараты, относятся к первой линии терапии, наряду с другими лекарственными средствами, в частности антагонистами кальция, и позволяют улучшить симптомы болезни (высокий класс доказательности).

Произошли изменения в рекомендациях для больных с хронически протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС): если прежние рекомендации требовали от врача назначения БАБ всем пациентам с диагнозом ИБС при отсутствии противопоказаний, то в настоящих рекомендациях отмечается доказанная эффективность БАБ только у пациентов, перенесших ОИМ или страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В рекомендациях 2016 г. по лечению больных с ХСН рекомендуется добавлять БАБ к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (высокий уровень доказательности).

Профессор С.Ю. Марцевич порекомендовал обращать внимание на химический состав препарата: на примере метопролола можно увидеть, что в составе лекарственных средств используются разные соли в зависимости от показаний. У больных, перенесших ОИМ, наибольшей доказательной базой обладает метопролола тартрат (данный факт отражен в американских инструкциях по применению препарата в отличие от российских), в то время как у больных с ХСН – другая соль, метопролола сукцинат.

Также докладчик отметил важность соответствия свойств дженерика свойствам оригинального препарата (оригинальным препаратом метопролола тартрата является Беталок). Для препарата Эгилок компании «ЭГИС» доказана биоэквивалентность с оригинальным метопролола тартратом.

Профессор С.Ю. Марцевич подчеркнул, что клиническая практика не всегда соответствует данным рекомендациям и инструкциям. При сравнении основных показателей больных в двух регистрах (регистр Центра профилактической медицины и регистр РЕКВАЗА) по тяжести и коморбидности они оказались достаточно близки. При сравнении тактики назначения БАБ разница была очевидна. Врачи специализированного центра более активно использовали БАБ при показаниях (ИБС, ИМ в анамнезе, ХСН), чем врачи амбулаторного звена. При этом в ходе лечения АГ разницы не наблюдалось. В специализированном стационаре при возможности заменяли БАБ на другие группы препаратов, видимо, из-за противопоказаний к назначению БАБ. При относительных противопоказаниях врачи специализированного стационара стремились назначать БАБ только при прямых показаниях, что было оправдано с точки зрения доказательной медицины. По неизвестной причине в обоих регистрах врачи отдавали предпочтение бисопрололу, а метопрололу уделялось недостаточное внимание даже при наличии у пациентов в анамнезе ОИМ, что требовало определенной тактики лечения.

Таким образом, БАБ, несмотря на появление новых методов лечения, остались классом препаратов, способных улучшить исход заболевания, что отражено в современных клинических рекомендациях. Доказательная база препаратов различна, поэтому необходимо ответственно относиться к назначению определенного БАБ в каждом клиническом случае, опираясь на принцип доказательной медицины.



Работу симпозиума продолжил руководитель отдела профилактики метаболических нарушений ФГБУ НМИЦ ПМ, профессор, д.м.н. Д.В. Небиеридзе с общением на тему «Сложившиеся стереотипы вокруг бета-блокаторов».

За долгие годы применения БАБ в клинической практике сложились определенные стереотипы. Целью доклада профессора Д.В. Небиеридзе стало сопоставление стереотипов с реальной доказательной базой.

Применение БАБ рассмотрено на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, начиная с неосложненной АГ. Главным вопросом при выборе БАБ у пациентов с неосложненной АГ, и особенно с сопутствующими метаболическими нарушениями, являются отрицательные метаболические эффекты, что может повысить риск развития сахарного диабета (СД). У таких пациентов важно не только снижение АД и сердечно-сосудистого риска, но и профилактика развития СД. По данным крупного метаанализа, в такой ситуации лучшим выбором являются блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, в то время как некоторые БАБ и высокие дозы диуретиков способны спровоцировать развитие СД. Однако важно понимать, какие именно БАБ обладают такими эффектами. Доказательная база отрицательных метаболических эффектов существует только для атенолола. По результатам крупномасштабных исследований, в группе атенолола частота развития СД была значительно выше, чем при применении других классов антигипертензивных препаратов. Впоследствии отрицательные метаболические эффекты атенолола были перенесены на весь класс препаратов. В современных европейских рекомендациях при необходимости назначения БАБ при неосложненной АГ (например, при повышенной ЧСС) рекомендуют врачам небиволол и карведилол. В Российских рекомендациях к этим препаратам добавлены бисопролол и метопролол.

Первый стереотип для БАБ относится к метопрололу сукцинату, который, как считается, при АГ неосложненного течения обладает преимуществами перед метопрололом тартратом. Однако в исследовании MARNY было показано, что у пациентов, лечившихся метопрололом тартратом, частота осложнений оказалась достоверно ниже, чем у больных, принимавших диуретик. И это при том, что АД в обеих группах снижалось одинаково. Более того, у курящих пациентов (известно, что курение резко снижает эффективность АГ-терапии за счет ухудшения эндотелиальной функции, дисфункции эндотелия) также улучшался прогноз именно на фоне применения метопролола тартара. Поэтому, несмотря на то что при неосложненной АГ (при первичной профилактике) можно использовать все метаболически нейтральные суперселективные БАБ (четыре представителя), метопролола тартрат имеет преимущество по предотвращению развития ССО, если опираться на доказательную базу.

При стабильной ИБС в числе препаратов для улучшения качества жизни, которые применяются в качестве первой линии, наряду с нитратами, хлористым кальцием и другими препаратами, фигурируют и БАБ.

Второй стереотип относится к атенололу. Считается нежелательным его назначение в различных клинических ситуациях. Действительно, как указывалось ранее, атенолол нельзя назначать при неосложненной АГ. Однако при ИБС ситуация несколько иная. В крупномасштабном исследовании INVEST, в котором участвовали около 23 тыс. пациентов с АГ и стабильной ИБС, сравнивалась эффективность атенолола (с последующим добавлением других препаратов для достижения целевого АД) с верапамилом замедленного высвобождения. В данном исследовании атенолол, который был препаратом сравнения в предыдущих исследованиях, являлся препаратом основной группы. По результатам исследования практически все конечные точки оказались одинаковыми в основной и контрольной группах. Авторы исследования сделали вывод, что стратегия лечения гипертензии и ИБС, основанная на верапамиле замедленного высвобождения, оказалась такой же эффективной в снижении риска осложнений, как и при применении атенолола. Таким образом, атенолол, который подвергается критике как средство первичной профилактики при АГ, оказался эффективным при ИБС (стабильной стенокардии). Более того, такой доказательной базы при стабильной ИБС нет ни у одного другого БАБ.

Затем профессор Д.В. Небиеридзе остановился на исследовании по изучению эффективности метапролола тартрата после перенесенного ИМ, препарата с наибольшей доказательной базой. В исследовании было показано улучшение прогноза пациентов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Также по результатам исследования в Майами, в котором производился переход с внутривенного введения метапролола тартрата на таблетированную форму в дозировке 200 мг/сут однократно с 3-х суток наблюдения, в течение 15 дней снизилась сердечно-сосудистая смертность на 30% (краткосрочный эффект). Данная схема лечения применялась после перенесенного ОИМ еще в одном исследовании, где отмечалось снижение смертности почти на 50%. Также было показано, что применение метапролола тартрата снижает риск развития желудочковых аритмий. По результатам метаанализа пяти исследований была показана эффективность метапролола тартрата в дозировке 200 мг (высокая дозировка) в снижении риска внезапной смерти, а также расширен круг показаний к применению данного препарата: АГ, ИБС, нарушение ритма, наджелудочковая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия и некоторые некардиологические показания.

Профессор Д.В. Небиеридзе также остановился на вопросе суточной дозы, описанной выше (200 мг метапролола тартрата). Он отметил, что для получения эффекта от применения БАБ необходимо применять высокие дозы, которые обеспечивают полную адреноблокаду. Страх назначения высоких доз БАБ обусловлен высоким риском развития возможных побочных эффектов. Однако при отсутствии побочных эффектов необходимо титровать дозу до высоких значений для получения полноценного терапевтического эффекта.

По результатам анализа данных пациентов, которые выписывались из стационара и получали различные дозы метапролола тартрата – от 50 до 200 мг, наилучший прогноз наблюдался у пациентов с дозировкой БАБ 200 мг. Высокие дозы БАБ позволяют добиться целевого ЧСС (в рекомендациях отмечено, что целевое ЧСС при стабильной стенокардии – 55–60 уд/мин). При применении

маленьких дозировок невозможно добиться таких цифр ЧСС. К сожалению, как показывают международные и российские регистры, лишь небольшой процент пациентов достигает целевой ЧСС: за рубежом этот показатель составляет примерно 22%, в РФ – 15%. Актуальность применения высоких доз БАБ отражена в инструкциях по применению препаратов. Так, поддерживающая терапия после ОИМ для метапролола тартрата (Эгилок) составляет 200 мг, разделенные на 2 приема. Таким образом, рассматривая второй стереотип, важно отметить, что при ИБС возможности использования БАБ значительно шире, чем при АГ, т. е. актуально применение атенолола и, в особенности, метапролола тартрата, имеющих наибольшую доказательную базу. В реальной клинической практике необходимо использовать эффективные дозы БАБ.

Это утверждение справедливо и для пациентов с ХСН, причем доказательная база неоспоримо выше у метапролола сукцината. Исследование с участием почти 4 тыс. пациентов с ХСН и ФВ менее 40% было досрочно остановлено из-за явного преимущества метапролола сукцината. Средняя доза составила 146 мг, причем доза титровалась до 200 мг. Именно такие высокие дозировки привели к снижению общей смертности, внезапной смерти и прогрессирования ХСН. За счет липофильности препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, как следствие снижается симпатическая активность и частота внезапной сосудистой смерти.

Таким образом, на всех этапах сердечно-сосудистого континуума врачи должны широко назначать БАБ в соответствии с показаниями. Важно помнить, что основной принцип выбора препарата – это клинический подход, при котором врач подкрепляет свое решение фактами из доказательной базы, принимая во внимание уровень доказательности.



С заключительным докладом «Актуальные вопросы применения бета-блокаторов в различных клинических ситуациях» выступил д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФДПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Е.Е. Аверин.

Профессор Е.Е. Аверин начал выступление с общения о результатах крупнейшего метаанализа, включившего данные по 1 млн 200 тыс. пациентов со сроком наблюдения до 30 лет: при повышении ЧСС выше 80 уд/мин риск сердечно-сосудистой смертности возрастает на треть, при этом общая смертность увеличивается на 45%. Поэтому важно титровать дозы БАБ для снижения риска смертности.

Крайне важно понимать механизм действия БАБ: блокада бета-адренорецепторов не позволяет кальцию войти в клетку, поэтому не происходит выброса кальция из саркоплазматического ретикулума и снижается сократимость миокарда. Необходимо помнить про 4 эффекта БАБ: отрицательный хронотропный эффект – это снижение ЧСС; отрицательный дромотропный эффект – угнетение проводимости; отрицательный батмотропный эффект – снижение возбудимости; отрицательный инотропный эффект – снижение силы сердечных сокращений.

Абсолютные и относительные противопоказания к назначению БАБ: выраженная брадикардия в покое менее 50 уд/мин, артериальная гипотензия, систолическое АД меньше 100 мм рт. ст., бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), феохромоцитомы, депрессивные состояния, нарушение периферического кровообращения.

Антиишемические эффекты БАБ не всегда связаны не только с ЧСС, но и с перераспределением кровотока в зоне ишемии и улучшением коллатерального кровообращения. Антигипертензивный эффект обусловлен уменьшением высвобождения норадреналина и увеличением вазодилатирующих веществ, а также снижением периферического сопротивления.

На сегодняшний день выделяют 4 наиболее часто назначаемых БАБ: бисопролол, небиволол, карведилол и метапролол. Каждый из них имеет разные показания, причем только Эгилок показан при снижении ЧСС на фоне функциональной тахикардии. Европейские рекомендации отнесли БАБ ко 2-й линии терапии АГ, но при этом отметили, что БАБ могут быть на 1-м месте в случае, когда есть сопутствующая ИБС, ХСН или функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией.

В докладе отражен мировой опыт назначения лекарственных средств при лечении ССЗ. По регистру АГ Германии 2016 г. при выборе монотерапии либо комбинированной терапии при лечении АГ преобладают комбинации лекарственных средств. В качестве монотерапии используются иАПФ или БАБ. В январе 2016 г. были проанализированы данные 1998–2011 гг. По результатам анализа частота использования БАБ (метопролол) возросла почти в 2 раза в 2000-х гг. Согласно регистру Голландии, БАБ назначались чаще у пациентов старше 65 лет, т. е. когда наиболее часто встречается сопутствующая патология, обуславливающая обязательное применение БАБ. При этом за последние 20 лет произошел значительный рост частоты применения метопролола и сформировался гигантский отрыв его от всех остальных БАБ. Согласно данным, опубликованным в 2016 г., в Германии по частоте назначения БАБ метопролол занял 1-е место, бисопролол – 2-е, небиволол и карведилол назначались всего 11% пациентов. При этом половину максимальной суточной дозы получают большинство пациентов, т. е. Эгилок назначается в дозировке 100 мг/сут и только 15% пациентов получают около 200 мг. В среднем по Европе, только 25% пациентов достигают целевого значения ЧСС. В кардиохирургии после аортокоронарного шунтирования и ЧКВ в 55% случаев не достигается значение ЧСС 70 уд/мин при должных 55–60 уд/мин даже на бета-блокаторах. При этом только у 20% пациентов врачи планировали титровать дозу БАБ.

В США по частоте назначения лекарственных средств БАБ заняли 5-е место (метопролол). В 20 самых назначаемых комбинаций лекарств также вошел метопролол тартрат.

В Кохрановской библиотеке в марте 2016 г. опубликован метаанализ по применению лекарственных средств при АГ: метопролол достоверно снижал систолическое и диастолическое АД и ЧСС в дозировках от 100 до 450 мг. В Европе и Канаде 200 мг является максимальной суточной дозой, в США же она составляет 450 мг. Докладчик сделал акцент на этнических различиях в применении доз БАБ. Так, в США чаще исполь-

зуются более высокие дозы, чем в Европе. В азиатской популяции 200 мг могут вызвать несовместимую с жизнью атриовентрикулярную блокаду. Российские пациенты находятся посередине между теми и другими. Для российских пациентов оптимальен диапазон 100–200 мг. Если титровать дозу до среднесуточной при условии хорошей переносимости, то риск смерти у пациентов снижается. Поэтому чем выше доза и чаще достижение ЧСС 55–60 уд/мин, тем лучше прогноз.

Также профессор Е.Е. Аверин подчеркнул важность выбора оптимальной суточной дозы для пациентов различных возрастных групп. В мае 2016 г. было проведено уникальное исследование, которое сопоставило дозы, назначаемые молодым и пожилым пациентам. По результатам исследования у пожилых людей доза снижается в 2 раза в сравнении с молодыми (25 и 50 мг соответственно), при этом для женщин эта доза еще ниже и составляет 15 мг. По такому же принципу необходимо назначать молодому контингенту 100 мг, людям же пожилого возраста и старше 75 лет – 50 мг для мужчин и 25 мг для женщин.

По данным исследований 2016 г., при выполнении пациентам с СД некардиохирургических вмешательств и назначении БАБ (метапролол) риск смерти снижался на 34% в первый месяц после операции. Но при этом не все БАБ проявляли этот эффект. При рассмотрении вопроса влияния БАБ на течение СД докладчиком отмечено, что метапролол не только снижает смертность,

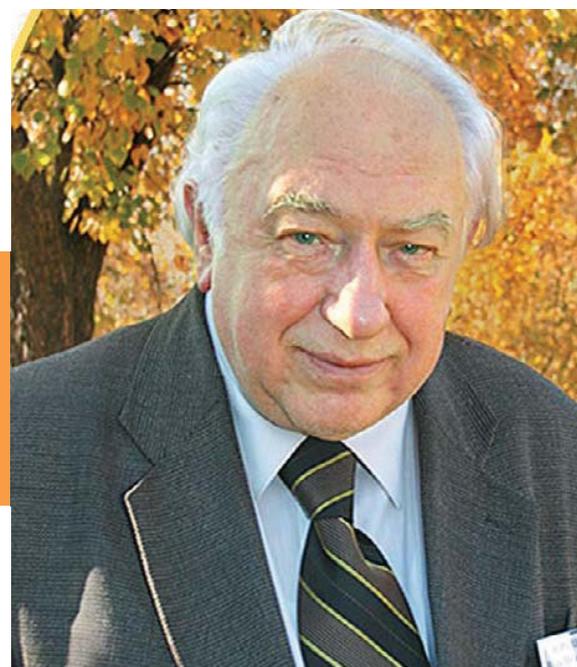
улучшает отдаленный прогноз, снижает риск внезапной смерти и повторного ИМ, но и может способствовать улучшению показателя гликемии натощак у пациентов. В другом исследовании было показано снижение на 29% риска внезапной смерти в первые 15 сут после ИМ у курящих пациентов при назначении метапролола (1991 г.).

При сравнении эффектов метапролола и карведилола при ИМ метаанализ показал, что нет достаточной доказательной базы по преимуществам карведилола над метапрололом.

Также метапролол улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с кардиальным Х-синдромом, что является дополнительным эффектом препарата. Метапролол не ухудшает течение ХОБЛ, но рекомендуется прием не больше половины суточной дозы. Кроме того, в одном из исследований метапролол предотвращал потерю костной массы. Поэтому при поиске препарата для пациенток в менопаузе для предотвращения остеопороза при АГ рекомендуется назначать метапролол.

В заключение докладчик осветил последние тенденции по назначению комбинации препаратов с ивабрадином (среди БАБ у метапролола тартрата показано большее снижение смертности и госпитализаций), а также отметил работу от 10 октября 2017 г. о применении метапролола в качестве новой стратегии ведения пациентов с бессимптомным аортальным стенозом, что может служить этапом подготовки к операции по замене клапана.

Реклама



XI Научно-практическая Конференция «ВОРОНЦОВСКИЕ ЧТЕНИЯ. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2018»

ПОСВЯЩАЕТСЯ ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ИГОРЯ МИХАЙЛОВИЧА ВОРОНЦОВА

2–3 МАРТА 2018

Место проведения:

Бизнес-центр отеля
«Парк Инн Пулковская»,
Санкт-Петербург, пл. Победы, 1.
Ст. метро «Московская»

Время работы

Конференции:
2–3 марта с 8.30 до 18.00

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ ПЛАНИРУЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕ ШКОЛ:

- Школа по аллергологии и иммунологии
 - Школа по нутрициологии и гастроэнтерологии
 - Школа по детской пульмонологии
 - Школа по детским инфекционным болезням
 - Школа по детской кардиологии и ревматологии
 - Школа по детской и подростковой дерматологии, косметологии
 - Школа повышения квалификации врача-педиатра
- А также состоится Рабочее совещание по проблемам аллергологии, иммунологии и вакцинопрофилактики в педиатрии

Участие для специалистов БЕСПЛАТНО

В рамках Конференции реализуется модель последипломного образования для врачей в формате непрерывного медицинского образования (НМО)

Практические аспекты применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении артериальной гипертензии

К.М.Н. А.Г. Плисюк, Д.М.Н. Я.А. Орлова

Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

РЕЗЮМЕ

Суть основного подхода к лечению артериальной гипертензии (АГ), задекларированного в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ 2013 г., заключается в том, что основная польза от антигипертензивной терапии связана со снижением непосредственно артериального давления (АД) и практически не зависит от того, с помощью какого препарата этот эффект был достигнут. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ ключевым положением также является необходимость достижения целевого АД. В кратком обзоре обсуждаются практические вопросы применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в лечении АГ. АМКР не являются препаратами первой линии для лечения АГ. Однако они приобретают особое значение при развитии резистентной гипертензии. АМКР также доказали свое положительное влияние на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. При недостижении целевого уровня АД на фоне трехкомпонентной терапии, включающей диуретик (резистентная АГ), к лечению могут быть присоединены АМКР: спиронолактон (стартовая доза 12,5–25 мг/сут) или эплеренон (стартовая доза 25–50 мг/сут).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, спиронолактон, эплеренон, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Для цитирования: Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Практические аспекты применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. 2017. № 25. С. 1846–1849.

ABSTRACT

Practical aspects of the use of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of arterial hypertension

Plisyuk A.G., Orlova Ia.A.

Medical Research and Education Center of Moscow State University named after M.V. Lomonosov

The essence of the main approach to the treatment of arterial hypertension (AH), declared in the European guidelines for the management of patients with AH in 2013, is that the main benefit of antihypertensive therapy is associated with a reduction in blood pressure itself and practically does not depend of the drug which provides this effect. In the Russian guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension, the key provision is also the need to achieve target blood pressure (BP). The brief review discusses practical issues of the use of mineralocorticoid receptor antagonists (MCRAs) in the treatment of hypertension. MCRAs are not the first line drugs for the treatment of hypertension. However, they play a special role in treating the resistant hypertension. MCRAs also proved to have a positive effect on prognosis in patients with chronic heart failure. If the target blood pressure level is not reached during the 3-drug therapy including a diuretic (resistant hypertension), MCRAs may be added to treatment: spironolactone (starting dose - 12.5-25 mg / day) or eplerenone (starting dose - 25- 50 mg / day).

Key words: arterial hypertension, spironolactone, eplerenone, mineralocorticoid receptors antagonists.

For citation: Plisyuk A.G., Orlova Ia.A. Practical aspects of the use of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of arterial hypertension // RMJ. 2017. № 25. P. 1846–1849.

Диуретики названы краеугольным камнем в лечении артериальной гипертензии (АГ) уже в первом отчете Объединенного национального комитета по выявлению, диагностике и лечению АГ США (Joint National Committee – JNC), опубликованном в 1977 г. [1], и в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1978 г. [2]. В VIII отчете Объединенного национального комитета (JNC VIII) [3] и совместных рекомендаций ВОЗ и Международного общества по АГ 2003 г. [4] мочегонные средства рекомендованы для стартовой терапии неосложненной АГ. Диуретики, рекомендованные для применения в качестве антигипертензивных средств в JNC VIII, представлены в табл. 1 [3].

Суть основного подхода к лечению АГ, задекларированного в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ 2013 г., заключается в том, что основная польза от антигипертензивной терапии связана со снижением непосредственно артериального давления (АД) и практически не зависит от того, с помощью какого препарата этот эффект был достигнут [5]. В этом вопросе сохраняется преемственность с предыдущими версиями Европейских рекомендаций. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ ключевым положением также является необходимость достижения целевого АД [6]. Европейские эксперты не сочли необходимым принять во внимание данные отдельных метаанализов [7–9], указывающих на

преимущества тех или иных классов препаратов. Результаты прямых сравнительных исследований и больших мета-анализов, не показавших значимых различий в клинических исходах при использовании пяти основных групп антигипертензивных средств [10–13], были сочтены более убедительными. В связи с этим новые Европейские рекомендации еще раз подтвердили, что диуретики (включая гидрохлоротиазид, хлорталидон и индапамид), β -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II должны использоваться в качестве препаратов первой линии для лечения АГ как в монотерапии, так и в комбинациях.

Важно, что во всех рекомендациях общим является определение резистентной к лечению АГ. Говорить о резистентной АГ можно, если АД не достигает целевых уровней, несмотря на одновременное использование трех антигипертензивных агентов разных классов в оптимальных

дозах. Сделать такое заключение невозможно, если в составе комбинированной терапии, назначенной пациенту, отсутствовал диуретик [5, 6, 14–16].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) не являются препаратами первой линии для лечения АГ. Однако они приобретают особое значение при развитии резистентной АГ. Этот класс препаратов в настоящее время представлен в Российской Федерации спиронолактоном (СЛ) и эплереноном (ЭП). Диуретический эффект АМКР развивается медленно – через 2–5 сут и довольно слабо выражен. Торможение реабсорбции профильтровавшегося в почечных клубочках натрия составляет не более 3%. Препараты обладают большой длительностью действия (до нескольких суток). Гипотензивный эффект не зависит от уровня ренина в плазме крови и не проявляется при нормальном АД. ЭП отличается от СЛ относительной селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов.

АМКР доказали свое положительное влияние на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [17–19]. При лечении повышенного АД рандомизированные клинические испытания с твердыми конечными точками препаратов этой группы не проводились. Тем не менее в Европейских рекомендациях по лечению АГ [5] предлагается назначать АМКР третьим или четвертым препаратом для преодоления рефрактерности к антигипертензивной терапии. Такие выводы были получены исходя из результатов небольших испытаний (табл. 2) и вторичного анализа исследования ASCOT [20]. В большинстве исследований, представленных в табл. 2, СЛ и ЭП были использованы в составе комбинированного лечения.

Хорошо известно, что гипотензивный эффект АМКР включает почечный и внепочечный пути [32]. Показано, что лечение АМКР уменьшает повреждение органов-мишеней главным образом из-за предотвращения негеномных эффектов альдостерона, которые приводят к повышенной

Таблица 1. Диуретики, рекомендованные для лечения АГ в VIII отчете Объединенного национального комитета по выявлению, диагностике и лечению АГ США

Класс диуретиков	Название препарата	Рекомендованные дозы, мг/сут	Кратность приема в день
Тиазидные (и тиазидоподобные)	Хлорталидон	12,5–25,0	1
	Гидрохлоротиазид	12,5–50,0	1
	Индапамид	1,25–2,5	1
Петлевые	Фуросемид	20–80	2
	Торасемид	10–40	1
Калий-сберегающие	Амилорид	5–10	1–2
	Триамтерен	100	1–2
АМКР	Спиронолактон	25–50	1–2
	Эплеренон	50–100	1–2

Таблица 2. Исследования применения АМКР при АГ

Исследование	Препарат	Продолжительность действия	Результат
Mahmud et al., 2005 [21]	СЛ	3–4 мес.	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД. Число отмен СЛ составило 10%
Chapman et al., 2007 [22]	СЛ	В среднем 5,5 года	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД. Количество побочных эффектов составило 13%
Rodilla et al., 2009 [23]	СЛ	До достижения целевого АД или замены препарата	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к более выраженному снижению домашнего и амбулаторного САД и ДАД, чем добавление доксазозина
De Souza et al., 2010 [24]	СЛ	В среднем 15 мес. (13–20 мес.)	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению офисного и амбулаторного АД
Lane et al., 2007 [25]	СЛ	6 мес.	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД
Gaddam et al., 2010 [26]	СЛ	8 нед.	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД
Engbaek M. et al., 2010 [27]	СЛ	6 мес.	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД. Гинекомастия развилась у 5,2% мужчин
Shavit L. et al., 2011 [28]	ЭП	4 нед.	Назначение ЭП достоверно снижало САД у пациентов перед диализом
Li J.S. et al., 2010 [29]	ЭП	4 нед.	ЭП достоверно снижал САД у детей с АГ в сравнении с плацебо
Pisoni R. et al., 2012 [30]	ЭП или СЛ	В среднем 312 дней	Присоединение АМКР к базовой антигипертензивной терапии пациентов с ХПН и АГ привело к достоверному снижению САД и ДАД
Jansen P.M. et al., 2013 [31]	ЭП	3 мес.	Присоединение ЭП к базовой антигипертензивной терапии достоверно снижало офисное и амбулаторное САД

СЛ - спиронолактон; ЭП - эплеренон; САД - систолическое АД; ДАД - диастолическое АД; ХПН - хроническая почечная недостаточность.

артериальной жесткости и развитию окислительного стресса. Например, при 3- и 6-месячном лечении спиронолактоном пациентов с резистентной АГ наблюдалось уменьшение выраженности гипертрофии левого желудочка [33]. Наличие АД-зависимых и АД-независимых эффектов делают АМКР очень привлекательными препаратами для лечения такого комплексного и многофакторного состояния, как резистентная АГ.

Все АМКР применяются 1–2 р./сут в первой половине дня. Ограничением к их назначению является уровень калия сыворотки 5 ммоль/л и выше. Однако даже при назначении этих препаратов пациентам с нормальным уровнем калия требуется более частый контроль электролитов из-за существования риска развития гиперкалиемии [34]. Такой риск усиливается при хронической болезни почек, особенно при использовании АМКР в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и может быть причиной ограничений в их назначении [34].

В 2015 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с перекрестным дизайном PATHWAY-2, в котором тестировались три препарата (АМКР, β -блокатор и α -блокатор) в качестве дополнительного средства для лечения АГ, резистентной к трехкомпонентной антигипертензивной терапии [35]. Авторы стремились проверить гипотезу о том, что истинная резистентная гипертензия чаще всего вызвана задержкой натрия, и поэтому СЛ будет превосходить недиуретические препараты в снижении АД. В исследование было включено 436 пациентов из 14 центров в Великобритании в возрасте 18–79 лет с систолическим АД (САД) выше целевых значений, несмотря на лечение в течение как минимум 3-х месяцев максимально допустимыми дозами трех препаратов. Пациенты последовательно в течение 12 нед. в дополнение к базовой терапии получали каждый из 3-х препаратов: спиронолактон (25–50 мг), бисопролол (5–10 мг), доксазозин модифицированного высвобождения (4–8 мг) и плацебо. Доза удваивалась после 6 нед. каждого цикла. Среднее снижение домашнего САД СЛ превосходило таковое при приеме плацебо в среднем на 8 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), доксазозин и бисопролол на 4,0 и 4,5 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) соответственно. СЛ был наиболее эффективным методом снижения АД при любом уровне ренина плазмы, но его превосходство в данном исследовании было более очевидно при низких значениях ренина. Все препараты хорошо переносились больными (табл. 3). Только у 6 из 285 пациентов, получавших СЛ, уровень калия в сыворотке превышал 6,0 ммоль/л. Но срок лечения составлял только 12 нед., и можно предположить, что в долгосрочной перспективе при терапии СЛ могли возникнуть известные побочные эффекты в виде гинекомастии и мастопатии.

Таблица 3. Профиль безопасности АМКР, β -блокатора и α -блокатора в составе многокомпонентной терапии в лечении резистентной АГ

Нежелательные явления	Бисопролол	Спиронолактон	Доксазозин	Плацебо	p
Все нежелательные явления	8 (2,6%)	7 (2,3%)	5 (1,7%)	5 (1,7%)	0,83
Серьезные нежелательные явления	68 (11,3%)	67 (10,4%)	58 (10,1%)	42 (9,1%)	0,71



Рис. 1. Сравнительное исследование эффекта эплеренона и спиронолактона при АГ на фоне первичного альдостеронизма

Еще одним показанием для назначения АМКР является первичный альдостеронизм (ПА), развившийся на фоне альдостерон-продуцирующей аденомы или двусторонней гиперплазии надпочечников. Связь между АГ и ПА выявлена более 50 лет назад. Первым зарегистрированным случаем был пациент с тяжелым течением АГ и гипокалиемией, связанными с повышенной секрецией альдостерона. У этого пациента АГ была вылечена адреналэктомией [36]. В настоящее время при выявлении ПА рекомендуемая стартовая доза СЛ составляет 12,5–25 мг/сут, достигая при необходимости 100 мг/сут и более. Считается, что ЭП обладает более низкой антиальдостероновой активностью и его стартовая доза должна быть 25 мг 2 р./сут [5]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании изучалось 16-недельное влияние СЛ (75–225 мг 1 р./сут) и ЭП (100–300 мг 1 р./сут) на уровень АД и риск развития побочных эффектов у больных с первичным альдостеронизмом. Диастолическое АД меньше снизилось при терапии ЭП ($-5,6 \pm 1,3$ мм рт. ст.), чем при терапии СЛ ($-12,5 \pm 1,3$ мм рт. ст.). Различия в $-6,9$ мм рт. ст. ($-10,6, -3,3$) были статистически достоверны ($p < 0,001$). При этом у мужчин при терапии СЛ чаще развивалась гинекомастия – 21,2% случаев против 4,5% при приеме ЭП ($p = 0,033$) и мастопатия у женщин (21,1% при терапии СЛ против 0,0% при терапии ЭП ($p = 0,026$)) (рис. 1) [37].

Надо отметить, что в исследовании J.D. Spence et al., опубликованном в 2017 г., ЭП в дозе 25–50 мг 2 р./сут значительно уменьшал резистентность к сопутствующей антигипертензивной терапии как при первичном, так и при вторичном гиперальдостеронизме [38].

Негативное влияние СЛ на сексуальную функцию у мужчин и развитие дисменореи у женщин известны давно и носят дозозависимый характер [39]. Эти побочные эффекты часто приводят к низкой приверженности лечению этим препаратом, несмотря на его доказанное положительное влияние на прогноз пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [40]. Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при терапии АМКР у пациентов с АГ не изучалось. Тем более важным становится их влияние на качество жизни этой категории больных. Новый АМКР эплеренон обладает селективным действием на минералокортикоидные рецепторы, оказывая минимальный эффект на прогестероновые, андрогенные и глюкокортикоидные рецепторы. Именно с этими свой-

ствами связаны уменьшение его влияния на сексуальную функцию и лучшая переносимость [41]. В исследовании G.H. Williams et al. ЭП не отличался от эналаприла по числу отмен (7,9% против 9,3% в течение 6 мес. соответственно) и побочных эффектов со стороны половой сферы [42].

Заключение

При недостижении целевого уровня АД на фоне 3-компонентной терапии, включающей диуретик (резистентная АГ), к лечению могут быть присоединены АМКР: спиронолактон (стартовая доза 12,5–25 мг/сут) или эплеренон (стартовая доза 25–50 мг/сут). Ограничением к назначению этих препаратов является уровень калия сыворотки 5,0 ммоль/л и выше. При назначении АМКР при уровне калия сыворотки более 4,5 ммоль/л уровень креатинина и калия должен быть измерен через 2–4 нед.

При длительной терапии АГ контроль электролитного состава крови должен быть проведен через 4–12 нед. после назначения или увеличения дозы препарата и далее 1–2 раза в год. При назначении АМКР с хронической болезнью почек III степени (скорость клубочковой фильтрации – 30–59 мл/мин/1,73 м²) уровень креатинина и калия должен измеряться после назначения или увеличения дозы через 2–4 нед. и далее 4–6 раз в год.

*Конфликт интересов отсутствует.
Статья подготовлена в рамках выполнения
государственного задания.*

Литература

1. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study // JAMA. 1977. Vol. 237. P.255–261.
2. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee // World Health Organ Tech Rep Ser. 1978. Vol. 22. P.7–56.
3. James P.A., Ortiz E. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: (JNC8) // JAMA. 2014. Vol. 311(5). P.507–520.
4. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // J Hypertens. 2003. Vol. 21. P.1983–1992.
5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. 2013. Vol. 31. P.1281–1357.
6. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. №3. С.5–26 [Rossijskoe medicinskoe obshhestvo po arterial'noj gipertonii (RMOAG), Vserossijskoe nauchnoe obshhestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii (chetvortyj peresmotr) // Sistemye gipertenzii. 2010. №3. S.5–26 (in Russian)].
7. Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D. et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network metaanalysis // JAMA. 2003. Vol. 289. P.2534–2544.
8. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Petretta M. et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients // J Hypertens. 2009. Vol. 27. P.1136–1151.
9. Van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients // Eur Heart J. 2012. Vol. 33. P.2088–2097.
10. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. 2009. Vol. 338. P.b1665.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Arch Intern Med. 2005. Vol. 165. P.1410–1419.
12. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // Lancet. 2003. Vol. 362. P.1527–1535.
13. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // JAMA. 2002. Vol. 288. P.2981–2997.

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

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

*Эспиро снижает смертность у пациентов
с сердечной недостаточностью
и перенесших инфаркт миокарда*



 **акрихин**

Информация для медицинских
и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³

- 1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail // 2006; 8: 295-301.
- 2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010
- 3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

Натрийуретические пептиды, гипертензия, сердечная недостаточность и магний (комментарий)

Можно ли с помощью магния улучшить прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)? Ответить на этот вопрос можно, оценив влияние магния на натрийуретические пептиды: мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его N-концевой предшественник (nT-proBNP). Доказано, что даже незначительное повышение этих пептидов у людей без явной патологии сердца связано с риском ХСН и смерти [1]. Следовательно, если магний влияет на уровень натрийуретических пептидов в крови, он влияет и на течение ХСН.

BNP и nT-proBNP помогают предсказать патологию сердца

BNP – это самый важный натрийуретический пептид. Желудочки сердца секретируют его при перегрузках. Его секреция отражает изменения в гемодинамике и сигнализирует о дисфункции левого желудочка [2]. Повышение его уровня указывает на сердечную недостаточность (СН) [3]. Поэтому измерение BNP стало необходимым элементом диагностики, лечения и прогнозирования течения этого заболевания. Уровень BNP повышается при гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией.

nT-proBNP – это еще один независимый предиктор сердечно-сосудистой патологии [4, 5]. В частности, Kragelund и соавт. (2006) показали, что больные сахарным диабетом с низким уровнем nT-proBNP имеют такой же риск смерти, как больные без диабета с высоким уровнем nT-proBNP. Иными словами, высокое содержание nT-proBNP несет в себе риск, сопоставимый с диабетом. У пациентов с диабетом и высоким nT-proBNP риск повышен втрое [6].

Авторы проспективного исследования Ohasama описали связь между nT-proBNP и вариабельностью артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в общей популяции. Пациенты измеряли АД и ЧСС каждое утро в течение месяца. Оказалось, что чем сильнее результаты отличаются от дня ко дню, тем выше вероятность повреждения органов-мишеней. Это повреждение ведет к повышению nT-proBNP [7].

BNP и nT-proBNP как маркеры сопоставимы по качеству, но nT-proBNP более стабилен в клинических условиях. Анализ на BNP проводят в течение 4–8 часов после забора крови, а на nT-proBNP – в течение 2–3-х дней. Пробу можно хранить при комнатной температуре.

Магний обладает кардиопротективным эффектом

Представления о способности защищать сердце восходят к 1960-м годам. В крупном эпидемиологическом исследовании Honolulu Heart Program оценили взаимосвязь потребления магния и риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). В период с 1965 по 1968 г. уровень магния измеряли у 7712 мужчин. Наблюдение длилось 30 лет. У 1431 пациента за этот период развилась ИБС. Оказалось, что чаще всего ИБС возникала у мужчин, получавших магний с пищей [8].

Wang et al. (2013) одними из первых описали связь магния и nT-proBNP. У женщин с тяжелым течением преэклампсии nT-proBNP повышен в 4,2 раза ($263,5 \pm 32,0$ против $62,0 \pm 12,0$ нг/л). Лечение сульфатом магния снизило nT-proBNP до $105,3 \pm 20,4$ нг/л [9]. К сожалению, даже эффективное лечение преэклампсии не отменяет вреда, который она успевает причинить здоровью матери и ребенка. Поэтому можно обсуждать плановую дотацию магния до и во время беременности, как минимум, женщинам с высоким риском гипертензивных расстройств беременности.

Исследование MACH (Stepura et al., 1999) показало положительный эффект оротата магния на качество жизни и ее ожидаемую продолжительность у больных с СН [10]. В этом одноцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 79 пациентов с тяжелой формой СН (NYHA IV). Все пациенты в дополнение к индивидуально подобранной терапии (диуретики, β -блокаторы и т. д.) получали оротат магния ($n=40$) или плацебо ($n=39$). В первый месяц терапии пациенты принимали 3000 мг препарата, затем по 1500 мг еще около 11 мес. По итогам исследования в группе оротата магния выживаемость составила 75,7% против 51,6% в группе плацебо ($p<0,05$). У 38,5% пациентов на фоне приема оротата магния улучшились клинические симптомы [8].

Kisters et al., провели похожее исследование. Они наблюдали больных с гипертонией и СН NYHA III–IV. Кроме базовой терапии пациенты получали оротат магния по 2160 мг ежедневно в три приема.

У всех пациентов снизилось АД и сократилось количество нарушений сердечного ритма. Авторы также отметили, что nT-proBNP снизился уже через неделю от начала терапии (4761 ± 2284 против 3516 ± 2114 пг/мл, $p<0,01$, критерий Вилкоксона). Полный отчет об исследовании готовится к публикации.

Таким образом, оротат магния улучшает продолжительность и качество жизни у больных с СН, снижает уровень маркера повреждения органов-мишеней и АД. Этот эффект возникает, вероятно, потому что измененный баланс между кальцием и магнием влияет на транспортеры TRMP 6 или 7, натрий-магниевый антипорт или натрий-калиевые АТФ-азы [11].

Дальнейшие исследования помогут еще лучше понять роль BNP и nT-proBNP при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при артериальной гипертонии, гипертонической болезни сердца и СН. Поскольку магний поло-

жительно влияет на эти маркеры, его дотация может сыграть важную лечебную роль в кардиологии [12–14].

У пациентов без выраженной сердечно-сосудистой патологии перед назначением препарата нужно убедиться в дефиците магния. Однако в крови содержится не более 1% магния, а его общий уровень в крови слабо коррелирует с магниевым статусом. Современные методы определения ионизированного магния информативнее [15]. Один из таких методов – анализ на ионизированный магний в капиллярной крови рНОх Plus M (Nova Medical, Rödermark, Германия и США). Его эффективность апробирована в клинике [16].

Заключение

У каждого пациента с повышенным АД следует оценить магниевый статус и устранить дефицит магния. Это позволит в дальнейшем избежать повреждения органов-мишеней. Натрийуретические пептиды, в частности nT-proBNP, помогут оценить эффективность дотации магния в динамике.

Комментарий подготовлен по материалам публикации:
Kisters K., Gremmler B., Grober U. Natriuretic Peptides, Hypertension, Heart Insufficiency and Magnesium // *Adv Tech Biol Med.* 2015. Vol. 3. P. 134. doi: 10.4172/2379-1764.1000134

Литература

1. Kistorp C., Raymond I., Pedersen F. et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, C-Reactive Protein, and Urinary Albumin Levels as Predictors of Mortality and Cardiovascular Events in Older Adults // *JAMA.* 2005. Vol. 293. P. 1609.

2. Yasue H., Yoshimura M., Sumida H. et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure // *Circulation.* 1994. Vol. 90. P. 195–203.
3. Friedl W., Mair J., Thomas S. et al. Natriuretic peptides and cyclic guanosine monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction // *Heart.* 1996. Vol. 76. P. 129–136.
4. Nadir M., Gandy S., Ireland S. et al. An Increased B-Type Natriuretic Peptide in the Absence of a Cardiac Abnormality Identifies Those Whose Left Ventricular Mass Will Increase Over Time // *JACC Hear Fail.* 2015. Vol. 3. P. 87–93.
5. Charles C.J., Kaaja R.J., Espiner E.A. et al. Natriuretic peptides in sheep with pressure overload left ventricular hypertrophy // *Exp Hypertens.* 1996. Vol. 18. P. 1051–1071.
6. Kragelund C., Gustafsson I., Omland T. et al. Prognostic Value of NH2-Terminal Pro B Type Natriuretic Peptide in Patients With Diabetes and Stable Coronary Heart Disease // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. P. 1411–1413.
7. Sato M., Hosaka M., Asayama K. et al. Association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and day-to-day blood pressure and heart rate variability in a general population: The Ohasama study // *J Hypertens.* 2015. Vol. 8. P. 1536–1541.
8. Abbott R.D., Ando F., Masaki K.H. et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (The Honolulu heart program) // *Am J Cardiol.* 2003. Vol. 92. P. 665–669.
9. Wang L., Liu Z., Huo Y. et al. Change of hs-CRP, sVCAM-1, NT-proBNP levels in patients with pregnancy-induced hypertension after therapy with magnesium sulfate and nifedipine // *Asian Pac J Trop Med.* 2013. Vol. 6. P. 897–901.
10. Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) // *Int J Cardiol.* 2009. Vol. 131. P. 293–295.
11. Kisters K., Gr ber U. Magnesium in health and disease // *Plant Soil.* 2013. Vol. 368. P. 155–165.
12. Kisters K., Gremmler B., Gr ber U., Hausberg M. Ionized magnesium loss in hypertension and diabetes mellitus // *J Hypertens.* 2015. Vol. 33. P. e436.
13. Gr ber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy // *Nutrients.* 2015. Vol. 7. P. 8199–226.
14. Kisters K., Gremmler B., Gr ber U. Magnesium deficiency in hypertensive heart disease // *J Hypertens.* 2015. Vol. 33. P. e272.
15. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders // *Clin Biochem Rev.* 2003. Vol. 24. P. 47–66.
16. Noronha L.J., Matuschak G.M. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment // *Intensive Care Med.* 2002. Vol. 28. P. 667–679.



МАГНЕРОТ®

магния оротата дигидрат 500 мг

- Обеспечивает направленный транспорт магния в кардиомиоциты¹
- Компенсирует потери магния при приеме диуретиков²
- Нормализует внутриклеточное содержание калия и кальция³
- Может применяться в течение длительного времени⁴



Резолюция национального Совета экспертов. Лечение дислипидемий у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике в Российской Федерации

Состав Совета экспертов:

О.Л. Барбараш, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

М.И. Воевода, академик РАН, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск

О.В. Аверков, профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Д.В. Дупляков, профессор, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

О.Ю. Кореннова, профессор, ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России

Е.Д. Космачева, профессор, ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар

В.Э. Олейников, профессор, ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза

А.Н. Панов, профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

А.Н. Репин, профессор, ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»

О.Г. Смоленская, профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

И.А. Урванцева, БУ ХМАО – Югры Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут

С.В. Шалаев, профессор, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

А.Н. Яковлев, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

21 января 2017 года в Москве состоялся Национальный научный Совет экспертов «Лечение дислипидемии у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) в реальной клинической практике в РФ» с участием ведущих российских экспертов в области диагностики и лечения ОКС.

Основными темами для обсуждения были:

- Проблемы достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) у пациентов после ОКС в российской клинической практике.

- Перспективы применения нового класса липидснижающих препаратов – ингибиторов PCSK9 для достижения контроля ХС-ЛПНП у пациентов после ОКС.

На основании всестороннего обсуждения Экспертный совет сделал заключение.

Приоритетной задачей кардиологов стационара, занимающихся лечением пациентов с ОКС, является назначение высоких доз статинов всем пациентам, независимо от уровня ХС-ЛПНП (при отсутствии соответствующих противопоказаний). Фактор назначения статинов в высоких дозах – один из семи критериев качества оказания помощи пациентам с ОКС (согласно позиции Европейского общества кардиологов). Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП в период госпитализации не представляется практически осуществимым, однако оценка уровня ХС-ЛПНП в этот период – важное обоснование назначения комбинированной липидснижающей терапии.

Вместе с тем имеет место проблема преемственности между стационарным и амбулаторным звеньями в ведении пациентов с ОКС, обусловленная, с одной стороны, недостатками организации оказания медицинской помощи (ограниченным количеством времени на одного пациента на

амбулаторном приеме, недостаточным количеством амбулаторных специалистов, в некоторых случаях – отсутствием возможности адекватного лабораторного контроля липидов и получения консультации по сложным вопросам ведения пациентов с дислипидемией), с другой стороны – с определенной недооценкой важности достижения целевых уровней липидов для снижения сердечно-сосудистого риска.

Эксперты рекомендуют для улучшения ситуации с контролем ХС-ЛПНП дальнейшее внедрение в клиническую практику ряда мер на различных этапах оказания помощи пациентам с ОКС.

На стационарном этапе:

- обязательное назначение статинов в высокой дозе, независимо от уровня ХС-ЛПНП и не позднее 2–3-го дня госпитализации;

- представление в выписном эпикризе четких пошаговых инструкций по контролю ХС-ЛПНП: указание целевых цифр ХС-ЛПНП, даты следующего контроля ХС-ЛПНП, а также алгоритма коррекции терапии при необходимости;

- важной задачей стационарного кардиолога является формирование мотивации пациентов к достижению и поддержанию целевого уровня ХС-ЛПНП как одной из ключевых детерминант сердечно-сосудистого риска. Должным образом проведенные обучающие школы для пациентов в стационаре являются высокоэффективным методом повышения приверженности лечению.



Пралуэнт

алирокумаб

РАСШИРЯЯ ГРАНИЦЫ ВОЗМОЖНОГО

**Единственный ингибитор PCSK9,
доступный в двух дозировках,
обеспечивающих два уровня
снижения ХС-ЛНП^{1,2,*}**

75 мг



150 мг



ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ХС-ЛНП^{**}

при добавлении к максимально переносимым дозам статинов...³

...И УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТА ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ.

Обеспечивает >60% дополнительного снижения ХС-ЛНП^{4,5,***}

Лечение первичной гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемии у взрослых в комбинации с максимально переносимой дозой статинов или в качестве монотерапии у пациентов с непереносимостью статинов²

ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

* При сравнении с лекарственным препаратом Репата по количеству зарегистрированных дозировок: в инструкции по применению лекарственного препарата Репата (РУ ЛП-003574 от 19.04.2016) указана одна дозировка 140 мг/мл, в инструкции по применению лекарственной формы препарата Пралуэнт указаны две дозировки: 75 мг/мл и 150 мг/мл.

** У пациентов ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО сердечно-сосудистого риска целевой уровень ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л. (Европейские рекомендации по ведению дислипидемий 2016. Catapano, Alberico L., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European heart journal 37.39 (2016): 2999-3058.)

*** В сравнении с плацебо у пациентов, которые уже получают терапию максимально переносимыми дозами статинов +/- другие липидснижающие препараты.

1. McDonagh, Marian, et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab. Journal of managed care & specialty pharmacy 22.6 (2016): 641-653q. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. Регистрационное удостоверение в РФ: ЛП-004078 от 16.01.2017. Дата последних изменений: 24.03.2017. 3. Cannon, Christopher P., et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. European heart journal 36.19 (2015): 1186-1194. 4. Kastelein, John JP, et al. Effect of alirocumab dose increase on LDL lowering and lipid goal attainment in patients with dyslipidemia. Coronary artery disease 28.3 (2017): 190. 5. Robinson, Jennifer G., et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. New England Journal of Medicine 372.16 (2015): 1489-1499. **Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** алирокумаб. **СОСТАВ:** алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для подкожного введения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общее-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан: в комбинации со статинами (или ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Начальная доза препарата составляет 75 мг, которую вводят подкожно 1 раз в 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **СОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротовой полости, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Полностью гуманизированное моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кксин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛПВП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). **РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ:** ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. Дата последних изменений: 24.03.2017. Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru. Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Реклама. SARU.ALI.17.02.0162(1)



На амбулаторном этапе:

- повышение осведомленности врачей о важности достижения целевых уровней липидов для снижения сердечно-сосудистого риска;
- обеспечить врачам амбулаторного звена возможность в сложных случаях направить пациента на консультацию в центр экспертизы (липидный центр);
- проведение образовательных мероприятий для пациентов.

По мнению экспертов, популяцией пациентов, которые имеют наиболее высокий риск в связи с отсутствием адекватного контроля ХС-ЛПНП и могут получить преимущества от назначения дополнительной терапии ингибиторами PCSK9, являются пациенты, имеющие следующие клинические характеристики:

- недавно перенесенный ОКС (давность до 1 года);
- повторные ишемические события в анамнезе (признаки прогрессирования атеросклероза);
- наличие у пациентов с ишемической болезнью сердца клинических и инструментальных признаков некоронарного атеросклероза;
- недостижение целевых значений ХС-ЛПНП, несмотря на проведение адекватной липидоснижающей терапии статинами в максимально переносимых дозах +/- другие пероральные липидоснижающие средства.

Обосновано создание липидных центров – функциональных подразделений в структуре кардиологических учреждений, в задачи которых должны входить:

- коррекция липидоснижающей терапии (назначение комбинированной терапии, в т. ч. ингибиторов PCSK9) у пациентов при неадекватном контроле ХС-ЛПНП;

- уточнение фактора непереносимости статинов (в связи со сложным алгоритмом подтверждения непереносимости статинов);

- выделение пациентов с наиболее выраженными нарушениями липидного обмена, которые не поддаются коррекции стандартной терапией, обоснование выделения адресной помощи таким пациентам для обеспечения доступности современных методов лечения.

Перспективным в достижении целей липидоснижающей терапии представляется применение нового класса препаратов – ингибиторов PCSK9. Преимуществами алирокумаба как представителя класса ингибиторов PCSK9 является высокая эффективность в снижении ХС-ЛПНП при добавлении к статинам при благоприятном профиле безопасности, который был оценен в исследованиях продолжительностью более 2-х лет. Следует отметить стойкость и стабильность снижения ХС-ЛПНП, т. е. устранение еще одного независимого фактора риска. В рамках клинических исследований отмечена высокая приверженность пациентов к терапии. Препараты этого класса уже включены в последние международные и российские рекомендации по коррекции дислипидемии.

Важным аспектом является доступность инновационных методов лечения в повседневной клинической практике. По мнению экспертов, возможными путями для повышения доступности лечения ингибиторами PCSK9 являются: региональные программы; дополнительное лекарственное обеспечение; адресная помощь; добровольное медицинское страхование; благотворительные фонды.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ

ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ



15
ФЕВ'18

XVII Научно-практическая конференция
Диагностика и лечение болезней
органов дыхания — диалог терапевта,
пульмонолога, аллерголога и
клинического фармаколога

Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Сахарный диабет: управление рисками в пожилом и старческом возрасте

К.м.н. Е.Н. Дудинская, профессор О.Н. Ткачева

ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «РГНКЦ», Москва

РЕЗЮМЕ

Население планеты неуклонно стареет. По прогнозам ООН, к 2050 г. доля лиц в возрасте 60 лет и более в мире увеличится с 12,3% в 2015 г. до 21,5%. С постарением населения связан рост распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2). Такие пациенты требуют особого диагностического и лечебного подхода. Терапия СД2 у пожилых является сложной задачей из-за сопутствующих заболеваний, полипрагмазии, особенностей функционального и психосоциального статуса пациентов и в настоящее время принимает строго индивидуальный характер. При подборе сахароснижающей терапии пациентам пожилого возраста необходимо руководствоваться не только эффективностью препарата, но и его безопасностью в отношении риска гипогликемий. В данном обзоре изложены основные сведения о патофизиологии углеводного обмена, клинических особенностях диабета и применении сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста. Приведены диагностические критерии СД в пожилом возрасте. Особое внимание уделено обзору целей гликемического контроля, проблеме гипогликемии, профилактике гипогликемических эпизодов, снижению кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, кардиоваскулярный риск, профилактика, пожилой возраст.

Для цитирования: Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Сахарный диабет: управление рисками в пожилом и старческом возрасте // РМЖ. 2017. № 25. С. 1855–1859.

ABSTRACT

Diabetes mellitus: risk management in the elderly and senile patients
Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N.

Russian gerontological scientific and clinical center, Moscow

The population of the planet is steadily growing older. According to the UN forecasts, by 2050 the share of people aged 60 and over will grow from 12.3% in 2015 to 21.5%. Aging of the population is associated with an increase in the prevalence of diabetes mellitus type 2 (DM2). Such patients require a special diagnostic and treatment approach. Therapy of DM2 in the elderly people is a difficult task due to the concomitant diseases, polypharmacy, features of the functional and psychosocial status of patients and is currently becoming very individual. When choosing a hypoglycemic therapy for elderly patients, it is necessary to be guided not only by the effectiveness of the drug, but also by its safety in relation to the risk of hypoglycemia. This review provides the main information about the pathophysiology of carbohydrate metabolism, the clinical features of diabetes and the use of hypoglycemic drugs in elderly and senile patients. Diagnostic criteria of diabetes in elderly age are given. Particular attention is paid to reviewing the aims of glycemic control, the problem of hypoglycemia, the prevention of hypoglycemic episodes, the reduction of cardiovascular risk.

Key words: diabetes, hypoglycemia, cardiovascular risk, prevention, elderly age.

For citation: Dudinskaya, E.N. Tkacheva O.N. Diabetes mellitus: risk management in the elderly and senile patients // RMJ. 2017. № 25. P. 1855–1859.

Рост распространенности СД2 является следствием старения населения. Данное заболевание по праву считается возрастоассоциированным. Согласно данным International Diabetes Federation (IDF) 2016 г., около 415 млн взрослых людей в возрасте 20–79 лет во всем мире страдают диабетом, а распространенность диабета у лиц старше 65 лет составляет 20% [1]. По данным статистики, половина пациентов с СД2 – люди в возрасте старше 65 лет. В России, по данным Государственного регистра больных СД, на январь 2015 г. зарегистрировано 4,095 млн больных СД, что составляет 2,8% всего населения страны [2].

Патофизиология углеводного обмена у пожилых

В пожилом возрасте активируются механизмы, способствующие нарушению углеводного обмена. Считается, что после 50–60 лет происходит снижение толерантности к углеводам, и с возрастом показатели гликемии увеличиваются: гликемия натощак увеличивается на

0,055 ммоль/л (1 мг%) а гликемия через 2 часа после еды увеличивается на 0,5 ммоль/л (10 мг%). Это объясняется в первую очередь инсулинорезистентностью [3].

Установлено, что у здоровых людей с возрастом происходит постепенное незначительное снижение чувствительности тканей к инсулину. А у лиц пожилого и старческого возраста существуют дополнительные факторы, способствующие снижению инсулиночувствительности – нарушение жевания, финансовые затруднения, предпочтение более дешевой и калорийной пищи. Сопутствующие сердечно-сосудистые, легочные заболевания, патология опорно-двигательного аппарата ведут к гиподинамии [4]. Наличие сопутствующей патологии у пожилых больных затрудняет компенсацию углеводного обмена. Это связано с тем, что необходимость приема большого количества различных лекарств снижает комплаентность пациентов, к тому же многие препараты могут сами по себе вызывать метаболические нарушения [5]. Снижение мышечной массы и развитие саркопении, а иногда и саркопенического ожирения

вносит значительный вклад в развитие инсулинорезистентности, приводит к ухудшению гликемического контроля за счет снижения поглощения глюкозы мышцами [6].

Помимо снижения чувствительности тканей к инсулину, имеет место и снижение секреции инсулина, особенно первой фазы, у лиц пожилого возраста без избыточной массы тела. Также отмечается снижение чувствительности бета-клеток поджелудочной железы к инкретинам. Вероятно, с этим фактом связано значительное повышение постпрандиальной гликемии после 50 лет [7].

В последнее десятилетие активно обсуждается роль инкретиновых гормонов в возрастном изменении секреции инсулина. Установлено, что уровень секреции инкретинов с возрастом не меняется, однако отмечается существенное снижение чувствительности бета-клеток поджелудочной железы к их воздействию, что ведет к уменьшению глюкозозависимой секреции инсулина. Имеются данные о том, что у пожилых лиц секреция глюкозозависимого инсулиотропного пептида сопоставима с таковой у более молодых, а глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) – снижена [8].

Последние исследования показывают, что нарушения метаболизма глюкозы связаны со старением, но не являются его необходимым компонентом [9].

Особенности клинического течения СД2 у пожилых

СД2 у лиц пожилого и старческого возраста имеет клинические, лабораторные и психосоциальные особенности. Наибольшие сложности в своевременной диагностике диабета у пожилых больных возникают вследствие малосимптомного течения заболевания – отсутствуют жалобы на жажду, частое мочеиспускание, потерю массы тела.

Особенностью СД2 в пожилом возрасте является преобладание неспецифических жалоб: на слабость, утомляемость, головокружение, нарушение внимания, памяти и другие когнитивные дисфункции. Также затруднена лабораторная диагностика СД2 у пожилых лиц вследствие особенностей патофизиологии углеводного обмена: отсутствие гипергликемии натощак у 60% больных; преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии у 50–70% больных; повышение почечного порога экскреции глюкозы с возрастом [10]. Поэтому СД2 в пожилом возрасте необходимо выявлять активно, т. е. регулярно проводить скрининг в группах повышенного риска. Показательным является тест Американской диабетической ассоциации (ADA) для выявления степени риска развития СД2, демонстрирующий важность возраста как фактора риска развития СД2 (табл. 1).

Таблица 1. Тест Американской диабетической ассоциации для выявления степени риска развития СД2

Вопрос	Кол-во баллов
Я женщина, родившая ребенка весом >4,5 кг	1
У меня сестра/брат болен СД2	1
У одного из моих родителей СД2	1
Мой вес превышает допустимый	5
Мне менее 65 лет, и я имею мало физической нагрузки в течение дня	5
Мой возраст между 45 и 64 годами	5
Мой возраст 65 и более лет	9

Менее 3 баллов – низкий риск. 3–9 баллов – средний риск. 10 и более баллов – высокий риск.

При оценке случаев впервые выявленного СД2 у пожилых выяснилось, что в 65% случаев при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе определялась нормальная гликемия натощак (по критериям ВОЗ менее 6,1 ммоль/л). Поэтому пероральный тест с глюкозой особенно рекомендован для скрининга СД у пожилых [11].

Диагностические критерии СД в пожилом возрасте не отличаются от принятых ВОЗ (1999 г.) для всей популяции в целом [12].

Течение диабета у лиц пожилого возраста часто осложняется гериатрическим синдромом, включающим совокупность когнитивных нарушений, старческой слабости, депрессии, функциональных расстройств и падений, полиморбидности [13].

Когнитивные нарушения негативно влияют на течение СД и его осложнений, значительно затрудняя обучение больных приемам и методам самоконтроля, выполнение рекомендаций врача. Клиническая значимость и высокая частота когнитивных нарушений при СД2 обусловили позицию ряда исследователей, которые предлагают вносить когнитивные нарушения в перечень осложнений СД2 [14].

Депрессия у пожилых пациентов может привести к ухудшению контроля гликемии, несоблюдению лечебного режима, функциональным расстройствам, снижению качества жизни и увеличению смертности [15].

Больные старческого возраста нередко одиноки, социально изолированы и беспомощны. У пожилого человека меньше ресурсов для психологического преодоления болезни [17]. Пожилые пациенты с СД2 относятся к своему заболеванию не как к образу жизни, а как к тяжелой болезни с более негативным отношением, чем молодые пациенты с СД1 [18, 19]. Качество жизни у данной возрастной когорты пациентов значительно снижено, при этом прогрессивно снижается с увеличением возраста [10].

Опасность гипогликемий в пожилом возрасте

Самым опасным при СД2 у пациентов пожилого и старческого возраста является нарушение своевременного распознавания гипогликемических состояний, что может приводить к тяжелым последствиям [20]. Гипогликемии – одна из ключевых проблем компенсации заболевания у пожилых больных СД2. У пожилых пациентов симптомы гипогликемии могут быть ослаблены. Это связано не только с когнитивными нарушениями, но и с длительностью диабета, прогрессированием полинейропатии и снижением способности распознавать симптомы гипогликемии. Это, возможно, и объясняет высокую частоту тяжелых эпизодов гипогликемии у данной категории пациентов.

Более того, за эпизодами тяжелой гипогликемии следуют обычно более тяжелые ее последствия: потеря сознания, падения, переломы, что также повышает уровень сопутствующей заболеваемости и смертности у пожилых пациентов [21].

Наблюдения когорты пожилых пациентов с СД2 в течение 27 лет показали, что один или несколько эпизодов тяжелой гипогликемии были связаны со значительным повышением риска развития деменции (отношение риска (ОР) составило 1, с 94, 95 процентным доверительным интервалом (ДИ), а ОР для пациентов с тремя и более эпизодами составило 2,64 независимо от уровня гликемического контроля, проводимой терапии и сопутствующих заболеваний) [22]. Именно поэтому особое внимание риску гипогликемий необходимо уделять в терапии пожилых пациентов с давно текущим СД2 [23].

Пациенты пожилого возраста хуже распознают гипогликемию вследствие преобладания когнитивных симптомов (слабость, сонливость, спутанность сознания) над классическими ее проявлениями [24], что связано со снижением активации контррегуляторных систем (адреналин, кортизол), ответственных за появление сердцебиения, дрожи, потливости. Эти симптомы играют защитную роль при гипогликемии и помогают ее вовремя распознать. Вследствие нарушения правильной работы контррегуляторных систем затруднен выход из состояния гипогликемии, которая может принять затяжной характер [25].

Наряду с нарушением распознавания гипогликемий к факторам риска их развития в пожилом возрасте относят длительность СД более 10 лет, прием препаратов сульфонилмочевины (особенно первого поколения), введение инсулина, дисфункцию почек, печени, нерациональное питание или голодание, острые сопутствующие заболевания, прием алкоголя, лекарственные взаимодействия [26]. Следует учитывать, что у пожилых людей и их родственников и опекунов степень информированности о гипогликемии очень низкая [27]. Каждый из факторов риска гипогликемии должен рассматриваться при определении вариантов лечения диабета и выборе индивидуальных целей.

Последствия гипогликемий в пожилом возрасте обычно имеют более тяжелый характер, чем у молодых людей. Гипогликемические состояния могут спровоцировать ишемию миокарда, тромбоэмболические осложнения, развитие аритмии. Гипогликемия опасна не только сердечно-сосудистыми осложнениями, что доказано в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes),

но и усилением неврологического дефицита у пациентов с СД. Чаще среди больных СД наблюдаются транзиторные ишемические атаки и гемиплегия. У пожилых лиц, особенно у пациентов с деменцией, гипогликемия может привести к поведенческим нарушениям [28]. Частое и непредсказуемое развитие гипогликемией, а также наличие сопутствующего остеопороза у пожилых людей приводят к падениям, сопровождающимся переломами длинных трубчатых костей, вывихами суставов, повреждениями мягких тканей. Тяжелая гипогликемия в этой возрастной группе приводит к длительной госпитализации вследствие сердечно-сосудистых катастроф, почечной недостаточности и переломов.

Знание особенностей течения СД2 необходимо для выбора оптимальной сахароснижающей терапии у пожилых больных. Сведение к минимуму риска гипогликемии является одним из главных приоритетов в лечении СД у пожилых людей [29].

Цели гликемического контроля СД2 в пожилом возрасте

Учитывая, что исследование ADVANCE-ON, в отличие от результатов исследований DCCT и UKPDS, не выявило пользы длительного поддержания компенсации углеводного обмена в отношении развития сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2, вопрос о выборе целевых показателей углеводного обмена у лиц пожилого и старческого возраста становится крайне актуальным [30, 31].

В таблице 2 приведены целевые показатели гликемического контроля для лиц пожилого возраста, рекоменду-

Таблица 2. Рекомендуемые цели гликемического контроля для лиц пожилого возраста (18)

Руководство	Характеристика пациентов	Целевое значение гликированного гемоглобина, %
Российская ассоциация эндокринологов (2011) [10]	Пожилые (и/или ОПЖ менее 5–10 лет)	До 7,5
	Пожилые (и/или ОПЖ <5 лет) с тяжелыми осложнениями, риском гипогликемии	До 8,0
EDWPOP (2011) [32]	Единая цель	7,0–7,5
	Точная цель должна зависеть от существующих сердечно-сосудистых заболеваний, наличия осложнений и способности к самоконтролю. Ослабленные, нуждающиеся в постороннем уходе, с мультисистемными заболеваниями, находящиеся в домах престарелых, с деменцией	7,6–8,5
ADA, American Geriatrics Society Consensus Report (2012) [24]	Относительно здоровые: несколько сопутствующих заболеваний, нет когнитивных и функциональных нарушений	<7,5
	Сложные/средние: несколько сосуществующих хронических заболеваний или 2 или больше нарушений повседневной активности с мягкими или умеренными когнитивными нарушениями	<8,0
	Очень сложные/с плохим здоровьем: при длительном лечении или с терминальной стадией хронического заболевания, с умеренными или тяжелыми когнитивными нарушениями или нарушением более 2 видов повседневной деятельности	<8,5
ADA и EASD (2012) [33]	Относительно здоровые, с длительной ОПЖ	<6,5–7,0
	С анамнезом тяжелой гипогликемии, ограниченной продолжительностью жизни, с осложнениями, обширной сопутствующей патологией	7,5–8,0
IAGG, EDWPOP and International Task Force of Experts for Diabetes position statement (2012) [34]	Индивидуальная цель с учетом совокупности сопутствующих заболеваний, когнитивных нарушений и функционального статуса	7–7,5
IDF (2013) [15]	Функционально независимые	7,0–7,5
	Функционально зависимые	7,0–8,0
	С деменцией или со слабостью (хрупкие)	До 8,5
	С ОПЖ менее 1 года	Избегать симптомов гипергликемии

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

мые основными отечественными и зарубежными руководствами.

Несмотря на различия в целевых показателях, данные руководства отмечают, что пожилые люди с СД2 представляют собой неоднородные группы, нуждающиеся в индивидуальном подходе в зависимости от их соматического статуса, сохранности когнитивных функций, ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) и сопутствующих заболеваний. В клинических рекомендациях 2011 г. European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP) заявили, что обучение пациента или ухаживающих лиц даже более важно, чем строгий гликемический контроль [35]. ADA совместно с AGS в рекомендациях 2011 г. отмечают, что цели лечения должны определяться состоянием здоровья пациента, а не возрастом и выделяют три подгруппы пациентов: относительно здоровые, средние и с плохим здоровьем [36]. Это мнение схоже с позицией, заявленной позже в руководстве IDF 2013 г. Учитывая необходимость особого подхода при наблюдении пожилых людей с СД, рабочая группа IDF предлагает распределять данных пациентов на четыре группы: 1) функционально независимые; 2) функционально зависимые; 3) пациенты с деменцией или со слабостью (хрупкие); 4) пациенты с ОПЖ менее года [37].

В совместном руководстве ADA и European Association for the Study of Diabetes (EASD) указывается, что цели лечения относительно сохраненных пожилых больных СД2 (без когнитивных нарушений, имеющих длительную ОПЖ) должны быть те же, что для более молодых, в то время как для лиц с ограниченной ОПЖ, диабетическими осложнениями или обширной коморбидной патологией предложены менее строгие цели [32].

Объединенная позиция International Association of Gerontology and Geriatric (IAGG), EDWPOP и International Task Force of Experts for Diabetes, опубликованная в 2012 г., акцентирует внимание на том, что основная цель при лечении пациентов, требующих постоянного постороннего ухода, заключается в профилактике гипогликемии, острых осложнений, в снижении риска инфицирования и предотвращения госпитализации, недопустимости полипрагмазии [38].

Все руководства подчеркивают важность соблюдения диеты, физической активности и обучения пациентов и их родственников при лечении СД2 у пожилого населения.

Сахароснижающая терапия в пожилом возрасте

Возраст как таковой не является противопоказанием к применению каких-либо препаратов. Однако при подборе сахароснижающей терапии пациентам пожилого возраста необходимо руководствоваться не только эффективностью препарата, но и его безопасностью в отношении риска гипогликемий.

Метформин остается препаратом выбора для лечения диабета у пожилых лиц ввиду его эффективности, низкого риска гипогликемии и отсутствия влияния на вес. Возможно, он также имеет кардиопротективное действие, однако это предположение требует дальнейших исследований. Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффекты метформина на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у людей с СД2, не выявил кардиопротективного действия препарата. Тем не менее эпидемиологический анализ 10 559 пожилых участников (60–80 лет) в исследовании Reduc-

tion of Atherothrombosis of Continued Health (REACH) показал общее снижение двухлетней смертности людей с атеротромбозом, получавших метформин, по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат [39]. Имеются исследования, доказывающие, что метформин снижает риск появления синдрома старческой астении у пожилых людей с СД2 и заболеваемости некоторыми видами рака, что, очевидно, связано со способностью метформина воздействовать на процесс клеточного и репликативного старения [40].

Существуют и побочные эффекты при его применении: желудочно-кишечные расстройства и дефицит витамина В₁₂, усугубляющий когнитивные нарушения и полинейропатию. Также использование метформина ограничивается нарушением функции почек: в руководствах Российской ассоциации эндокринологов разрешено применение метформина при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 45 мл/мин, а большинство европейских руководств рекомендуют избегать приема метформина при СКФ менее 30 мл/мин и уменьшать его дозу при СКФ менее 45 мл/мин [33].

Тиазолидинионы (ТЗД) безопасны с точки зрения развития гипогликемии, но имеют серьезные побочные эффекты, ограничивающие их применение в пожилом и старческом возрасте. Основные нежелательные эффекты – это задержка жидкости и влияние на массу тела. По данным исследований, прием ТЗД сопровождался повышенным риском застойной сердечной недостаточности. Длительное применение ТЗД приводило к увеличению риска переломов у пожилых женщин. Поэтому для пожилых лиц их использование ограничено и возможно лишь при низком риске сердечной недостаточности и отсутствии остеопороза и риска падений [33].

В случае неэффективности монотерапии метформином добавляются другие группы пероральных сахароснижающих препаратов, что увеличивает риск гипогликемий. Наиболее часто для интенсификации терапии применяют препараты сульфонилмочевины. Наибольшим риском гипогликемии обладает глибенкламид, и по рекомендации большинства клинических руководств он не должен применяться у лиц старше 60 лет [12]. Гликлазид, глипизид, глимепирид имеют меньший риск гипогликемии и рекомендуются для интенсификации сахароснижающей терапии. Исследования ADVANCE и ADVANCE-ON подтвердили, что терапия гликлазидом MB не повышает частоту сердечно-сосудистых катастроф у пожилых пациентов с СД2 с высоким кардиоваскулярным риском [31]. Другие препараты сульфонилмочевины (глимепирид, глипизид) не имеют такой убедительной доказательной базы относительно кардиологической безопасности, особенно в группе пожилых пациентов [41].

Преимущества глинидов включают быстрое всасывание, стимуляцию высвобождения инсулина в течение нескольких минут, быстрый метаболизм в печени и экскрецию через билиарную систему, а не через почки. Они имеют более низкий риск гипогликемии, поскольку их назначение до еды для снижения постпрандиальной гипергликемии. Хотя глиниды имеют свою нишу применения у пожилых людей (с преимущественной постпрандиальной гипергликемией, с нерегулярным питанием), частота приема и дороговизна ограничивают их использование [33].

Агонисты ГПП-1 могут быть использованы у пожилых лиц с ожирением (индекс массы тела более 35 кг/м²) [33].

Агонисты ГПП-1 безопасны с точки зрения риска гипогликемий (не в сочетании с препаратами сульфонилмочевин), но они вызывают частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и способствуют похуданию, которое может быть опасно у хрупких и ослабленных пожилых людей. С другой стороны, есть сообщения о позитивном влиянии терапии лираглутидом на коэффициент увеличения мышечной массы при одновременном снижении индекса массы тела и абдоминального ожирения [42]. Выяснено также, что с возрастом увеличиваются риски побочных действий лираглутида на желудочно-кишечный тракт.

Большинство руководств сейчас рассматривают класс ингибиторов ДПП-4 в качестве препаратов 1-й линии в дополнение к терапии метформином, при плохой его переносимости или когда высокий риск гипогликемии исключает использование препаратов сульфонилмочевин [33]. В нескольких исследованиях были непосредственно изучены безопасность и эффективность ингибиторов ДПП-4 у пожилых лиц. Их эффективность достаточно высокая, доказан низкий риск гипогликемии при их использовании в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными препаратами [43]. За исключением линаглиптина, который практически не выводится через почки, необходима коррекция дозы этих препаратов при почечной недостаточности. Однако стоит отметить, что нет долгосрочных исследований безопасности препаратов данного класса. Были высказаны определенные опасения по поводу возможных неблагоприятных кардиальных эффектов ингибиторов ДПП-4 в Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR-TIMI). Саксаглиптин достоверно вызывал увеличение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [44]. Результаты The Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE) показали кардиологическую безопасность алоглиптина [45].

Результаты исследования TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) подтвердили профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина: применение данного препарата не увеличивает риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [24, 33].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 – новый класс сахароснижающих препаратов. Эти препараты имеют совершенно иной принцип действия, они, в отличие от тех же препаратов сульфонилмочевин, не дают возможности воздействовать на причины или механизмы развития болезни, но позволяют снизить уровень глюкозы крови и обеспечивают своего рода симптоматическое воздействие при наличии СД. При обзоре исследований 1996–2014 гг. N. Mikhail делает вывод, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (дапаглифлозин) могут быть использованы в качестве дополнения к терапии у относительно здоровых пожилых пациентов с СД2, страдающих ожирением и неконтролируемой артериальной гипертензией. Этим препаратам следует уделять внимание у ослабленных пациентов, имеющих хронические заболевания почек, и в сочетании с инсулином или производными сульфонилмочевин [34]. Эмпаглифлозин показал кардиопротективный эффект в итоговом исследовании EMPA-REG outcomes [46].

При неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов требуется назначение инсулинотерапии. Общеизвестно, что беспиковые аналоги инсулина имеют более физиологичный профиль действия и меньший риск гипогликемий. Последние данные показывают, что использование инсулинов длительного действия может быть безопасным и эффективным у пожилых людей с СД по сравнению с другими типами инсулина. Так, были показаны преимущества терапии инсулином детемир в сравнении с терапией НПХ-инсулином: низкий риск гипогликемий, снижение интраиндивидуальной вариабельности значений гликемии натощак, меньшее увеличение массы тела у пожилых пациентов [47]. В исследовании ORIGIN гларгин продемонстрировал сердечно-сосудистую безопасность [48]. Метаанализ исследований применения инсулина деглудек у пожилых пациентов показал более низкую частоту эпизодов гипогликемии по сравнению с гларгином, особенно в ночное время [42]. EDWPOP и другие европейские рекомендации рекомендуют беспиковые аналоги лицам, находящимся в домах престарелых, и тем, которые нуждаются в постороннем уходе [35], а при более низком риске гипогликемии инициировать инсулинотерапию инсулинами средней продолжительности действия. Прогрессирующее истощение бета-клеток и повышение постпрандиальной гликемии вынуждает назначать прандиальные инсулины.

Использование прандиального инсулина у пожилых при интенсифицированной инсулинотерапии может значительно увеличивать риск ошибок, ведущих к гипогликемиям. Инсулиновые аналоги ультракороткого действия более предпочтительны, т. к. они предлагают лучший фармакокинетический профиль и просты в использовании [3]. Исследование INITIATE plus доказало, что применение двухфазного инсулина с самостоятельной титрацией дозы эффективно и безопасно для пациентов 65 лет и старше, так же как и для больных более молодого возраста. В исследовании DURABLE оценивались безопасность и эффективность смеси инсулина лизпро 25 у пожилых по сравнению с гларгином. В данных исследованиях готовых смесей аналогов инсулина в большинстве случаев лечение пожилых осуществляли до цели гликированного гемоглобина около 7%, исследования длились около 6 мес., т. е. не оценивались долгосрочные эффекты терапии.

Заключение

СД2 – возрастассоциированное заболевание, преимущественно у пожилых пациентов и лиц старческого возраста. Такие пациенты требуют особого диагностического и лечебного подхода. Терапия СД2 у пожилых является сложной задачей из-за сопутствующих заболеваний, полипрагмазии, особенностей функционального и психосоциального статуса пациентов. Особое внимание в терапии диабета у пациентов пожилого возраста следует уделять проблеме гипогликемии. Частые и тяжелые эпизоды гипогликемии приводят к прогрессированию осложнений СД и, как следствие, к сердечно-сосудистым катастрофам, падениям, переломам. Современные рекомендации подчеркивают, что оптимизация гликемического контроля у пожилого человека с диабетом должна быть индивидуальной. Ведение данной категории пациентов – чрезвычайно актуальная и трудная задача, в т. ч. для здравоохранения в целом.

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

Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом 2-го типа

Профессор Т.Ю. Демидова, С.Г. Куленок, П.А. Гасанзаде

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

За последнее десятилетие основанная на инкретинах терапия стала одним из лидирующих и приоритетных направлений медикаментозного лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Важность и необходимость эффектов инкретинов в поддержании гомеостаза глюкозы хорошо изучены и доказаны, что обуславливает для их применения наиболее многообещающие перспективы в современных алгоритмах управления СД 2-го типа (препараты не вызывают гипогликемических реакций, обеспечивают предсказуемый, глюкозозависимый сахароснижающий эффект, обладают широким спектром положительных негликемических эффектов). Несмотря на высокую эффективность препаратов инкретинового ряда, гипотеза восстановления нарушенных на их фоне инкретиновых эффектов остается распространенным и не вполне верным представлением. При СД 2-го типа эндокринная часть поджелудочной железы сохраняет чувствительность к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), но становится резистентной к влиянию глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, что, по-видимому, выступает основной причиной снижения или отсутствия инкретиновых эффектов. Инкретин-направленная терапия стимулирует рецепторы ГПП-1 и таким образом увеличивает инсулиновую секрецию в ответ на пероральную и внутривенную глюкозную стимуляцию, тем самым устраняя потенциальные различия между этими стимулами, но не устраняя инкретиновых дефектов у этих пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инкретины, гипогликемия.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Куленок С.Г., Гасанзаде П.А. Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2017. № 25. С. 1860–1862.

ABSTRACT

Pathogenetic reasons of using dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Yu., Kulenok S.G., Gasanzadeh P.A.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

Over the past decade, incretin-based therapy has become one of the priority areas of drug therapy for patients with type 2 diabetes mellitus (DM). The importance and necessity of realization of incretin effects in maintaining glucose homeostasis is well studied and proven, which makes the incretin-based therapy the most promising one in the modern management algorithms for type 2 diabetes (drugs do not cause hypoglycemic reactions, provide a predictable, glucose-dependent hypoglycemic effect, have a wide range of positive non-glycemic effects). Despite the high effectiveness of the incretin drugs in the majority of patients, the hypothesis of their ability to restore the impaired incretin effects is widespread but not fully justified. In type 2 diabetes, the endocrine part of the pancreas retains sensitivity to GLP-1, but becomes resistant to the influence of the GIP, which apparently is the main reason for the decrease or absence of incretin effects. The incretin-directed therapy stimulates the GLP-1 receptors and thus increases insulin secretion in response to oral and intravenous glucose stimulation, thereby eliminating the potential differences between these stimuli, but not restoring the incretin defects in the patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, incretins, hypoglycemia.

For citation: Demidova T.Yu., Kulenok S.G., Gasanzadeh P.A. Pathogenetic reasons of using dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes mellitus // RMJ. 2017. № 25. P. 1860–1862.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа характеризуется снижением на 50% массы β -клеток, с несколько меньшим снижением на стадии предиабета (нарушения толерантности к глюкозе). Ранее была разработана гипотеза, согласно которой само по себе изолированное уменьшение β -клеточной массы может объяснять снижение инкретиновых эффектов. При нормально функционирующей массе β -клеток более мощный стимул - пероральное поступление углеводов вероятнее всего вызывает больший секреторный инсулиновый ответ по сравнению с менее мощной стимуляцией внутривенно вводимой глюкозой. Однако в случае критического снижения β -клеточной массы, как при СД, такой закономерности не наблюдается, т.к. уменьшение общей инсулинсекреторной способности неизбежно нивелирует различия между более и менее мощным стимулирующим эффектом глюкозы. Результаты некоторых

исследований [1] подтверждают гипотезу, что уменьшение массы β -клеток вносит большой вклад в снижение инкретинового эффекта при СД 2-го типа, особенно принимая во внимание значительное увеличение корреляционной связи с уровнем HbA_{1c} , глюкозы плазмы через 120 мин после еды и индексом массы тела. Таким образом, β -клеточная дисфункция является не только предпосылкой к развитию СД 2-го типа, но также определяет неизбежно прогрессирующее течение болезни [2]. С другой стороны, это открытие указывает на возможность улучшения инкретинового эффекта на фоне улучшения функционального состояния β -клеток, например в результате устранения глюкозотоксичности.

Так как СД 2-го типа связан с уменьшением или отсутствием инкретинового эффекта и эта связь, по-видимому, зависит от степени гипергликемии, закономерно встает вопрос: а можно ли при нормализации гликемии частично или

полностью устранить эти дефекты? Неспособность эндокринной части поджелудочной железы реагировать на глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) при СД 2-го типа вызывает гипергликемию и поэтому может быть обратной. Достижение почти нормогликемии с помощью интенсифицированных режимов инсулинотерапии улучшало чувствительность β -клеток к экзогенным ГИП и ГПП-1, хотя в итоге секреторный ответ инсулина был намного ниже, чем у людей с нормальной толерантностью к глюкозе [1]. Это заключение указывает на улучшение состояния пациентов, вероятно, в результате восстановленной экспрессии рецепторов к ГИП и ГПП-1, которые могут быть снижены при СД 2-го типа. Возможно, из-за необратимого уменьшения массы β -клеток более существенного улучшения эффектов может не быть. Лечение метформином продемонстрировало некоторые преимущества в контроле гликемии, но не приводило к количественному изменению эффекта инкретина, хотя этот препарат стимулирует секрецию ГПП-1 [3].

Известно, что инкретиновые гормоны, находясь в кровеносном русле, очень быстро разрушаются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). Ингибирование ДПП-4 сохраняет эффекты эндогенных инкретиновых гормонов в их интактных формах, так что эти гормоны способны более длительно взаимодействовать со своими рецепторами. Препараты этой группы повышают уровни ГИП и ГПП-1 как натощак, так и постпрандиально. В исследованиях показано, что ингибиторы ДПП-4 значительно восстанавливают массу β -клеток и морфологию островков поджелудочной железы, тем самым сохраняя функцию секреции инсулина [4], особенно на ранних стадиях СД. Также известно, что ингибиторы ДПП-4 не изменяют инкретинового эффекта у пациентов с СД 2-го типа и у людей с нормальной толерантностью к глюкозе.

Лечение

В национальных российских «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова начиная с первого выпуска и до его последней версии 2017 г. [5] рекомендовано, наравне с метформином, начиная с дебюта заболевания назначать ингибиторы ДПП-4 в приоритетной монотерапии, равно как и в сочетании с метформином. Последующая интенсификация

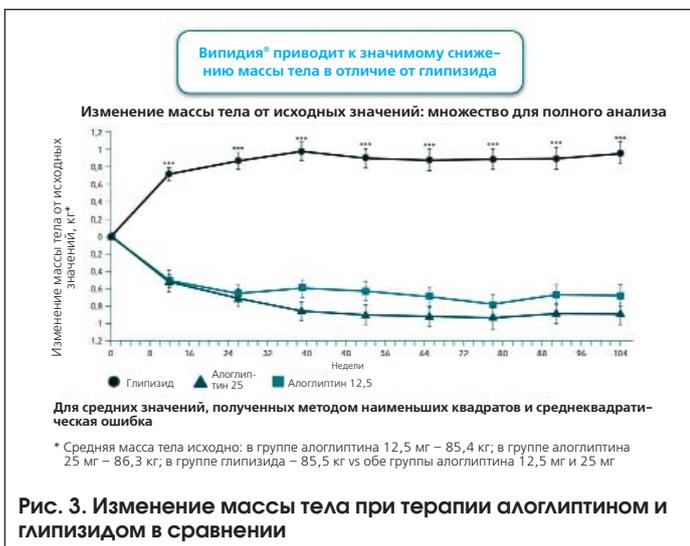
терапии предусматривает активное использование препаратов этого класса для улучшения гликемического контроля, продолжительного поддержания достигнутого результата при высокой безопасности и простоте назначения. Общеизвестно, что ингибиторы ДПП-4 обеспечивают пациентам с СД 2-го типа предсказуемый глюкозозависимый сахароснижающий эффект, не вызывают гипогликемических реакций, нейтральны по отношению к массе тела и в комбинации с метформином могут уменьшать вес в среднем на 2–3 кг, а также обладают широким спектром положительных негликемических эффектов. Накопленный научный и клинический опыт показывает, что ингибиторы ДПП-4 можно с успехом использовать в управлении СД 2-го типа на разных стадиях, в сочетании с любыми противодиабетическими препаратами (кроме агонистов ГПП-1), при любой сочетанной терапии, при любых коморбидных состояниях, включая ишемическую болезнь сердца, тяжелые стадии хронической болезни почек, хроническую почечную недостаточность и др. Более того, их применение в значительной степени улучшило возможности эффективной и безопасной терапии пациентов старшего возраста, включая лиц старше 75 лет, а также пациентов с патологией почек без рисков гипогликемий. Чрезвычайно важно, что терапия ингибиторами ДПП-4 обеспечивает высокое качество жизни и комфорт, повышает приверженность рекомендациям врача. Складывается впечатление, что ингибиторы ДПП-4 становятся наиболее эффективным и безопасным средством раннего лечения подавляющей части пациентов с СД 2-го типа. Они позволяют достигать не только метаболических целей терапии, но и корректировать множество патогенетических дефектов, признанных этиологическими факторами развития и последующей прогрессии заболевания. Этот класс пероральных сахароснижающих препаратов во всем мире уверенно занимает свое место в схемах лечения СД 2-го типа, постепенно заменяя препараты сульфонилмочевины.

Последние исследования показывают, что комбинированная терапия более эффективна для улучшения гликемического контроля, чем применение каждого лекарства в отдельности, и раннее назначение такой терапии во многом улучшает прогноз. Целесообразно применять препараты, обладающие синергизмом, которые при совместном назначении действуют на несколько патофизиологических механизмов. Есть данные, которые убедительно говорят



в пользу как можно более раннего начала такой терапии, потому что, помимо устранения патофизиологических дефектов, ранняя комбинированная терапия может привести к устойчивому снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), а соответственно минимизировать глюкозотоксичность, улучшить функцию β -клеток, что позволит отсрочить многокомпонентную терапию со сложными схемами и использовать низкие дозы сахароснижающих препаратов для уменьшения побочных эффектов. Было показано, что на ранних стадиях развития СД 2-го типа прогрессированию заболевания в основном способствует постпрандиальная гликемия. Ингибиторы ДПП-4 показывают хороший гликемический контроль, уменьшают гликемию после приема пищи и, по-видимому, сохраняют функции β -клеток по меньшей мере в течение первых двух лет лечения. В связи с этим можно сделать вывод, что ранняя комбинированная терапия, включающая ингибитор ДПП-4 в дополнение к комплементарному лекарственному средству (например, метформину), помогает приостановить или замедлить прогрессию СД 2-го типа [2]. Более того, ингибиторы ДПП-4 и метформин обладают примечательными дополнительными механизмами действия. Метформин, снижая продукцию глюкозы в печени, может усиливать действие ГПП-1, увеличивая экспрессию гена ГПП-1 в L-клетках кишечника, а также усиливая эффекты ГПП-1 на β -клетки [6]. Кроме того, оба препарата несут низкий риск гипогликемии и не вызывают увеличения массы тела, а назначаемые в сочетании могут ее снижать.

Из новых препаратов класса ингибиторов ДПП-4 можно выделить алоглиптин. Он является высокоселективным ингибитором ДПП-4. Для него характерна в 10 000 раз большая селективность по отношению к ДПП-4, чем к ДПП-8 или ДПП-9. Кроме того, ингибирование фермента ДПП-4 сохраняется до 168 часов после приема препарата, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Эффективность алоглиптина изучалась во многих исследованиях, которые показали, что улучшение показателей гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа отмечается как на фоне приема препарата в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами: метформин, производными сульфонилмочевины, пиоглитазоном, инсулином. Согласно исследованию, происходит снижение гликированного гемоглобина по сравнению с исходным уровнем на 0,5–0,9% [7–12].



В 2014 г. были опубликованы результаты исследования EN-DURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) [13], в котором сравнивали продолжительность эффективности и безопасности терапии алоглиптином (Випидия®) и глипизидом в их сочетании с метформинном у пациентов с СД 2-го типа. Пациенты были рандомизированы на три группы: в первой группе (n=880) получали алоглиптин 12,5 мг 1 р./день плюс метформин, во второй (n=885) – алоглиптин 25 мг 1 р./день плюс метформин, а в третьей (n=874) – глипизид 5 мг, титруемый максимально до 20 мг, в сочетании с метформинном. Исследование продолжалось 2 года. К концу лечения гликированный гемоглобин снизился на 0,68% в первой группе, на 0,72% во второй группе и на 0,59% в третьей группе (рис. 1). Гипогликемии при терапии алоглиптином развивались гораздо реже, чем при терапии глипизидом (рис. 2). Кроме того, оценивалась масса тела пациентов. Терапия алоглиптином не способствовала набору веса, напротив, было зарегистрировано снижение массы тела, в отличие от группы глипизида, где произошла прибавка веса (рис. 3). Следует особо подчеркнуть, что в группе терапии алоглиптином в дозе 25 мг к 104-й неделе лечения значимо большее число пациентов (48,5%) достигли уровня HbA1c $\leq 7\%$ в отличие от пациентов, принимавших глипизид (p=0,004). Кроме того, терапия алоглиптином в дозе 12,5 и 25 мг сопровождалась значимо более выраженным снижением уровня глюкозы плазмы натощак на 104-й неделе по сравнению с терапией глипизидом (-0,9 мг/дл, -3,2 мг/дл, 5,4 мг/дл соответственно; p<0,01). На основании результатов исследования был сделан вывод об эффективном снижении уровня гликемии и HbA1c при добавлении алоглиптина к монотерапии метформинном и, что наиболее важно, о значимом превосходстве алоглиптина 25 мг над глипизидом по удержанию гликемического контроля к 104-й неделе терапии (p=0,010).

Таким образом, воздействие на патофизиологические механизмы, хорошая переносимость, отсутствие прибавки веса, низкий риск гипогликемий, сердечно-сосудистая безопасность при применении алоглиптина и других ингибиторов ДПП-4 обуславливают их значительное терапевтическое преимущество. Важность инкретинового эффекта для поддержания нормогликемии четко установлена, и терапия на основе инкретинов является одним из наиболее перспективных методов лечения СД 2-го типа. Агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 стимулируют рецепторы ГИП и ГПП-1 и таким образом увеличивают секрецию инсулина в ответ на стимуляцию как при пероральном, так и при внутривенном введении глюкозы. Таким образом, эти препараты не устраняют инкретинового дефекта у пациентов, но повышают секреторный ответ. Напротив, некоторые бариатрические оперативные вмешательства усиливают ответ ГПП-1, а также восстанавливают эффект инкретина у лиц с СД 2-го типа.

Знание эффектов и биологической активности инкретиновых гормонов стало важным для полного понимания регуляции гомеостаза глюкозы и энергии. В настоящее время широко используются лекарства на основе инкретина для предотвращения ухудшения функции β -клеток, которое, как известно, в значительной степени объясняет прогрессирование СД. Поэтому терапевтическим стратегиям, замедляющим или предотвращающим ухудшение функции β -клеток, следует отдать предпочтение и включить в практику лечения СД.

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

Рациональная фармакотерапия диабетической периферической невропатии: взгляд клинического фармаколога

Профессор М.В. Журавлева^{1,2}, Г.И. Городецкая^{1,2}, профессор А.Б. Прокофьев^{1,2}, профессор В.Г. Кукес^{1,2}, профессор В.В. Архипов^{1,2}, Т.М. Пономаренко², Л.М. Красных^{1,2}, Т.А. Родина^{1,2}, профессор С.Ю. Сереброва^{1,2}, профессор Е.В. Ших^{1,2}, профессор А.В. Соколов^{1,2}

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕЗЮМЕ

В мире неуклонно растет число пациентов с сахарным диабетом (СД). Одним из наиболее частых осложнений диабета становится развитие диабетической периферической невропатии (ДПН). В настоящее время в терапии ДПН придерживаются следующих основных стратегий: строгий контроль гликемии, контроль других факторов риска, симптоматическая терапия, в т. ч. хронической боли с помощью антиконвульсантов и антидепрессантов, и патогенетическая терапия, направленная на замедление прогрессирования поражения нервов.

Для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ДПН в комплексе с препаратами для строгого контроля гликемии, коррекции факторов риска и симптоматической терапии возможно назначение препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК), которые обладают наибольшей доказательной базой среди средств патогенетической терапии. При этом, как оказалось, есть большие различия в биодоступности различных препаратов АЛК для перорального приема, и только препараты с быстрым высвобождением действующего вещества могут по своим характеристикам сравниться с препаратами АЛК для парентерального введения.

Ключевые слова: диабетическая периферическая невропатия, нейропатическая боль, альфа-липоевая кислота.

Для цитирования: Журавлева М.В., Городецкая Г.И., Прокофьев А.Б. и др. Рациональная фармакотерапия диабетической периферической невропатии: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. 2017. № 25. С. 1863–1867.

ABSTRACT

Rational pharmacotherapy of diabetic peripheral neuropathy: a view of a clinical pharmacologist

Zhuravleva M.V.^{1,2}, Gorodetskaya G.I.^{1,2}, Prokofev A.B.^{1,2}, Kukes V.G.^{1,2}, Archipov V.V.^{1,2}, Ponomarenko T.M.², Krasnykh L.M.^{1,2}, Rodina T.A.^{1,2}, Serebrova S.U.^{1,2}, Shikh E.V.^{1,2}, Sokolov A.V.^{1,2}

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The number of patients with diabetes is steadily growing in the world. One of the most frequent complications of diabetes is the development of diabetic neuropathy. Currently, there are the following basic strategies of diabetic neuropathy treatment: tight glycaemic control, control of other risk factors, symptomatic therapy, including symptomatic therapy of chronic pain with anticonvulsants and antidepressants, and pathogenetic therapy aimed at slowing the progression of nerve damage.

To improve the quality of medical care for patients with DPN, the drugs for tight glycaemic control, correction of risk factors and symptomatic therapy, can be used in complex with the drugs containing alpha-lipoic acid (ALA), which have the largest evidence base among the drugs of pathogenetic therapy. However, as it turned out, there are big differences in the bioavailability of various oral ALA preparations, and only those with a rapid release of the active substance can be compared in their characteristics with ALA preparations for parenteral administration.

Key words: diabetic peripheral neuropathy, neuropathic pain, alpha-lipoic acid.

For citation: Zhuravleva M.V., Gorodetskaya G.I., Prokofev A.B. et al. Rational pharmacotherapy of diabetic peripheral neuropathy: a view of a clinical pharmacologist // RMJ. 2017. № 25. P. 1863–1867.

Актуальность темы

По данным ВОЗ, за 2016 г. число людей с сахарным диабетом (СД) возросло со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г. [1]. По данным федерального регистра больных СД, в РФ на окончание 2016 г. с указанным диагнозом состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3,0% населения).

Наиболее частое осложнение СД, поражающее до 50% пациентов, – диабетическая периферическая невропатия (ДПН) [2]. Под ДПН подразумевают поражение перифери-

ческих нервов у пациентов с СД обоих типов, когда другие причины невропатии исключены. Другими причинами ДПН часто являются алкоголизм и прием некоторых препаратов (например, химиотерапия при раке) [2]. Выделяют также невропатии, связанные с дефицитом витаминов, воспалительным поражением нервов, наследственными заболеваниями.

Полиневропатия приводит к значимому снижению качества жизни пациентов. Это комплексное поражение нер-

вов – чувствительных, двигательных и автономных – зачастую плохо поддающиеся коррекции. Выделяют первичные симптомы, такие как гиперестезия, боль, потеря чувствительности, и вторичные осложнения: язвы на ногах, нарушение работы сердца, кишечника, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Эти осложнения, в свою очередь, могут приводить к таким последствиям, как падения, переломы, развитие мочевой инфекции. По данным недавних исследований установлена также связь между апноэ во сне и невропатией при СД 2-го типа [3]. Пациенты с диабетом и невропатией в 3 раза чаще подвергаются не-травматической ампутации конечностей [4]. Данная статья посвящена лечению ДПН как наиболее частому осложнению СД, влияющему на качество жизни этих пациентов.

Среди симптомов ДПН следует выделить:

1) сенсорные симптомы – негативные (потеря чувствительности, онемение, потеря баланса тела из-за нарушения проприоцептивности) и позитивные (парестезии и гиперестезии);

2) моторные симптомы – дистальная и проксимальная слабость конечностей, проявляющаяся в т. ч. нарушением координации движений. Чаще сенсорные и моторные симптомы сочетаются, при этом слабость конечностей выражена умеренно по сравнению с невропатиями другого генеза. Зачастую могут поражаться глазодвигательные нервы, приводя к нарушению зрения;

3) симптомы автономной невропатии (поражаются сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система и потовые железы): ортостатическая гипотензия (как следствие, обмороки), синдром постуральной тахикардии, «немая» ишемия миокарда, дисфагия, кишечная и желудочная диспепсия, эректильная дисфункция, нарушение нейрогенной регуляции мочевого пузыря, сексуальные дисфункции у женщин, плохая переносимость жары и повышенная потливость.

Внимание к таким симптомам необходимо для своевременной диагностики и коррекции проявлений ДПН у пациентов с СД любого типа. При этом следует иметь в виду, что у пациентов с диабетом 1-го типа до развития симптома ДПН проходит обычно много лет, тогда как у части пациентов с диабетом 2-го типа на момент постановки диагноза диабета уже имеются симптомы ДПН.

Кроме того, важной особенностью ДПН является наличие болевой формы. Болевой синдром как в острой, так и в хронической форме встречается у каждого третьего пациента, более выражен при СД 2-го типа и у женщин [5]. Часто симптомы беспокоят пациентов и ночью, приводя к нарушениям сна, что в сочетании с болевым синдромом днем значительно снижает активность таких пациентов, а также ассоциируются с высокой тревогой и депрессией [6]. Это, так же как и связь между ДПН, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертью от сердечно-сосудистых причин [7], определяет необходимость пристального внимания клиницистов к лечению и профилактике этого осложнения.

Роль лекарственной терапии ДПН

Особенности клинической картины ДПН в зависимости от стадии, классификация, а также специфические методы диагностики, в т. ч. ранней, в досимптомной фазе, освещены в специализированных статьях и руководствах. Мы же остановимся на терапии этого осложнения.

В лечении ДПН принципиально можно выделить две терапевтические стратегии: 1) симптоматическую терапию и

2) замедление прогрессирования ДПН. При этом следует понимать, что лучшая профилактика ДПН, как и других осложнений диабета, – это контроль гликемии. В 2012 г. в Кохрановском обзоре было подчеркнуто, что строгий контроль гликемии предупреждает развитие клиники невропатии, уменьшает нарушения нервной передачи и вибрационной чувствительности у пациентов с диабетом любого типа [8]. Возможности и требования к гликемическому контролю у больных диабетом также изложены в соответствующих руководствах и в данной статье не освещаются.

Говоря о стратегиях профилактики невропатии, следует отметить, что недостаточный контроль гиперлипидемии связан с более тяжелым течением невропатии и более яркой симптоматикой [4]. Также в профилактике развития невропатии могут иметь значение такие общие факторы риска, как ожирение, курение, артериальная гипертензия, длительность СД [7].

В контексте симптоматического лечения ДПН нельзя не сказать о профилактике основных проявлений ДПН. О возможных последствиях СД и существующих способах профилактики осложнений при ДПН пациенты узнают в школе «диабетической стопы», где им расскажут об основных правилах контроля заболевания. Некоторые проявления ДПН можно контролировать немедикаментозно. Например, в терапии ортостатической гипотензии могут быть полезны увеличение потребления соли и жидкости, ношение компрессионного трикотажа и избегание провоцирующих симптомы ситуаций, в частности падений [9].

К основным группам лекарственных препаратов, используемых при ДПН относятся:

– симптоматические препараты для лечения автономной невропатии: прокинетики, эритромицин и доксицилин, антидиарейные средства, препараты для коррекции эректильной дисфункции, альфа-адреноблокаторы и препараты коры надпочечников при тяжелой ортостатической гипотензии;

– антидепрессанты и антиконвульсанты в терапии болевого синдрома;

– ингибиторы альдозазы, альфа-липовая кислота и антиоксиданты в качестве экспериментального патогенетического лечения.

Лекарственная терапия должна быть направлена на контроль симптомов для улучшения качества жизни пациентов с ДПН.

Препараты, используемые в симптоматической терапии автономной невропатии

Терапия автономных проявлений ДПН мало отличается от стандартной терапии этих состояний у любого типа больных.

Причина гастроинтестинальных симптомов при ДПН – атония кишечника. К наиболее подходящим медикаментозным препаратам относятся прокинетики (метоклопрамид, домперидон) и эритромицин [9, 10], в терапии запора могут быть полезны осмотические слабительные (лактолоза) [10]. Зачастую запоры при гастроинтестинальной форме невропатии сменяются диареей, тогда можно использовать антагонисты опиоидных рецепторов кишечника (лоперамид) [10]. Также могут быть полезны холинолитические препараты, препараты ферментов поджелудочной железы.

Ортостатическая гипотензия относительно позднее проявление автономной невропатии, ассоциированное с более высоким риском смерти пациентов с СД [9]. Лекарственная терапия при этом заболевании направлена на

поддержание артериального давления при неэффективности других мер [10]. Используются мидодрин [10], образующий активный метаболит, который является агонистом альфа₁-адренорецепторов и взаимодействует с ними в артериолах и венах. Повышает тонус сосудов и артериальное давление также флудрокортизона ацетат, который является синтетическим гормоном коры надпочечников, фторированным производным гидрокортизона, обладающим высокой минералокортикоидной активностью.

При эректильной дисфункции наиболее применимым препаратом остается силденафил. При других проблемах в урогенитальном тракте могут быть полезны смазки, убирающие сухость влагалища, холинолитические препараты для коррекции дисфункции мочевого пузыря и некоторые другие [10].

Особенности применения этих лекарственных средств определяются скорее особенностями симптоматики, а не ДПН. Однако следует помнить, что чем лучше у пациента контроль гликемии, тем менее выражена у него автономная невропатия.

Терапия болевой формы ДПН

Болевой формой ДПН страдают более 50% пациентов с ДПН [6]. Ведущими препаратами в этой ситуации являются антидепрессанты и антиконвульсанты [2, 6, 8], при их неэффективности рекомендуется прием опиоидных препаратов [11].

Хотя ряд клинических исследований показал эффективность трициклических антидепрессантов в терапии болевой формы ДПН [6], анализ библиотеки Кохрана за 2015 г. приводит к выводу о нежелательности назначения трициклических антидепрессантов в терапии невропатической боли в связи с их недостаточной эффективностью [12].

В группе ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, по данным исследований, в терапии болевой формы ДПН наиболее эффективным признан дулоксетин [2]. Применение дулоксетина может вызвать лекарственную зависимость, кроме того, недостаточно изучено его применение у пациентов с пониженным метаболизмом CYP2D6. Ограниченные данные предположительно указывают на более высокий уровень дулоксетина в плазме у пациентов с ДПН. Данные исследований подтверждают эффективность дулоксетина при применении в течение 12 нед. – у 50% пациентов удалось добиться снижения боли на 50% [6]. Дулоксетин не приводил к увеличению веса, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, сонливость, головокружение, запоры, сухость во рту и снижение аппетита. Эти эффекты не сильно выражены и переходящи, что позволяет говорить о хорошей безопасности дулоксетина у этой группы пациентов. Другой препарат – венлафаксин – приводил к нежелательным воздействиям на сердечно-сосудистую систему [6].

Принцип действия антиконвульсантов заключается в модулировании электрического потенциала кальциевых каналов. Использование антиконвульсантов первого поколения (карбамазепин) имеет ограниченную доказательную базу – только небольшие одноцентровые исследования [6].

Еще в 2011 г. метаанализ библиотеки Кохрана показал, что габапентин эффективен в терапии невропатической боли, при этом профиль его безопасности сравним с плацебо [13]. Оказалось, что дозы, обычно предписываемые в клинической практике, заметно ниже тех, которые тестировались в клинических исследованиях [14]. Габапентин исследовался в дозах от 900 до 3600 мг/сут, при этом наи-

более значимыми побочными эффектами были сонливость и головокружение [14]. Для их преодоления рекомендуется дробный прием препарата [2].

Другой препарат этой группы, рекомендованный в терапии болевой формы ДПН, – прегабалин [2]. Рекомендованы дозы – от 150 до 600 мг/сут. Наиболее частые побочные эффекты при этом – головокружение, сонливость, периферические отеки, головная боль и набор веса [6].

Только дулоксетин и прегабалин одобрены одновременно FDA (Food and Drugs Administration of the United States) и Европейским медицинским агентством [6].

В исследованиях опиоидных анальгетиков в терапии ДПН была показана их эффективность, однако в большинстве случаев короткий период наблюдения не позволял сделать вывод о развитии зависимости от них [6], которая является наиболее нежелательным побочным эффектом.

Некоторые исследования показали, что комбинированная терапия: антидепрессант + антиконвульсант или антиконвульсант + опиоидный анальгетик – может быть эффективнее монотерапии в увеличенных дозах [15, 16].

Есть ограниченные данные об эффективности местного лечения ДПН с помощью капсаицина и лидокаинового пластыря [17]. Проводились исследования внутривенного введения лидокаина, однако ввиду побочных кардиотоксических эффектов такое лечение не может быть широко рекомендовано [17].

Патогенетическая терапия

Для понимания возможностей патогенетической терапии необходимо обратиться к механизмам патогенеза ДПН, полная картина которого, к сожалению, до сих пор не составлена, поэтому здесь существует несколько конкурирующих теорий.

Различные теории патогенеза ДПН могут быть сведены к нескольким основным механизмам [18–20]:

- 1) неферментное (и ферментное) гликирование белка;
- 2) повышение внутриклеточной осмолярности;
- 3) нарушение деятельности K⁺/Na⁺ насоса;
- 4) окислительный стресс;
- 5) нарушение питания нерва.

Учитывая вышесказанное, в качестве патогенетических агентов рассматриваются ингибиторы альдореуктазы, которые прерывают полиоловый путь окисления (образование сорбитола), а также могут влиять на замедление перекисного окисления липидов. В 2006 г. было проведено исследование препарата эпалрестата с участием около 600 человек (289 исследуемых и 306 контрольных пациентов, получавших плацебо). Было показано, что применение эпалрестата в течение 3-х лет безопасно и эффективно уменьшало прогрессию ДПН с улучшением таких показателей, как скорость проведения по моторным и чувствительным нервным волокнам, вибрационная чувствительность и субъективные симптомы (боль, онемение, гиперестезия, ортостатическая гипотензия, мышечная слабость) [21]. Следует, однако, отметить, что наилучшие показатели были у пациентов со строгим контролем гликемии и минимальной ангиопатией. Препарат эпалрестат не зарегистрирован в России, но в России проводилось исследование препарата из группы ингибиторов альдореуктазы – изобута. На небольшой выборке (53 пациента) была показана эффективность изобута в комплексной терапии диабетической ангиопатии [22]. К сожалению, анализ Кохрана 2007 г. не показал эффективности ингибиторов альдореуктазы при ДПН [23].

Другая группа препаратов, тестируемых как препараты патогенетического лечения, – ингибиторы протеинкиназы С. Так как внутриклеточная гипергликемия вызывает активацию протеинкиназы С, то изменяется экспрессия NO-синтазы и эндотелиальных факторов роста, приводя к истончению базальной мембраны, гипоксии, пролиферации эндотелия. Ряд исследований показал определенную эффективность ингибиторов протеинкиназы в отношении симптомов ДПН, однако метаанализ 2013 г. не подтвердил достаточную эффективность этой группы препаратов [24].

Наибольшую доказательную базу из препаратов патогенетической терапии ДПН, по мнению большинства экспертов, имеет альфа-липовая кислота (АЛК) [6, 17, 25–27]. Основное действие АЛК связывают с оксидативным стрессом. Оксидативный стресс ведет к повреждению липидов миелиновой оболочки нервов и нарушению микроциркуляции внутри периферической нервной системы [25]. Кроме того, накопление продуктов перекисного окисления липидов усугубляет и другие патогенетические механизмы развития ДПН [25]. АЛК как в эксперименте, так и в клинической практике у больных СД сдвигает спектр липидов в сторону ненасыщенных жирных кислот, обеспечивая синтез белка, накопление гликогена в печени, обладает антигипергликемическим, антигипертензивным эффектами и нормализует образование митохондриального супероксида аниона, блокирует образование конечных продуктов гликирования, снижает инсулинорезистентность [26].

В 1990-х годах эффекты АЛК в лечении периферической и кардиоваскулярной автономной невропатии у пациентов с СД были изучены в ходе рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования ALADIN. Это трехнедельное исследование было проведено на 328 больных СД 2-го типа с ДПН. Эффективность АЛК в дозе 100 мг при внутривенном введении была на уровне группы плацебо-контроля, в то время как доза 600 и 1200 мг приводила к ослаблению любых сенсорных нарушений, а также боли. При обеих этих дозах были отмечены значительное улучшение тепловой чувствительности и нормализация порога вибрационной чувствительности. Доля больных, у которых был зарегистрирован ответ на применение АЛК, была максимальной (82,5%) в группе, получавшей ежедневно 600 мг, при этом эффективность ежедневной дозы 1200 мг не превосходила таковую при дозе 600 мг, но чаще сопровождалась гастроинтестинальным побочным эффектом [27].

В 2004 г. был проведен метаанализ использования парентеральных форм АЛК у пациентов с ДПН. В метаанализ вошло 4 исследования (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), в общей сложности включивших 1258 пациентов. Метаанализ подтвердил, что использование внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 3-х недель приводит к улучшению клинического течения ДПН и безопасно для больных СД [28].

Дальнейшим этапом исследования стала возможность применения пероральных препаратов АЛК у пациентов с ДПН. В 2006 г. в исследовании SYDNEY 2 на 181 пациенте испытывались препараты АЛК для перорального приема в диапазоне доз от 600 до 1800 мг/сут, в сравнении с плацебо. Исследование проводилось в течение 5 нед. Все группы пациентов, получавших АЛК, показали сравнимые между собой результаты эффективности (уровень ответа в виде уменьшения симптомов на 50%) от 50 до 62%, тогда как в группе плацебо эффективность составила 26% ($p < 0,05$) [29].

В 2011 г. были опубликованы данные исследования по длительному (более 4-х лет) применению АЛК в дозе 600 мг/сут перорально у пациентов с ДПН [30]. В исследование вошло 460 пациентов (233 – в группе АЛК, 227 – в группе плацебо-контроля). Результаты субъективного опросника (NIS-LL) и 7 неврологических тестов не показали по прошествии четырехлетнего периода значимого различия в симптоматике между группами ($p = 0,105$), хотя отмечалась тенденция к уменьшению симптомов в группе АЛК и их нарастанию в группе плацебо. Однако применение АЛК приводило к улучшению невропатологических проявлений, особенно в отношении мышечной функции и тонких волокон [30].

Таким образом, препараты АЛК как для парентерального, так и для перорального введения могут улучшить прогноз для пациентов с ДПН.

Клиническая эффективность различных препаратов альфа-липоевой кислоты

Как сказано выше, для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ДПН в комплексе с препаратами для строгого контроля гликемии, коррекции факторов риска и симптоматической терапии применяются препараты АЛК. Однако необходим тщательный отбор АЛК-содержащих препаратов, т. к. не все они ввиду особенностей своего фармакокинетического профиля подходят для терапии ДПН.

Референтным препаратом парентеральной формы АЛК для лечения ДПН в России является Тиоктацид 600 Т. У других зарегистрированных в России препаратов АЛК для парентерального применения биодоступность является максимальной, а эффективность сравнима.

Ситуация же с препаратами для перорального приема в этом вопросе отличается. В 1996 г. было проведено сравнительное исследование на здоровых добровольцах после приема эталонного раствора АЛК и таблетированной формы АЛК. Обычная таблетированная форма АЛК при всасывании не создавала концентрации, необходимой для получения желаемого терапевтического эффекта [31]. Поэтому АЛК относят к веществам с критической биодоступностью или критическим типом влияния параметров растворения на биодоступность и терапевтический эффект [32].

Для АЛК характерно колебание пиков концентраций, связанных со временем приема, зависимость от приема пищи, что затрудняет прогнозирование терапевтического эффекта и приводит к сложностям в дозировании препарата. Однако в отношении референтного препарата Тиоктацид эта проблема была преодолена с помощью технологии быстрого высвобождения (англ.: high release). Эта технология обеспечивает повышенную скорость растворения и всасывания АЛК при приеме препарата внутрь и достижения в крови концентраций, сопоставимых с раствором АЛК для парентерального введения.

В настоящее время альтернативой изучению биоэквивалентности в ряде случаев возможно исследование растворения *in vitro*, которое может быть доказательством подобия или различия данных лекарственных средств. Однородность дозирования и равенство средних масс усвояемых лекарственных форм может свидетельствовать о воспроизводимости получаемых в клинике эффектов и равной степени их выраженности. Однако на эффективность препаратов влияет не только количество активного вещества, присутствующее в лекарственной форме, но и его способность высвобождаться из нее для попадания в системный кровоток. Таким образом, раство-

римось лекарственной формы зачастую является параметром, определяющим степень биодоступности лекарственного вещества в данной лекарственной форме [33].

Во многих случаях установлена достоверная корреляция между скоростью растворения и биологической доступностью таблеток. В связи с этим исследование процесса растворения на модели *in vitro* представляет собой важный инструмент для корректной биофармацевтической оценки лекарственных средств и определения количества действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в растворенное состояние из твердой дозированной лекарственной формы [34].

В данном исследовании был проведен тест кинетики растворения двух лекарственных средств с действующим веществом – АЛК: ЛС1 (обычная лекарственная форма) и ЛС2 (лекарственная форма с быстрым высвобождением).

Профили растворения лекарственных средств ЛС1 и ЛС2 представлены на рисунке 1.

Как видно из представленных данных, кинетика высвобождения АЛК в раствор с $pH=1,2\pm 0,05$ из изучаемых препаратов различна. В нашем исследовании наблюдается высвобождение АЛК в течение 45 мин из лекарственного препарата ЛС1 на 59,9% и из ЛС2 на 88,3%. Кроме того, высвобождение АЛК из ЛС2 до уровня 60% произошло уже через 10 мин.

Терапевтическая эквивалентность лекарств зависит от многих факторов, в т. ч. от скорости и полноты высвобождения действующего вещества из ЛС. Проведенный сравнительный тест кинетики растворения показал, что профили кинетики растворения изучаемых ЛС различаются как по скорости, так и по степени высвобождения действующего вещества. В связи с этим можно предположить, что препарат ЛС1 в недостаточной степени будет абсорбироваться из пищеварительного тракта пациентов и соответственно позднее начнет действовать, а также не будет достигнут достаточный для терапевтического эффекта уровень тиоктовой кислоты в плазме.

Таким образом, различия в скорости и степени высвобождения активного вещества изучаемых препаратов свидетельствуют о возможных различиях фармакологической эффективности тестируемых препаратов АЛК в условиях *in vivo*.

Относительная биодоступность АЛК в форме Тиоктацида БВ более 60% (до 85%), что также является улучшенным показателем по сравнению с другими пероральными

препаратами тиоктовой кислоты (30–40%); $T_{1/2}$ – 25 мин. Таким образом, при пероральном приеме наблюдается различная биодоступность и интериндивидуальная вариабельность обычной формы (59%) по сравнению с формой таблеток быстрого высвобождения (22%) [35].

Следует иметь в виду, что доказательная база применения АЛК при ДПН разработана прежде всего в отношении референтного препарата Тиоктацид в формах для перорального и парентерального введения.

Конечно, в клинической практике мы часто сталкиваемся с заменой референтного препарата на аналогичный ему по МНН. Это может быть связано с финансовой доступностью препарата, наличием или отсутствием препарата в аптечной сети. Подбирая лечение, необходимо помнить, что взаимозаменяемый лекарственный препарат – это лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентный ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [36]. И не всегда, и не всякий препарат, совпадающий с референтным по действующему веществу, будет достаточно эффективен и безопасен в лечении.

Выводы

1. Наиболее важен в замедлении прогрессирования и профилактике ДПН – строгий контроль гликемии.
2. Симптоматическая терапия автономной невропатии при СД не отличается от терапии таких симптомов при любом другом заболевании.
3. В настоящее время трициклические антидепрессанты не рекомендованы в терапии нейропатической боли.
4. Наиболее эффективными препаратами в лечении нейропатической боли являются дулоксетин, габапентин, прегабалин. К препаратам резерва относятся опиоидные анальгетики.
5. Среди препаратов патогенетической терапии ДПН препаратом с наибольшей доказательной базой является альфа-липовая кислота в дозе 600 мг/сут. Референтный препарат АЛК – Тиоктацид.
6. Препараты АЛК для перорального приема относят к препаратам с критическим типом влияния параметров растворения на биодоступность и терапевтический эффект, что определяет необходимость тщательного изучения биодоступности этих препаратов и разработки технологий по увеличению биодоступности для лучшего терапевтического эффекта.
7. Одним из способов оценки биодоступности препаратов является оценка растворения его *in vitro*. По данным такой оценки можно предположить, что препарат АЛК с быстрым высвобождением будет быстрее абсорбироваться из пищеварительного тракта и позволит достичь достаточного для терапевтического эффекта уровня АЛК в плазме крови.
8. По данным фармакологического анализа, в настоящее время достаточная эффективность АЛК при ДПН при пероральном приеме может быть достигнута только у форм препарата с быстрым высвобождением, что подтверждено фармакокинетическим профилем у референтного (оригинального) препарата.

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

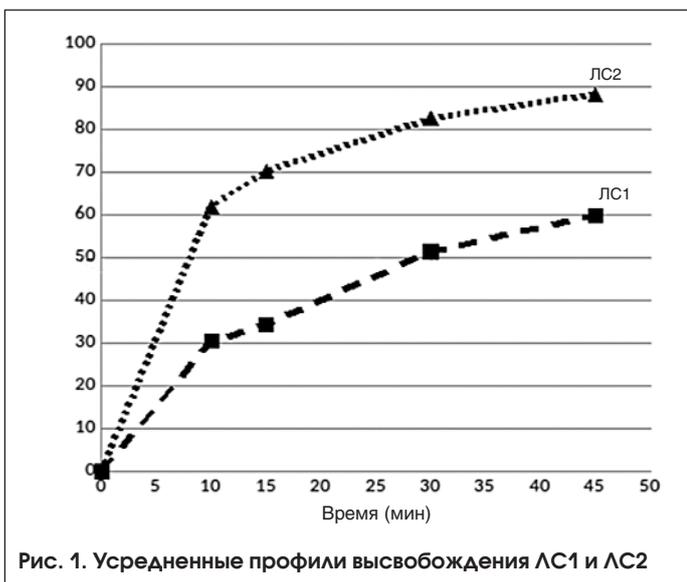


Рис. 1. Усредненные профили высвобождения ЛС1 и ЛС2

Место растительных препаратов в лечении проявлений острого и хронического бронхитов

К.м.н. Н.Г. Бердникова¹, д.б.н. К.Н. Новиков², О.Ю. Климова¹, Д.В. Цыганко³, Н.И. Ленкова¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

² ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

³ ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Поражения дыхательных путей занимают ведущее место в инфекционной патологии различных органов и систем и традиционно являются самыми массовыми в популяции. Имеется множество вероятных факторов, которые являются этиологически значимыми в развитии воспалительных процессов в бронхиальном дереве: пассивное курение, профессиональные вредности, смог, бытовое и промышленное загрязнение воздуха, респираторные вирусные инфекции, условия проживания, пол, возраст и т. д.

В статье рассматривается лечение острого и хронического бронхитов. Рассматривается применение препаратов растительного происхождения, которые являются эффективным симптоматическим средством в лечении кашля различного генеза, при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, при раздражении дыхательных путей, вызванном физическими, химическими факторами.

Ключевые слова: хронический бронхит, бронхообструкция, кашель, растительные препараты, экстракт тимьяна, экстракт подорожника.

Для цитирования: Бердникова Н.Г., Новиков К.Н., Климова О.Ю. и др. Место растительных препаратов в лечении проявлений острого и хронического бронхитов // РМЖ. 2017. № 25. С. 1868–1871.

ABSTRACT

Place of herbal preparations in the treatment of manifestations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease

Berdnikova N.G.¹, Novikov K.N.², Klimova O.Ju.¹, Cyganko D.V.³, Lenkova N.I.¹

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

² Moscow State University named after M.V. Lomonosov

³ City Clinic named after I.V. Davydovskij, Moscow

Respiratory tract diseases take the leading place in the infectious pathology of various organs and systems and are traditionally the most mass diseases among the population. There are many possible factors that are etiologically significant for the development of inflammatory processes in the bronchial apparatus: passive smoking, occupational hazards, smog, domestic and industrial air pollution, respiratory viral infections, living conditions, gender, age, etc. The article considers the treatment of acute and chronic bronchitis. The authors consider the use of herbal preparations which are an effective symptomatic tool in the treatment of cough of various genesis, in treating the inflammatory diseases of the respiratory, respiratory irritation caused by physical, chemical factors, professional laryngitis, etc.

Key words: chronic bronchitis, bronchial obstruction, cough, herbal preparations, thyme extract, plantain extract.

For citation: Berdnikova N.G., Novikov K.N., Klimova O.Ju. et al. Place of herbal preparations in the treatment of manifestations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease // RMJ. 2017. № 25. P. 1868–1871.

Поражения дыхательных путей занимают ведущее место в инфекционной патологии различных органов и систем и традиционно являются самыми массовыми в популяции. Немалую часть заболевших составляют пациенты с **острым бронхитом (ОБ)**. Заболеваемость ОБ очень вариabельна и колеблется в зависимости от времени года и текущей, сезонной, эпидемиологической ситуации. Реальный уровень заболеваемости оценить крайне сложно, т. к. пациенты с неотяжелым течением лечатся самостоятельно и не обращаются в поликлинику. Клиническая картина ОБ характеризуется остро возникшим кашлем, который продолжается не более 3–4-х недель (вне зависимости от наличия мокроты) при отсутствии других причин кашля, таких как патология носоглотки, пневмония и хронические заболевания легких. Зачастую кашель сопровождают такие симптомы, как отделение мокроты, одышка, свистящие хрипы в легких или дискомфорт в груди, однако они не являются специфичными для данного заболевания. Обычно ОБ рассматривается как случай острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Наиболее частыми

(до 90%) этиологическими факторами ОБ являются вирусы (гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус). При этом бактериальные суперинфекции могут быть следствием ОРВИ. Респираторный тракт, особенно верхние отделы, заселен комменсалами и потенциальными возбудителями инфекций респираторного тракта, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharalis*, *Staphylococcus aureus*, и другими пневмотропными микроорганизмами, однако их роль в патогенезе ОБ малозначима. Вне сезонных эпидемических вспышек вирусных респираторных инфекций ОБ может быть вызван такими возбудителями, как *Bordetella pertussis* и *B. parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* – на их долю, по данным эпидемиологических исследований, приходится не более 5% всех случаев ОБ [1, 2].

Бронхит можно называть **хроническим (ХБ)**, если в течение двух лет подряд кашель продолжается не менее трех месяцев в году. Имеется множество вероятных факторов, которые являются этиологически значимыми в развитии воспалительных процессов в бронхиальном дереве: пассив-

ное курение, профессиональные вредности, смог, бытовое и промышленное загрязнение воздуха, респираторные вирусные инфекции, условия проживания, пол, возраст и т. д. [3, 4]. Значение бактериальных агентов возрастает у пациентов с хроническим воспалительным процессом дыхательных путей, ухудшением мукоцилиарного клиренса и реологических свойств мокроты, нарушением архитектоники дыхательных путей, т.е. в ситуациях, когда на фоне патофизиологических изменений создаются условия для дальнейшей колонизации патогенами. Обычно в таких ситуациях вирусный дебют создает благоприятные условия для присоединения и/или обострения бактериальных инфекций. Одной из причин поздней диагностики ХБ является отсутствие в нашей стране единой программы и четких критериев ранней диагностики этой патологии и недостаточное применение метода функционального исследования легких.

Клиника

Основной жалобой пациентов с ОБ и ХБ, заставляющей их обращаться к врачу, является кашель – либо остро возникший, никогда ранее не беспокоивший, либо эпизодически беспокоивший больного, либо усилившийся у лиц с предшествующим «кашлевым анамнезом». Клиническая картина ОБ характеризуется остро возникшим кашлем, который продолжается не более 3-4-х недель (вне зависимости от наличия мокроты) при отсутствии других причин кашля, таких как патология носоглотки, пневмония и хронические заболевания легких. Зачастую кашель сопровождаются такие симптомы, как отделение мокроты, одышка, свистящие хрипы в легких или дискомфорт в груди, однако они не являются специфичными для данного заболевания. Кашель с мокротой всегда является симптомом поражения трахеобронхиального дерева. При этом характеристика кашля зависит от протяженности зоны поражения трахеобронхиального дерева и характера возбудителя.

При бронхите без явного поражения слизистой оболочки трахеи отмечается интермиттирующий кашель – сначала сухой, навязчивый, постепенно переходящий во влажный [5]. Возникновение такого кашля обусловлено следующим механизмом. При остром воспалении слизистой оболочки бронхиального дерева, особенно в случаях нарушения мукоцилиарного клиренса в результате увеличения жидкостного слоя секрета (золя) или при образовании избыточно вязкой густой мокроты, при кашлевом толчке отмечается менее интенсивное и, следовательно, менее эффективное ускорение воздушного потока в бронхах. Это порождает возникновение коротких повторных прерывистых кашлевых движений, не сопровождающихся выведением мокроты. Это так называемый сухой непродуктивный кашель. При тяжелом воспалительном поражении слизистой оболочки бронхов, особенно в случаях, обусловленных коклюшной палочкой, микоплазмой или хламидией, наблюдается чередование нескольких прерывистых кашлевых толчков подряд без промежуточного вдоха или отмечается судорожный вдох – реприз. Это приводит к довольно значительному падению легочного объема. То есть кашель теряет свое защитное действие и сам выступает в роли патогенетически значимого механизма нарушения функции дыхательного тракта. Не встретив адекватного сопротивления, инфекционные агенты беспрепятственно преодолевают этот ослабленный барьер и за счет своих адгезивных свойств фиксируются на слизистой оболочке, где начинается колонизация и развивается воспаление [6, 7].

В отличие от других органов, легкие непосредственно подвергаются действию кислорода воздуха, а также оксидантов, содержащихся в загрязненном воздухе и табачном дыме. Легкие подвергаются воздействию микроорганизмов, содержащихся в воздухе, и становятся мишенью для системного инфекционного процесса. Избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) и/или нарушения нормального функционирования систем антиоксидантной защиты вызывают усиленное окислительное повреждение биомолекул, что приводит к развитию дисфункции клеток и тканей организма (оксидативный стресс). Оксидативный стресс приводит к увеличению генной экспрессии и продукции провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, способствует притоку лейкоцитов и соответственно поддержанию воспаления. Важным фактором в патогенезе вирусных инфекций (особенно это касается вируса гриппа) является именно образование АФК, с которыми непосредственно связаны процессы протеолитической активности вирусов, что неизбежно приводит к усилению респираторных симптомов [8].

Таким образом наличие такого ключевого симптома, как кашель, с его различными характеристиками (интенсивность, продуктивность, длительность и др.) требует от врача общей практики, к которому в первую очередь и обращается данная категория пациентов, прежде всего клинической ориентировки и правильной трактовки этого симптома, сочетающегося в различных клинических ситуациях с другими проявлениями болезни.

Лечение

Наряду с дифференциальной диагностикой кашля и нозологического диагноза (ОБ или обострение ХБ) не менее важную проблему представляет решение вопроса о назначении антибактериальной терапии (АТ). Особое значение это приобретает для больных пожилого и старческого возраста, удельный вес которых в возрастной структуре населения планеты постоянно увеличивается.

Эти пациенты обладают рядом особенностей [9], к основным из которых относятся: полиморбидность; хроническое течение заболеваний; инволюционные нарушения функций органов и систем; частая ятрогенная патология; психосоциальная дезадаптация. Вопрос о применении антибактериальных препаратов (АБП) больными ОБ противоречив. Несмотря на рекомендации экспертов воздерживаться от назначения АБП этим пациентам, подавляющее большинство из них получают антибиотики, в особенности при наличии сильного и затянувшегося кашля или выраженных симптомов интоксикации [10, 11]. Известно, что широкое использование антибиотиков приводит к росту штаммов возбудителей, резистентных относительно основной массы используемых антибактериальных препаратов [12, 13]. Необходимо также учитывать риск возможного развития побочных эффектов, аллергических реакций и нежелательных межлекарственных взаимодействий. Не следует забывать, что вклад в распространение вирусной персистенции вносит необоснованно широкое применение антибиотиков, снижающих и без того супрессированную вирусами клеточную защиту организма.

Совершенно оправданным считается сезонное возрастание интереса у населения и клиницистов к применению различных противогриппозных и противопростудных лекарственных средств. Однако патогенетическая терапия ОРВИ и гриппа, а также вопросы ее эффективности и безопасности по-прежнему остаются открытыми, а отсрочен-



Рис. 1. Фармакологические эффекты компонентов Тимьяна ползучего (чабреца) (20)

ное применение этих препаратов (позже 48 часов от начала ОРВИ) еще больше уменьшает ожидаемую пользу.

Использование препаратов растительного происхождения в настоящее время является достаточно популярным благодаря относительной безвредности, мягкости действия, доступности и эффективности. Большинство фармакологических действий растительных препаратов в терапии бронхолегочных заболеваний реализуется в противовоспалительных, цитопротективных, противовирусных, антиоксидантных эффектах, улучшении мукоцилиарного клиренса и влиянии на реологические свойства мокроты. Зачастую используются комбинации двух растительных веществ, которые дополняют и/или усиливают действие друг друга. Так, экстракт Тимьяна ползучего, *Thymus serpyllum* (чабрец), является самым частым и популярным компонентом таких комбинаций. Исследования демонстрируют эффективность жидких экстрактов, содержащих тимьян в комбинации с другими растительными компонентами, по сравнению с плацебо у пациентов с острым бронхитом, сопровождающимся продуктивным кашлем. Так, в двух плацебо-контролируемых исследованиях при использовании тимьяна вместе с первоцветом и комбинации тимьяна с плющом было продемонстрировано сокращение длительности острого бронхита приблизительно на 2 дня и более быстрое и эффективное снижение интенсивности кашля [14, 15]. Противовоспалительное действие обусловлено способностью тормозить образование медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов), а некоторые флавоноиды (тимьяна, душицы, фиалки трехцветной, пелларгонии) при этом являются еще и антиоксидантами и обладают противомикробным действием.

Так, тимьян, благодаря наличию в его составе фитонцидов и фенолов (карвакрола, тимола и терпинена), способен оказывать бактерицидное действие на биопленки *S. aureus*, *E. coli* и противогрибковый эффект на *Candida albicans*, не демонстрируя при этом цитотоксического эф-



Рис. 2. Фармакологические эффекты компонентов Подорожника большого (25)

фекта [16–18]. Полифенолы тимьяна способны предотвращать повреждающее действие АФК, т. к. действуют как акцепторы свободных радикалов [19].

Некоторые растительные препараты (солодка, алтей, подорожник, багульник, душица, мать-и-мачеха, сосновые почки, фиалка, тимьян, термопсис и др.) изменяют реологические свойства мокроты, а также активно увеличивают секрецию слизи вследствие рефлекторного раздражения желез слизистой оболочки бронхов. Некоторые, например тимьян, оказывают еще и прямое действие на секреторные бронхиальные клетки и умеренно активируют моторную функцию бронхиол и реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов. Растительные муцины оказывают протективное действие на клетки слизистой бронхов, что реализуется в противокашлевом действии тимьяна (рис. 1).

Еще одним популярным представителем в лечении заболеваний органов дыхания является Подорожник большой (*Plantago major L.*). Свойства подорожника модулируются различными компонентами растения, к которым относятся углеводы, липиды, алкалоиды, флавоноиды (байкалеин, апигенин), ириоидные гликозиды (аукубин) и различные кислоты: кофейная, аскорбиновая, бензойная, хлорогеновая и др. Фитонциды и фенолы подорожника, в отличие от тимьяна, не оказывают выраженного действия на секрецию бронхиальных желез, но при этом способны активизировать моторную функцию бронхиол.

Исследования показали множество фармакологических эффектов подорожника, таких как антипролиферативный, антиоксидантный и иммуномодулирующий (рис. 2). Что касается его противовоспалительной активности, то для доказательства этого свойства были проведены несколько экспериментов *in vitro*, которые показали, что аукубин, байкалеин и хиспидулин способны ингибировать циклооксигеназный и липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты [21]. Было показано, что аукубин и байкалеин почти полностью ингибируют продукцию АФК нейтрофилами *in vitro* [22].

Немало исследований подтверждают подавляющее влияние активных веществ, содержащихся в подорожнике, на бактерии, грибы и вирусы. В крупном обзоре, посвященном оценке эффективности компонентов подорожника, сообщается, что аукубин и байкалеин вызвали дозозависимое ингибирование роста, образования биопленки и метаболической активности *C. albicans* [23]. Также продемонстрированы в исследованиях антибактериальные эффекты спиртовых экстрактов компонентов подорожника в отношении грамположительных (*S. pneumoniae*) и грамотрицательных микроорганизмов. А кофейная и хлорогеновая кислоты демонстрируют ингибирующее действие в отношении вирусов простого герпеса и аденовирусов [24].

Популярность фитотерапии в лечении бронхолегочной патологии обусловлена ее эффективностью и хорошим профилем безопасности.

Растительные экстракты входят в состав сиропов, таблеток от кашля и являются составляющими грудных сборов. Сироп, содержащий экстракты тимьяна и подорожника (например, Эвкабал®, Эспарма ГмбХ, Германия), – эффективное симптоматическое средство в лечении кашля различного генеза, при воспалительных заболеваниях дыхательных путей (острый и хронический ларингит, фарингит, трахеит, бронхит, бронхиолит и др.), при раздражении дыхательных путей, вызванном физическими, химическими факторами (в т. ч. кашель при пассивном курении),

профессиональном ларингите и др. Растительные препараты возможно применять в качестве дополнительной терапии при обострении ХБ с бронхообструктивным компонентом.

Также существует еще одна форма препарата, это Эвкабал® бальзам С. Его терапевтическая эффективность обусловлена взаимопотенцирующим действием активных компонентов эвкалиптового и соснового масел, которые оказывают неспецифическое противовирусное, антибактериальное, противогрибковое действие. Кроме того, они активируют кровообращение в органах и тканях, прежде всего в миокарде и органах дыхания. Хвойное масло уменьшает бронхоспазм и облегчает дыхание, а за счет альфа-пинена, содержащегося в хвое, значительно улучшает микроциркуляцию. Эвкалиптовое масло и его основное активное вещество 1,8-цинеол повышают фагоцитарную активность, значительно ингибируют выделение многих провоспалительных медиаторов и секрецию муцина эпителия трахеи и бронхов [26]. Противовоспалительный эффект 1,8-цинеола был подтвержден в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов с негнойным синуситом [27]. При ингаляционном применении эвкалиптовое и хвойное масла попадают непосредственно в дыхательные пути, а при наружном применении, всасываясь, поступают в системный кровоток, попадая в легкие, откуда частично выделяются при дыхании.

Важным условием фитопрепаратов, содержащих всего по 2 растительных компонента, являются их хорошая переносимость, незначительное количество побочных эффектов, и, в отличие от других растительных препаратов (эхинацея, зверобой, лимонник и др.), отсутствие фармакокинетических межлекарственных взаимодействий с лекарственными препаратами, что позволяет их безопасно включать в схему лечения бронхолегочных заболеваний. Эти эффекты позволяют безопасно использовать эти фитопрепараты и у пациентов крайних возрастных групп (дети и пожилые) и, особенно, у пациентов с коморбидностью, принимающих достаточно большое количество лекарств.

Залогом успеха при использовании растительных препаратов является качество сырья и технологии его переработки, поэтому при выборе фитопрепаратов следует уделять особое внимание стране и компании-производителю лекарственного средства. Современные фармацевтические технологии позволяют выпускать комбинированные фитопрепараты высокого качества, содержащие дозированное количество действующего вещества, что обеспечивает высокий профиль безопасности и эффективность лечения.

Литература

1. Marchello C., Dale A.P., Thai T.N. et al. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis // *Ann Fam Med*. 2016. Vol. 14(6). P.552–566. doi: 10.1370/afm.1993
2. Утешев Д.Б. Ведение больных с острым бронхитом в амбулаторной практике // *PMJ*. 2010. №2. С. 60 [Uteshev D.B. Vedenie bol'nyh s ostrym bronhитom v ambulatornoj praktike // *RMZh*. 2010. №2. S. 60 (in Russian)].
3. Martinez C.H., Kim V., Chen Y. et al. The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers // *Respir Med*. 2014. Vol. 108(3). P. 491–499.
4. Kim V., Criner G.J. The chronic bronchitis phenotype in chronic obstructive pulmonary disease: features and implications // *Curr Opin Pulm Med*. 2015. Vol. 21(2). P.133–141.
5. Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections. Philadelphia, 2001. С. 142–165.
6. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб. 1998 [Fedoseev G.B. Mehanizmy vospaleniya bronhov i legkih i protivovospalitel'naja terapija. Spb. 1998 (in Russian)].

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



подходят для
лечения сухого и
влажного кашля

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО

Эвкабал®

внутри

наружно

Эвкабал — ЧТОБЫ КАШЕЛЬ ПРОПАЛ!

Эвкабал сироп и Эвкабал Бальзам С —
дуэт немецких препаратов
от кашля на растительной основе
для детей и взрослых.

Комплексный подход к лечению кашля.
Используйте Эвкабал сироп внутрь
и Эвкабал Бальзам С наружно.

Эвкабал сироп. РУ: П № 003014/01 от 26.07.2010
Эвкабал Бальзам С. РУ: П № 016297/01 от 07.06.2010

Реклама

Представительство «Эспарма ГмбХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70; факс: +7 (499) 579-33-71.
www.esparma.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЭРГОФЕРОН: ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ЭРГОФЕРОН – ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ И ГРИППА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И АНТИГИСТАМИННЫМ ЭФФЕКТАМИ И ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ^{1,2}

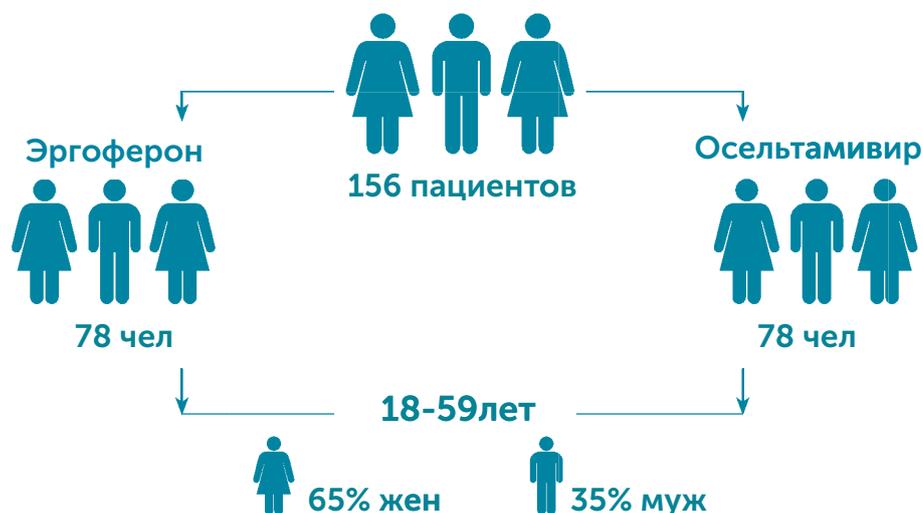
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЭРГОФЕРОН В СРАВНЕНИИ С ОСЕЛЬТАМИВИРОМ В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ³

Исследователи: В. Рафальский, А. Аверьянов, Б. Барт, Е. Минина и соавт.



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

ДИАГНОЗ: ГРИПП А/В



Критерии постановки диагноза:

экспресс-тест QuickVue Influenza A+B

↑ Температуры тела $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$

1 общий симптом: головная/мышечная/суставная боль, потоотделение и/или озноб, общее недомогание, слабость

1 респираторный симптом: кашель, боль в горле, заложенность носа.

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ergoferon&Search=Search>

² <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>

³ Rafalsky V., Averyanov A., Bart B. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Diseases, 51 (2016) 47–55

ЭРГОФЕРОН: ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ЭРГОФЕРОН И ОСЕЛЬТАМИВИР СОПОСТАВИМЫ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ (РЕЗУЛЬТАТЫ РР АНАЛИЗА)	Эргоферон (N=75)	Осельтамивир (N=72)	
Продолжительность лихорадки, дни, $p=0,002$	$2,1 \pm 1,4$	$2,3 \pm 1,6$	
Продолжительность симптомов интоксикации, дни, $p=0,025$	$2,6 \pm 2,2$	$2,4 \pm 2,1$	
Продолжительность респираторных симптомов, дни, $p=0,01$	$2,7 \pm 2,5$	$2,6 \pm 2,6$	
Сроки разрешения всех симптомов гриппа, дни, $p=0,0003$	$2,6 \pm 2,3$	$2,5 \pm 2,2$	

БЛАГОДАРЯ КОМПЛЕКСНОМУ ДЕЙСТВИЮ ЭРГОФЕРОНА: ПРОТИВОВИРУСНОМУ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОМУ И АНТИГИСТАМИННОМУ ЭФФЕКТАМ ОТСУТСТВОВАЛИ СЛУЧАИ УХУДШЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ ОСЛОЖНЕНИЙ, ТРЕБУЮЩИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЛИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ	Эргоферон	Осельтамивир	
Число пациентов, требующих назначения антибактериальных препаратов	 0	2	 Осельтамивир Эргоферон

Резолюция

от 11 ноября 2017 года

Возможности терапии кашля у детей с участием ведущих специалистов в области педиатрии, оториноларингологии, аллергологии, иммунологии, гомеопатии

Члены Экспертного совета:

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Зайцева О.В., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Камаев А.В., к.м.н., ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Кожевникова Т.Н., профессор, ФГБОУ ВО «ТулГМУ» Минздрава России

Космодемьянский Л.В., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Малахов А.Б., профессор, ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Петрова С.И., к.м.н., ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России

Радциг Е.Ю., профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Сорока Н.Д., к.м.н., ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Царькова С.А., профессор, ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

На заседании были представлены доклады по вопросам совершенствования диагностики и терапии распространенного симптома острых и хронических заболеваний педиатрической практики – кашля у детей.

В комплексной терапии как вирусных, так и бактериальных инфекций дыхательной системы детей рационально дифференцированное использование мукоактивных и противокашлевых препаратов для эффективного и безопасного лечения кашля в детском возрасте.

На сегодня существуют проблемы полипрагмазии, антибиотикорезистентности, определенные сложности в диагностике кашля. Все это диктует необходимость совершенствования подходов к терапии с использованием эффективных препаратов, проверенных временем, применение которых не сопровождается развитием осложнений и нежелательных явлений.

Результаты клинических исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом, показали эффективность и высокую безопасность препарата Стодаль® у детей, подростков и взрослых.

Лекарственный препарат Стодаль® рекомендуется назначать:

- в дебюте острой респираторной вирусной инфекции, протекающей с сухим, раздражающим кашлем (с первых симптомов заболевания);
- для лечения кашля (сухого, влажного) на фоне ОРВИ на всех этапах инфекционно-воспалительного заболевания;
- для лечения кашля при ОРВИ у детей из групп риска, в т. ч. с аллергическими заболеваниями, патологией ЖКТ и другими соматическими заболеваниями;
- при недостаточно эффективном лечении кашля у детей раннего возраста (возможно сочетание с другими «противокашлевыми» препаратами).

Сироп Стодаль® отличается эффективностью при сухом и влажном кашле. Благодаря комплексному, в т. ч. противовоспалительному, противоотечному и муколитическому, действию препарат Стодаль® способствует:

- уменьшению частоты и интенсивности кашля;
- быстрому переходу сухого кашля во влажный;
- улучшению выведения и снижению вязкости мокроты, предупреждению застойных явлений;
- ускорению выздоровления.

Заключение

Преимуществом применения препарата Стодаль®, по данным результатов ретроспективных и проспективных исследований, является высокая безопасность сиропа в различных возрастных группах. Назначение сиропа Стодаль® как в монотерапии, так в комплексной терапии кашля при респираторных инфекциях у детей отличается высоким комплаенсом со стороны родителей и пациентов.

Участники Экспертного совета предлагают включать официально зарегистрированный в РФ лекарственный препарат Стодаль® в Клинические рекомендации и методические материалы.

Регистрация гомеопатических препаратов в РФ как лекарственных препаратов происходит в соответствии с Федеральным законом РФ №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Препараты внесены Минздравом России в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС).

Применение гомеопатических препаратов в России официально регулируется приказом Министерства здравоохранения РФ №335 от 29.11.95 г. «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении», что расширяет потенциал практического использования данного метода лечения в амбулаторной практике.

СТОДАЛЬ®

СИРОП

Для лечения сухого
и влажного кашля за счет комплексного
действия природных компонентов



Per. уа. П N015706/01

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ

ПРОТИВООТЕЧНОЕ

МУКОЛИТИЧЕСКОЕ

ВЛАЖНЫЙ КАШЕЛЬ СУХОЙ КАШЕЛЬ

- ⊙ Противовоспалительное действие¹
- ⊙ Выведение мокроты¹
- ⊙ Ускорение выздоровления¹

Кашель – разный, сироп – один!

1. Геппе Н.А., Фарбер И.М. Новое в терапии ОРЗ в педиатрической практике. Лечащий врач. 2017.

Цинк в комплексной терапии диффузной алопеции

Профессор О.Ю. Олисова, к.м.н. И.П. Гостроверхова, к.м.н. А.А. Лепехова

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕЗЮМЕ

Алопеция представляет собой патологическое выпадение волос. К нерубцовым алопециям относят диффузную, андрогенетическую и очаговую. Цель исследования: оценить эффективность применения БАД Цинкит в комплексной терапии диффузной алопеции (ДА).

Материал и методы: под наблюдением находились 32 пациентки в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом ДА. Больные были разделены на две группы – основную (n=16) и контрольную (n=16). Обе группы получали комплексную терапию, включающую антиоксиданты, препараты, улучшающие микроциркуляцию, поливитамины и пептидные комплексы в форме сыворотки для местного нанесения. Пациентки основной группы дополнительно применяли цинк в составе Цинкита по одной таблетке (10 мг цинка), растворив в 200 мл воды, 2 р./день во время еды в течение 3-х месяцев. Эффективность терапии (уменьшение интенсивности выпадения волос) оценивали с помощью опроса пациенток и трихоскопии до начала терапии и по истечении 2-х месяцев. Для объективной оценки эффективности терапии всем больным проводилась фототрихограмма (ФТГ).

Результаты: после проведенной терапии у всех пациенток основной и контрольной групп отмечался положительный эффект. В основной группе у 9 (56,25%) женщин отмечалось значительное улучшение, у 4-х (25%) – умеренное улучшение, у 3-х (18,75%) – незначительное улучшение. В контрольной группе у 5 (31,25%) женщин было достигнуто значительное улучшение, у 6 (37,5%) – умеренное улучшение, у 5 (31,25%) – незначительное улучшение. Трихоскопическая и ФТГ-картина улучшилась в обеих группах.

Заключение: цинк в составе Цинкита в комплексной терапии ДА способствует уменьшению интенсивности выпадения, утолщению и росту волос. Все пациентки отметили хорошую переносимость Цинкита.

Ключевые слова: алопеция, диффузная алопеция, трихоскопия, фототрихограмма, цинк.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Гостроверхова И.П., Лепехова А.А. Цинк в комплексной терапии диффузной алопеции // РМЖ. 2017. № 25. С. 1876–1879.

ABSTRACT

Zinc in the complex therapy of diffuse alopecia

Olisova O.Yu., Gostroverhova I.P., Lepyokhova A.A.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Alopecia is a pathological hair loss. Non-scarring alopecia include diffuse alopecia (DA), androgenetic and focal alopecia.

The aim of the study: evaluation of the effectiveness of dietary supplement Zinkit in the complex therapy of DA.

Patients and Methods: 32 female patients aged from 18 to 65 years with DA were observed. Patients were divided into two groups - the main group (n=16) and control group (n=16). Both groups received complex therapy, including antioxidants, drugs for improving microcirculation, multivitamins and peptide containing serum for topical application. Patients of the main group additionally used zinc containing "Zinkit" by one tablet (10 mg of zinc) 2 times a day during meals, dissolved in 200 ml of water, for 3 months. The efficacy of the therapy was assessed by questioning patients (reduce of the hair loss intensity) and trichoscopy before therapy and after two months. Phototrichogram (FTG) was performed for an objective evaluation of the effectiveness of the therapy.

As a result of the therapy, all patients of the main and control groups had a positive effect. In the main group 9 women (56.25%) noticed a significant improvement; 4 women (25%) - improvement; 3 women (18.75%) - a slight improvement: in the control group, 5 women (31.25%) had a significant improvement, 6 (37.5%) - improvement, 5 (31.25%) – a slight improvement. After the therapy, the trichoscopic and FTG results improved in both groups.

Conclusion: zinc containing "Zinkit" as a part of complex therapy of DA helps to reduce the intensity of hair loss, providing hair thickening and growth. All patients noted good tolerability of "Zinkit".

Key words: alopecia, diffuse alopecia, trichoscopy, phototrichogram, zinc.

For citation: Olisova O.Yu., Gostroverhova I.P., Lepyokhova A.A. Zinc in the complex therapy of diffuse alopecia // RМJ. 2017. № 25. P. 1876–1879.

Алопеция представляет собой патологическое выпадение волос. Различают 2 группы алопеций – рубцовые, характеризующиеся разрушением волосяных фолликулов (ВФ), и нерубцовые алопеции. К нерубцовым алопециям относят диффузную (ДА), андрогенетическую и очаговую [1]. Алопецию могут вызывать различные внешние и внутренние факторы: генетическая предрасположенность, стрессовые, токсические воздействия (в т. ч. прием лекарственных препаратов), аутоиммунные, эндокринные и психические болезни, различные острые и хронические инфекции,

воспалительные процессы, дефицитные состояния, а также условия и качество жизни [2]. Несмотря на достижения последних лет по изучению особенностей роста и патофизиологии ВФ при различных состояниях, в терминологии ДА сохраняется некоторая путаница. Одни авторы к термину «диффузное выпадение волос» относят и андрогенетическую алопецию, в частности у женщин [1–3]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ДА подразделяется на анагеновую и телогеновую.

ВФ, как любая живая структурная единица организма, функционирует с определенной периодичностью, соглас-

но которой изменяется и его морфология. Выделяют 3 основные фазы развития ВФ: анаген – удлинение фолликула и активное производство волоса (от 2-х до 7 лет), катаген – обратное развитие или атрофия ВФ (от нескольких дней до 2–3-х недель), телоген – фаза покоя (около 100 дней) [4]. Продолжительность фазы анагена генетически обусловлена, и поэтому она различна. С возрастом продолжительность фазы анагена уменьшается. У здорового человека 85% ВФ находятся в фазе анагена, 1% – в фазе катагена, 14% – в фазе телогена, т.е. соотношение «анагеновых» ВФ к «телогеновым» составляет 9:1. Ежедневно в среднем до 100 ВФ прекращают свою функциональную деятельность. Удлинение волос обусловлено митотической активностью клеток матрикса и зависит от локализации, типа ВФ, пола, возраста, состояния организма в целом, а также от окружающей среды [4, 5]. Под влиянием различных внешних и внутренних факторов синхронность волосяных циклов нарушается и проявляется диффузным избыточным выпадением волос. Причинный фактор следует искать ретроспективно – в периоде за 6 нед до начала массивного выпадения волос (с учетом фазы их роста) [2, 6].

Согласно J. Headington, выделяют 5 функциональных типов телогенового выпадения волос:

1. Преждевременное завершение фазы анагена – наиболее частая реакция ВФ на воздействие провоцирующих факторов. ВФ, которые еще должны находиться в анагене, преждевременно вступают в фазу телогена и процесс завершается обильным выпадением волос через 3–5 нед после воздействия провоцирующего фактора.

2. Позднее завершение фазы анагена, характерное для послеродового выпадения волос. Большая часть ВФ, вследствие гормональных перестроек во время беременности, находится в фазе роста и не переходит в фазу катагена до рождения ребенка. Через 1–2 мес после родов эти «задержавшиеся» ВФ быстро вступают в фазу катагена, что приводит к массивному выпадению волос.

3. Укороченная фаза анагена – это идиопатический процесс, при котором невозможно отрастить волосы привычной длины.

4. Преждевременное завершение фазы телогена (укороченная фаза) способствует быстрому вступлению ВФ в анаген.

5. Позднее завершение фазы телогена в основном отмечается у людей, проживающих в условиях короткого светового дня.

Телогеновое выпадение волос может быть острым (до 6 мес) и хроническим (свыше 6 мес).

Анагеновая ДА представляет собой внезапное выпадение волос (через 1–4 нед), возникающее вследствие химических и/или радиационных воздействий, волосы при этом выпадают, не переходя в фазу телогена. Это происходит в процессе терапии злокачественных опухолей и часто полностью обратимо [1, 2, 7, 8].

ДА, как правило, возникает на фоне приема лекарственных препаратов, инфекционных и хронических заболеваний, дефицитных, а также психосоматических состояний. В том случае если не удается выявить причины выпадения волос, устанавливается диагноз «идиопатическая хроническая алопеция» [1, 8, 9].

Современный ритм жизни, с недостаточным отдыхом, несбалансированными диетами и воздействием негативных физических и химических факторов окружающей сре-

ды, приводит к различным дефицитным состояниям ряда макро- и микроэлементов, таких как цинк, селен, медь, магний, кальций, железо, фосфор и т. д. Микроэлементы представляют собой интегральную часть структуры волос. От их состава зависят форма, цвет, толщина, эластичность и скорость роста волос [1, 10, 11].

Таким образом, для успешного лечения ДА необходимо: устранение причинного фактора, вызвавшего избыточное выпадение волос; коррекция дефицита микроэлементов; выбор правильной системной и местной терапии. Традиционно одним из главных незаменимых микроэлементов, обеспечивающих «красивую кожу» и силу придатков кожи, является цинк. Он активно участвует в регенерации и обновлении кожи, регулирует работу сальных желез, стимулирует синтез коллагена и кератина, влияя на рост волос и ногтей. При недостаточном содержании цинка волосы растут плохо и медленно, избыточно выпадают. Учитывая вышесказанное, мы использовали цинк в составе биологически активной добавки к пище (БАД) – Цинкит в комплексной терапии ДА.

Цель исследования: оценить эффективность применения БАД Цинкит в комплексной терапии ДА.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 32 женщины в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом ДА. Больные были разделены на две группы – основную (n=16) и контрольную (n=16).

Обе группы получали комплексную терапию, включающую антиоксиданты, препараты, улучшающие микроциркуляцию, поливитамины и пептидные комплексы в форме сыворотки для местного нанесения. Пациентки основной группы дополнительно применяли цинк в составе Цинкита по одной таблетке (10 мг цинка) 2 р./день во время еды, растворив в 200 мл воды, в течение 3-х месяцев. Эффективность терапии (уменьшение интенсивности выпадения волос) оценивали с помощью опроса пациенток и трихоскопии до начала терапии и по истечении 2-х месяцев. Основным критерием эффективности лечения являлось уменьшение выпадения волос: на 80–90% – значительное улучшение; 50–60% – умеренное улучшение; 20–30% – незначительное улучшение.

Для объективной оценки эффективности терапии всем больным проводилась фототрихограмма (ФТГ) (сбривались 2 участка до 0,5 см в диаметре: в теменной (андрогензависимая) и затылочной (андрогеннезависимая) областях. Через 48 часов с помощью трихоскопа под увеличением ×60 производилось фотографирование этих двух участков, после чего компьютерная программа TrichoScience подсчитывала и сравнивала количество анагеновых, телогеновых, vellusных (≤ 40 мкм), толстых (≥ 80 мкм), средних (60–80 мкм) и тонких (40–60 мкм) волос в теменной и затылочной областях.

Результаты исследования

После проведенной терапии у всех пациенток основной и контрольной групп отмечался положительный эффект. В основной группе у 9 (56,25%) женщин отмечалось значительное улучшение, у 4-х (25%) – умеренное улучшение, у 3-х (18,75%) – незначительное улучшение. В контрольной группе у 5 (31,25%) женщин было достигнуто значительное улучшение, у 6 (37,5%) – умеренное улучшение, у 5 (31,25%) – незначительное улучшение.

До начала терапии трихоскопически количество волос в теменной области составило менее 176 на 1 см², также наблюдалось около 50% одиночных фолликулярных юнитов, средний диаметр которых составлял 52±3,2 мкм (рис. 1).

По данным ФТГ наблюдалось: уменьшение количества толстых волос (≥80 мкм) в теменной области (рис. 2а) по сравнению с затылочной (рис. 2б) – 81% и 94% соответственно; повышение количества тонких волос (диаметром 30–40 мкм) в теменной области по сравнению с затылочной – 47% и 26% соответственно; веллус среди телогено-

вых волос – 46%; анизотрихоз – 65±18,7 мкм и 58±27,0 мкм в теменной и затылочной зонах соответственно; повышение процента телогеновых волос в теменной области по сравнению с затылочной – 21% и 8% соответственно; наблюдаются также перипиллярные признаки (желтые точки). Проба на выпадение – положительная (легко удаляются 10 волос).

После проведенной терапии трихоскопическая картина улучшилась в обеих группах. В основной группе – количество волос в теменной области превысило 210 на 1 см², ко-



Рис. 1. Трихоскопия до лечения

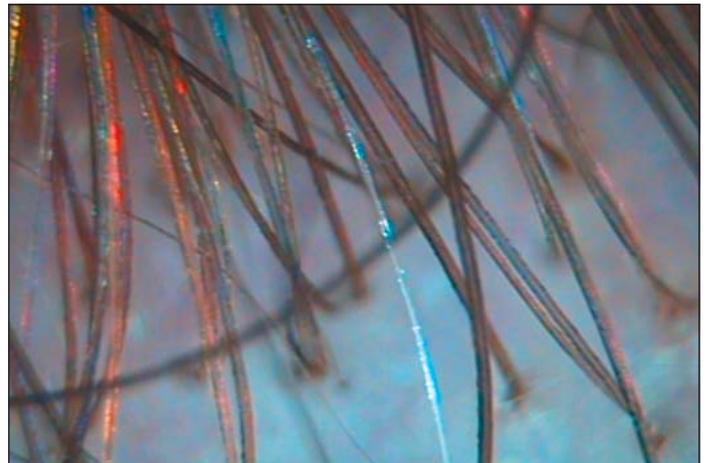


Рис. 3. Трихоскопия после лечения

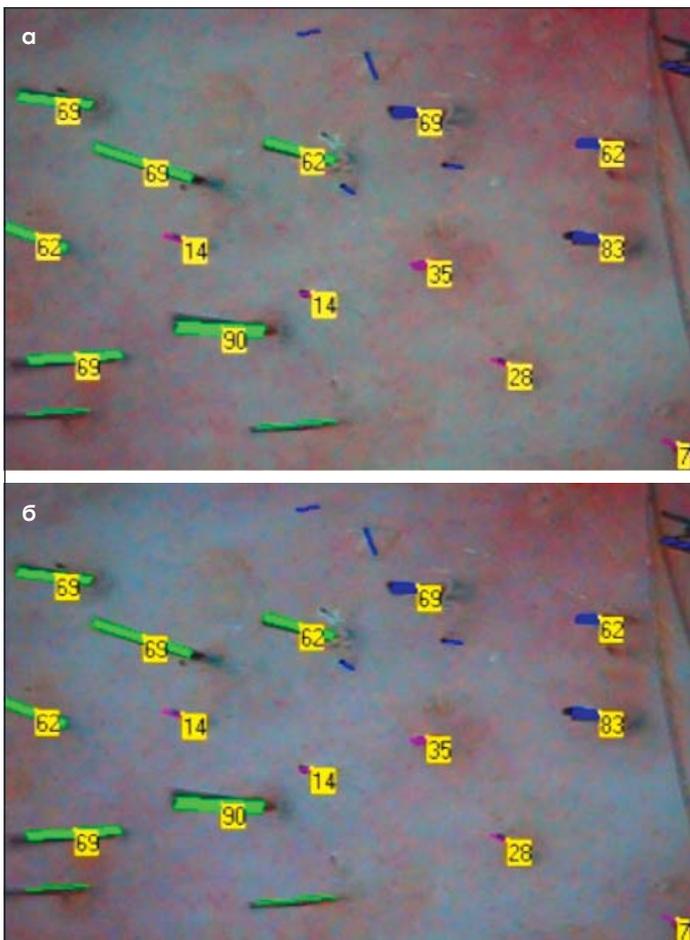


Рис. 2. ФТГ до лечения: а – теменная зона; б – затылочная зона

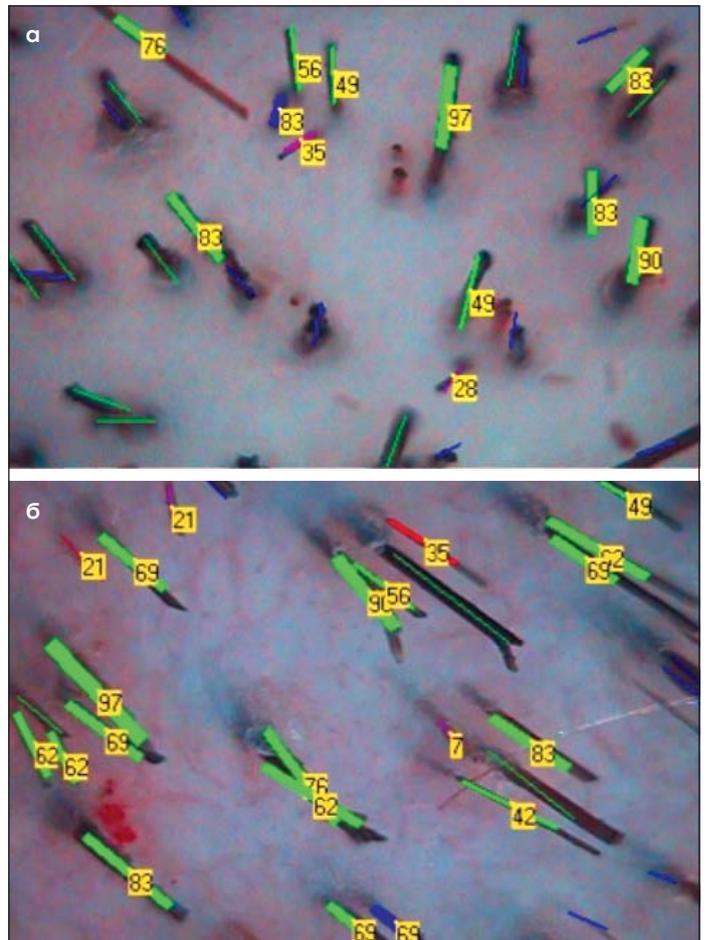


Рис. 4. ФТГ после лечения: а – теменная зона; б – затылочная зона

личество одиночных фолликулярных юнитов не превышало 28%, причем тройные и более преобладали над двойными, средний диаметр волоса составил $56 \pm 2,6$ мкм. В контрольной группе количество волос превысило 200 на 1 см^2 , одиночных, двойных, тройных и более юнитов – 30%, средний диаметр волос составил более $51 \pm 2,5$ мкм (рис. 3).

По данным ФТГ наблюдалось: значительное улучшение в виде увеличения количества толстых волос (диаметром более 80 мкм) в теменной области (рис. 4а) по сравнению с затылочной (рис. 4б) – 90% и 96% соответственно; уменьшение количества тонких волос (диаметром 30–40 мкм) в теменной области по сравнению с затылочной – 42% и 27% соответственно; анизотрихоз составлял $51 \pm 14,7$ мкм и $45 \pm 17,0$ мкм в теменной и затылочной зонах соответственно; снижение процента телогеновых волос в теменной области до 14%. Перипиллярные признаки отсутствовали.

Заключение

Результаты исследования позволяют говорить о том, что цинк в составе Цинкита в комплексной терапии ДА способствует уменьшению интенсивности выпадения, утолщению и росту волос. Все пациентки отметили хорошую переносимость Цинкита.

Таким образом, Цинкит является эффективным дополнением к комплексной терапии ДА, что способствует повышению эффективности лечения.

Литература

1. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: изд-во НГМА. 2000. 188 с. [Adaskevich V.P., Mjadeldec O.D., Tihonovskaja I.V. Alopecija. M.: Medicinskaja kniga; N. Novgorod: izd-vo NGMA. 2000. 188 s. (in Russian)].
2. Галлямова Ю.А., Аль-Хадж Хассан Халед, Чернышова М.П. Диффузная алопеция // Лечащий врач. 2007. № 9 [Galljamova Ju.A., Al'-Hadzh Hassan Haled, Chernyshova M.P. Diffuznaja alopecija // Lechashhij vrach. 2007. № 9 (in Russian)].
3. Мурашкин Н.Н. Современные достижения молекулярной биологии волосяного фолликула как новый путь в решении проблемы патологического выпадения волос // Пластическая хирургия и косметология. 2013. №2 [Murashkin N.N. Sovremennye dostizhenija molekularnoj biologii volosjanogo follikula kak novyj put' v reshenii problemy patologicheskogo vypadenija volos// Plasticheskaja hirurgija i kosmetologija. 2013. №2 (in Russian)].
4. Кошевенко Ю.Н. Кожа человека. М.: Медицина. 2008. Т.1. С.208–252 [Koshevenko Ju.N. Kozha cheloveka. M.: Medicina. 2008. T.1. S.208–252 (in Russian)].
5. Ткачев В.П. Клинико-патфизиологическая характеристика метаболических нарушений при андрогенетической алопеции у женщин фертильного возраста: автореф. дис. кан. мед. наук. СПб. 2009 [Tkachev V.P. Kliniko- patofiziologicheskaja harakteristika metabolicheskikh narushenij pri androgeneticheskoi alopecii u zhenshhin fertil'nogo vozrasta: avtoref. dis. kan. med. nauk. SPb. 2009 (in Russian)].
6. Папий Н.А. Медицинская косметология. Минск, 2005. 512 с. [Papij N.A. Medicinskaja kosmetologija. Minsk, 2005. 512 s. (in Russian)].
7. Колужная Л.Д., Михнева Е.Н. Клинические и патогенетические особенности диффузной и андрогенетической алопеции // Вестник дерматологии и венерологии. 2003. №1. С.25–27 [Koljuzhnaja L.D., Mihneva E.N. Klinicheskie i patogeneticheskie osobennosti diffuznoj i androgeneticheskoi alopecii // Vestnik dermatologii i venerologii. 2003. №1. S. 25–27 (in Russian)].
8. Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling // Physiol. Rev. 2001. Vol. 81(1). P.450–494.
9. Аравийская Е.Р., Михеев Г.Н., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В. Облысение: Дифференциальный диагноз. Методы терапии. СПб: Сотис. 2003. 176 с. [Aravjiskaja E.R., Miheev G.N., Moshkalova I.A., Sokolovskij E.V. Oblysenie: Differencial'nyj diaгноз. Metody terapii. SPb: Sotis. 2003. 176 s. (in Russian)].
10. Мазитова Л. Влияние эндокринных, метаболических и химических факторов на выпадение волос и их структуру у женщин // Les Nouvelles Esthetiques. Русское издание. 2002. №1. С.40–42 [Mazitova L. Vlijanie jendokrinnyh, metabolicheskikh i himicheskikh faktorov na vypadenie volos i ih strukturu u zhenshhin // Les Nouvelles Esthetiques. Russkoe izdanie. 2002. №1. S.40–42 (in Russian)].
11. Скальный А. Волосы – ключ к тайнам человеческой индивидуальности // Les Nouvelles Esthetiques. Русское издание. 2003. №4. С.58–60 [Skal'nyj A. Volosy – kljuch k tajnam chelovecheskoj individualnosti // Les Nouvelles Esthetiques. Russkoe izdanie. 2003. №4. S.58–60 (in Russian)].



Красота волос, кожи и ногтей

{ СО ВКУСОМ
МАРАКУЙИ }



СоПР № RU.77.99.11.003.E.001654.02.15 от 02.02.2015 г.

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Обследование пациентов с когнитивными нарушениями

Профессор О.Н. Ткачева¹, к.м.н. М.А. Чердак¹, к.м.н. Э.А. Мхитарян^{1,2}

¹ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «РГНКЦ», Москва

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕЗЮМЕ

Нарушение когнитивных функций относится к частой патологии лиц пожилого и старческого возраста. Наиболее тяжелой формой когнитивных расстройств (КР) является деменция, нарушающая профессиональную, бытовую и социальную активность пациента. Для КР характерно частое сочетание с некогнитивными расстройствами – эмоционально-аффективными и поведенческими нарушениями, что может исказить клиническую картину заболевания и стать причиной неправильной тактики лечения больного. Диагностика и определение этиологии когнитивных нарушений на додементном этапе имеют решающее значение для своевременного начала терапии с целью продления периода с более высоким уровнем функционирования, что не только облегчает жизнь самого пациента, но и уменьшает нагрузку на лиц, ухаживающих за ним, а также социально-экономическое бремя для общества в целом. В статье обсуждаются современные подходы к классификации когнитивных нарушений, вопросы их этиологии, изложены клинические и параклинические методы диагностики КР, а также предложен алгоритм обследования пациентов с возможными когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, умеренные когнитивные нарушения, деменция, биомаркеры, нейропсихологическое тестирование, шкалы.

Для цитирования: Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями // РМЖ. 2017. № 25. С. 1880–1883.

ABSTRACT

Examination of patients with cognitive impairments

Tkacheva O.N.¹, Cherdak M.A.¹, Mkhitarjan E.A.^{1,2}

¹Russian gerontological scientific and clinical center, Moscow

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Cognitive functions impairment is a frequent impairment in elderly and senile people. The most severe form of cognitive impairment (CI) is dementia, which disrupts the patient's professional, daily and social activity. The CI is characterized by a frequent combination with non-cognitive disorders - emotional affective and behavioral disorders, which can distort the clinical picture of the disease and cause choosing a wrong treatment for the patient. Diagnosis and determination of the etiology of the CI at the pre-existing stage are crucial for the timely initiation of therapy in order to prolong the period with a higher level of functioning, which not only facilitates the patient's own life, but also reduces the burden on carers, as well as the socioeconomic burden for the whole society. The article discusses modern approaches to CI classification, issues of their etiology, presents clinical and paraclinic methods of CI diagnosis, and suggests an algorithm for examining patients with possible CI.

Key words: cognitive disorders, mild cognitive impairment, dementia, biomarkers, neuropsychological testing, scales.

For citation: Tkacheva O.N., Cherdak M.A., Mkhitarjan E.A. Examination of patients with cognitive impairments // RMJ. 2017. № 25. P. 1880–1883.

Под термином «когнитивные» (познавательные), как правило, подразумеваются наиболее сложные функции головного мозга, участвующие в процессе рационального познания мира [1, 2]. К когнитивным функциям относится память (способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить нужную информацию), речь (способность к вербальной коммуникации как в устной, так и в письменной форме), праксис (способность приобретать, сохранять и использовать какие-либо двигательные навыки), гнозис (способность распознавать и интегрировать чувствительные образы различных модальностей), а также управляющие функции (способность контролировать свою познавательную деятельность и поведение). К управляющим (регуляторным, исполнительным) функциям тесно примыкает понятие «интеллект», суть которого в узком смысле заключается в способности к вынесению суждений и логических умозаключений. Нередко в качестве самостоятельной функции также выделяют внимание, произвольное и произвольное.

Нарушение когнитивных функций относится к частым расстройствам у лиц пожилого и старческого возраста. По

мере старения распространенность когнитивных расстройств (КР) существенно нарастает от 13–22% среди лиц в возрасте 60–69 лет до 43% и выше у лиц старше 85 лет [3, 4]. В последние десятилетия с увеличением продолжительности жизни населения увеличивается количество людей пожилого и старческого возраста, вместе с этим возрастает доля пациентов с деменцией и недементными КР [5].

Деменция (слабоумие) – это тяжелое расстройство когнитивных функций, которое нарушает профессиональную, бытовую и социальную активность пациента. Деменция является одной из ведущих причин формирования зависимости пожилых людей во всем мире, а также оказывает физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие на членов семьи пациентов и общество в целом. Данное состояние вызывает дополнительные трудности для диагностики и лечения сопутствующих заболеваний. Развитие деменции в большинстве случаев представляет долгий процесс и начинается задолго до появления первых клинических признаков [6]. Кроме того, зачастую ранние симптомы деменции или более легких форм когнитивных нарушений, особенно при их развитии у лиц пожилого и старческого возраста, тра-

диционно пытаются объяснять «нормальным» проявлением старения. Все это способствует поздней диагностике КР. В то же время в исследованиях с длительным наблюдением за больными с «нормальным» возрастным снижением когнитивных функций было показано, что с течением времени у большинства из них формируется деменция [7].

Развитию деменции предшествует стадия недементных нарушений, когда наиболее оправданы меры, направленные на сохранение функционального статуса пациента, замедление прогрессирования заболевания [8, 9]. В 2005 г. академиком Н.Н. Яхно была предложена классификация когнитивных нарушений с выделением легкой, умеренной и тяжелой форм [10]. Легкие и умеренные когнитивные нарушения соответствуют недементным нарушениям. Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) могут быть констатированы при снижении в одной или нескольких когнитивных сферах исходно более высокого индивидуального уровня, они не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность. Считается, что ЛКН могут быть как проявлением физиологического процесса старения, так и наиболее ранней стадией органического церебрального заболевания.

Умеренные когнитивные нарушения (УКН, «mild cognitive impairment») проявляются снижением одной или нескольких когнитивных функций, которые осознаются пациентом и/или заметны окружающим и подтверждаются с помощью объективных методов исследования, но не вызывают профессиональной или бытовой дезадаптации. Диагностические критерии УКН [11] представлены в таблице 1.

Самой частой причиной тяжелых КР в мире является болезнь Альцгеймера (БА) (40–70%), вторыми по распространенности идут сосудистые КР, а также смешанные состояния в виде сочетания сосудистых и нейродегенеративных факторов [12–14]. Деменция – необратимое состояние, но у части пациентов в основе тяжелых когнитивных нарушений лежат потенциально обратимые заболевания, коррекция которых приводит к уменьшению тяжести КР (нормотензивная гидроцефалия, дефицит витамина В₁₂, гипотиреоз, инфекционные заболевания центральной нервной системы). Кроме того, в обсервационном исследовании пациентов после перенесенного инсульта было показано, что полноценная вторичная профилактика инсульта способствовала существенному снижению частоты постинсультных КР [15]. Отдельно следует рассматривать случаи псевдодеменции, которые имитируются наличием сопутствующих тяжелых эмоционально-волевых расстройств (депрессии, апатии).

Диагностика КР включает клинические и параклинические методы, цель которых заключается в определении этиопатогенетической причины КР у конкретного пациента. Учитывая потенциально обратимый характер части заболеваний, приводящих к КР, а также эффективность превентивных мер у лиц с сосудистыми КР, ранняя диагностика и правильный анализ характера и выраженности КР у каждого конкретного пациента имеют первостепенное значение. Это позволяет не только облегчить жизнь самих пациентов и их родственников, но и уменьшить социально-экономическое бремя для общества [16, 17].

Клинические методы диагностики когнитивных нарушений

Диагностика состояния когнитивной сферы начинается с оценки жалоб пациента. Как правило, для пациентов с деменцией характерно постепенное снижение критического отношения к своему состоянию, это приводит к отсутствию

у них каких-либо жалоб когнитивного характера, либо эти жалобы не коррелируют с тяжестью объективных нарушений и степенью бытовой дезадаптации. Это указывает на важность получения информации о пациенте не только с его слов, но и из дополнительных источников, включая медицинскую документацию и опрос близких пациента или знакомых с ним в течение длительного времени людей, для чего используется опросник IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) [18]. Данный опросник позволяет, с одной стороны, более объективно оценить динамику когнитивных нарушений с течением времени, с другой стороны, он нашел широкое применение в диагностике КР до и после инсульта [19]. Жалобы на нарушение памяти являются одними из самых распространенных у работоспособных лиц среднего возраста. У части из них даже самое тщательное нейропсихологическое обследование не позволяет выявить каких-либо отклонений от возрастной нормы, в таком случае речь идет о «субъективных когнитивных нарушениях» [20]. У других лиц объективно определяются ЛКН или УКН, часто ассоциированные с тревожно-депрессивными, астеническими состояниями. Показано, что УКН сами по себе не оказывают существенного влияния на повседневную жизнь человека за исключением самых сложных профессиональных функций. Однако динамика УКН с течением времени меняется, установлено, что риск развития деменции через 5 лет после постановки диагноза «УКН» составляет 55–70% [9]. Таким образом, даже при отсутствии тяжелых КР подобные пациенты нуждаются в пристальном динамическом наблюдении.

Клиническая диагностика КР базируется на оценке неврологического, нейропсихологического и психоэмоционального статуса пациента.

Целью неврологического обследования является диагностика неврологических синдромов (двигательных, чувствительных, вегетативных нарушений), характерных для отдельных заболеваний ЦНС, сопровождающихся нарушением когнитивных функций. Особое внимание, с учетом особенностей патогенеза расстройств, следует уделять оценке экстрапирамидных нарушений, нарушений равновесия, походки, тазовых функций. При наличии жалоб на головокружение в числе прочего должны проводиться тесты для исключения ортостатической гипотензии.

Нейропсихологическое обследование подразумевает исследование состояния таких функций, как память, речь, восприятие, праксис, мышление и внимание, с проведением соответствующих тестов. В зависимости от этапа и цели оказания помощи больному возможно использование как скрининговых шкал (например, MMSE [21], Монреальской шкалы оценки когнитивных функций [22], Мини-ког [23] и т. д.), так и проведение более детального нейропсихологического тестирования.

Использование скрининговых шкал уместно и в амбулаторных условиях, и в стационаре. Как правило, их применение не занимает много времени (2–15 мин) и не требует наличия у врача специфических навыков. Их могут использовать не только неврологи или психиатры, но также терапевты, врачи общей практики, гериатры. Применение скрининговых шкал не позволяет ответить на вопрос об этиологии КР, но подтверждает их наличие (Мини-ког) и косвенно свидетельствует о тяжести нарушений.

Важным этапом является оценка психоэмоционального статуса, с учетом влияния сопутствующих эмоциональных и поведенческих расстройств пациента на выраженность

когнитивного дефекта. Краткая оценка может быть выполнена с применением стандартных шкал и опросников (Гериатрическая шкала депрессии [24], шкала Спилберга – Ханина [25], Госпитальная шкала тревоги и депрессии [26]). При подозрении на выраженные тревожно-депрессивные расстройства, при поведенческих расстройствах требуется консультация психиатра.

Следующий этап заключается в определении тяжести КР с анализом влияния определяемых нарушений на повседневную (профессиональную, социальную, бытовую) жизнь пациента. Стоит предостеречь от прямого переноса результатов тестирования, особенно скрининговых шкал, на функциональный статус пациента в быту, поскольку результаты тестирования могут быть искажены психоэмоциональной реакцией пациента на обследование, с другой стороны, в определенных ситуациях чувствительность некоторых шкал к тяжелым КР бывает недостаточной. Примером может служить шкала MMSE, не обладающая достаточной чувствительностью в диагностике КР сосудистого генеза [27].

Параклинические методы диагностики когнитивных нарушений

Всем пациентам с когнитивными нарушениями в обязательном порядке необходимо проведение развернутого общего анализа крови с определением уровня эритроцитов и гемоглобина (для исключения микро- и макроцитарной анемии), скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарной формулы (для исключения воспалительных реакций); определение уровня электролитов (натрий, кальций, калий), глюкозы, печеночных ферментов, креатинина, мочевины, гормонов щитовидной железы (свободного Т4 и ТТГ), серологического исследования крови на сифилис. Одним из важных факторов развития нервно-психических расстройств является дефицит витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты, встречающийся у 3% лиц среднего возраста и более чем у 10% пациентов старше 70 лет, что указывает на необходимость проверять их концентрацию в сыворотке крови у всех пациентов с когнитивными нарушениями вне зависимости от наличия у них анемии [28].

При развитии деменции неясной этиологии у молодых пациентов требуется более детальное серологическое обследование для исключения возможных нейроинфекций, включая ВИЧ, боррелиоз, токсоплазмоз, вирусы герпеса и т. д. [29].

Исследование ликвора проводится при подозрении на нейроинфекционное заболевание, кроме того, для анализа биомаркеров нейродегенеративных заболеваний (бета-

амилоида, общего и фосфорилированного тау-протеина). Известно, что перечисленные соединения напрямую связаны с патогенезом БА, изменения концентрации данных биомаркеров в цереброспинальной жидкости отмечается еще на недементной стадии БА [30]. Было показано, что соотношение концентрации бета-амилоида и фосфорилированного тау-протеина обладает высокой специфичностью и чувствительностью в отношении БА [31]. Вместе с тем в настоящее время их использование ограничено преимущественно научными целями, в частности в исследованиях превентивной терапии БА.

При наличии сосудистых факторов риска (сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии) необходимо кардиологическое обследование методами электрокардиографии и эхокардиографии, а также исследование магистральных сосудов головы при помощи дуплексного или триплексного сканирования. С появлением методов двухмерного (дуплексного) и трехмерного (триплексного) сканирования сосудов ультразвуковая доплерография потеряла свою диагностическую значимость [1].

Важнейшее место в диагностике деменции играют методы нейровизуализации – магнитно-резонансная томография (МРТ) и, при невозможности ее выполнения, компьютерная томография (КТ). Эти методы необходимы для определения выраженности и локализации структурных изменений головного мозга (сосудистого поражения, атрофических процессов), исключения потенциально курбельных причин (опухоль, субдуральная гематома, гидроцефалия). Для диагностики нейродегенеративных заболеваний используются такие методы, как функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой или специфическими лигандами ами-

Таблица 1. Диагностические критерии синдрома УКН (11)

- когнитивные нарушения (со слов пациента и (или) его ближайшего окружения);
- свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и (или) его ближайшего окружения;
- объективные свидетельства нарушений памяти и (или) других когнитивных функций, полученные с помощью нейропсихологических тестов;
- отсутствие нарушения привычных для пациента форм повседневной активности при возможности нарушения сложных видов деятельности;
- отсутствие деменции

Таблица 2. Методы лабораторной и инструментальной диагностики у пациентов с когнитивными нарушениями

Лабораторные методы	Инструментальные методы
Общий анализ мочи	МРТ (1,5–3,0 Т)
Общий анализ крови	КТ
Биохимический анализ крови (показатели функции печени, почек, липидный спектр, электролиты, глюкоза, гликированный гемоглобин)	Дуплексное сканирование сосудов шеи и магистральных артерий
Коагулограмма	Исследование функции сердца: ЭКГ, Эхо-КГ, СМАД, холтеровское мониторирование ЭКГ
Анализ гормонов щитовидной железы	Рентгенография органов грудной клетки
Анализ концентрации витамина В ₁₂ , фолиевой кислоты	ЭЭГ
Серологические исследования (ВИЧ, сифилис, прочие нейроинфекции)	ПЭТ с лигандами амилоида
Анализ ликвора (общий, серологические исследования при подозрении на нейроинфекцию, анализ маркеров нейродегенерации)	Функциональные методы МРТ

МРТ – магнитно-резонансная томография; Т – Тесла; КТ – компьютерная томография; ЭКГ – электрокардиография; Эхо-КГ – эхокардиография; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ЭЭГ – электроэнцефалография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

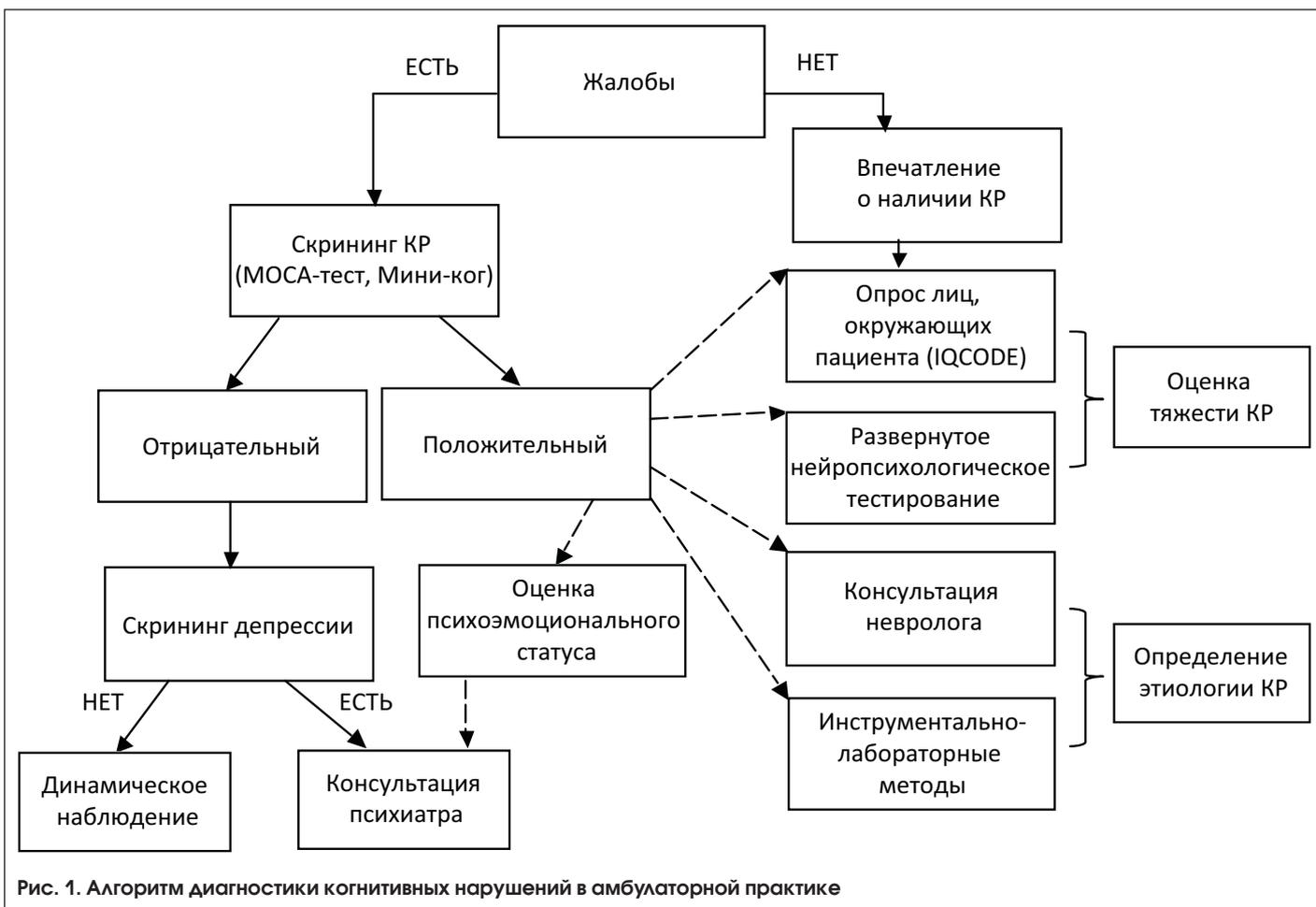


Рис. 1. Алгоритм диагностики когнитивных нарушений в амбулаторной практике

лоида (например, питтсбургским веществом – PIB) [32, 33]. Как правило, данные нейровизуализационные техники являются дорогостоящими, что ограничивает их использование в рутинной практике. В то же время наиболее типичный морфологический признак БА – атрофию медиальных отделов височных долей и гиппокампов – можно оценить и при структурной МРТ, для чего разработаны простые в использовании шкалы [34].

Электронцефалография не обладает особой диагностической значимостью у пациентов с КР. Ее необходимо проводить только при подозрении на эпилепсию и болезнь Крейтцфельда – Якоба.

Перечень методов параклинического обследования пациентов с когнитивными нарушениями приведен в таблице 2. Приблизительный алгоритм обследования пациентов с возможными когнитивными нарушениями представлен на рисунке 1.

Литература

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Jahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. i dr. Demencii. M.: MEDpress-inform; 2011. 272 s. (in Russian)].
2. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 320 с. [Zaharov V.V., Voznesenskaja T.G. Nervno-psihicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy. M.: MEDpress-inform, 2013. 320 s. (in Russian)].
3. Rodríguez-Sánchez E., Mora-Sim n S., Patino-Alonso M.C. et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study // BMC Neurology. 2011. Vol. 11. P.147. doi:10.1186/1471-2377-11-147
4. Waldron N., Laws H., James K. et al. The Prevalence of Cognitive Impairment among Older Adults in Jamaica // WIMJ. 2015. Vol. 2(2). P.71–76. doi: 10.7727/wimj-open.2014.003
5. Prince M.J., Wimo A., Guerchet M.M. et al. World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International. 2015. 84 p.
6. Garre-Olmo J., Genis Batlle D., Del Mar Fernandes M. et al. Registry of Dementia

of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population // Neurology. 2010. Vol. 5(14). P.1249–1255.

7. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment // Int. Psychogeriatr. 1997. Vol. 9 (Suppl 1). P.65–69.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н. и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства // Неврол. журн. 2017. Т.22. №4. С.198–204 [Jahno N.N., Zaharov V.V., Koberskaja N.N. i dr. «Predumerennye» (sub'ektivnye i ljogkie) kognitivnye rasstrojstva // Nevrol. zhurn. 2017. T.22. №4. S.198–204 (in Russian)].
9. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. №2. С.16–21 [Zaharov V.V. Jevoljucija kognitivnogo deficita: legkie i umerennye kognitivnye narusheniya // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2012. №2. S.16–21 (in Russian)].
10. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. 2006. Т.11. Прил. №1. С.4–12 [Jahno N.N. Kognitivnye rasstrojstva v nevrologicheskoj klinike // Nevrol. zhurn. 2006. T.11. Pril. №1. S. 4–12 (in Russian)].
11. Petersen R., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment: EADC – ADCS // Research and Practice in Alzheimer's Disease. 2005. Vol.10. P.38–46.
12. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврол. журн. 2006. Т.11. С.27–32 [Zaharov V.V. Vserossijskaja programma issledovanij jepidemiologii i terapii kognitivnyh rasstrojstv v pozhilom vozraste («Prometej») // Nevrol. zhurn. 2006. T.11. S.27–32 (in Russian)].
13. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. №2. С.30–35 [Jahno N.N., Preobrazhenskaja I.S., Zaharov V.V. i dr. Rasprostranennost' kognitivnyh narushenij pri nevrologicheskix zabolevanijah (analiz raboty specializirovannogo ambulatornogo priema) // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2012. №2. S.30–35 (in Russian)].
14. Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types // BioMed Research International. 2014. Vol. 3. P.1–8. doi:10.1155/2014/908915
15. Douiri A., McKeivitt C., Emmett E.S. et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. // Circulation. 2013. Vol. 128(12). P.1341–1348. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002236

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

Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности

Профессор А.В. Фонякин, д.м.н. Л.А. Гераскина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье отражены основные аспекты применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта. Показано, что при первичной профилактике обязательно выделение категории лиц с повышенным риском инсульта, для которых АСК может быть наиболее полезна. К данной категории относят женщин старше 75 лет в случае умеренного и высокого 10-летнего риска сердечно-сосудистой смерти, больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек III стадии, лиц с асимптомным каротидным атеросклерозом, а также больных с коронарной патологией. Во вторичной профилактике АСК наиболее востребована при некардиоэмболическом инсульте, а также кардиоэмболическом инсульте, развившемся на фоне кардиальной патологии, не требующей терапии пероральными антикоагулянтами. Оптимальная дозировка АСК для длительного ежедневного приема – 75–150 мг/сут. Для улучшения приверженности лечению наиболее оптимальна кишечнорастворимая форма АСК.

Ключевые слова: ишемический инсульт, первичная профилактика, вторичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая форма.

Для цитирования: Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности // PMЖ. 2017. № 25. С. 1884–1887.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid in the stroke prevention: ways to improve efficiency and safety

Fonyakin A.V., Geraskina L.A.

Scientific Center of Neurology, Moscow

The article considers the main aspects of the use of acetylsalicylic acid (ASA) for the primary and secondary stroke prevention. It is shown that in primary prevention, it is necessary to single out the category of people with an increased risk of stroke, for which the use of ASA may be most effective. This category includes women over 75 years old with moderate and high ten-year CAD risk, patients with arterial hypertension and chronic kidney disease of the 3rd stage, persons with asymptomatic carotid atherosclerosis, as well as patients with coronary pathology. In secondary prevention, ASA is mostly used in non-cardioembolic stroke, as well as in cardioembolic stroke, which developed against a background of cardiac pathology that does not require oral anticoagulant therapy. The optimal daily dosage of ASA for a long use is 75–150 mg per day. To improve compliance to treatment, the most optimal drug form is the enteric-soluble form of ASA.

Key words: Ischemic stroke, primary prevention, secondary prevention, acetylsalicylic acid, enteric-soluble form.

For citation: Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Acetylsalicylic acid in the stroke prevention: ways to improve efficiency and safety // RMJ. 2017. № 25. P. 1884–1887.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то, по данным ВОЗ, в 2000 г. ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 г. в мире от ССЗ умерли 15 млн людей, и по прогнозам экспертов к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн [1]. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%), развитие которых в основном обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий.

Атеросклероз – не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Пока сохранены покрышка и монослой эндотелия, покрывающие атеро-

склеротическую бляшку, проявления атеросклероза носят стабильный характер [2]. При появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки освобождается тромб, состоящий из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. Следовательно, препараты, ингибирующие агрегацию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляются наиболее обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза [2].

Исторически наибольшей популярностью, в т. ч. в силу экономических причин, пользуется ацетилсалициловая кис-

лота (АСК), которая была синтезирована Шарлем Герхардом в 1853 г. Сотрудник фармацевтического концерна Bayer Феликс Хоффман в процессе работы над улучшением органического синтеза АСК в 1897 г. сумел получить ее в чистом виде. В 1899 г. началось производство препарата под названием «аспирин» в качестве анальгезирующего, жаропонижающего и противовоспалительного средства. Новому препарату дали название, соединив букву «а» от слова «ацетил» и часть «спирин» от немецкого *Spisaurig*, которое, в свою очередь, произошло от латинского названия лабазника вязолистного (*Spiraea ulmaria*) – растения, содержащего большое количество салициловой кислоты. В 1949 г. Поль Гибсон впервые изложил данные о потенциальной роли АСК в лечении коронарного тромбоза у больных стенокардией [3].

Впервые сообщения о высокой корреляции между применением АСК и снижением частоты транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсульта появились в 1970-х годах. Тогда были получены убедительные доказательства эффективности АСК при сердечно-сосудистых заболеваниях [4]. Это позволило Управлению по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA) в 1980 г. одобрить назначение АСК для вторичной профилактики ишемического инсульта, а в 1985 г. – инфаркта миокарда (ИМ) [5]. Эффективность, доступность и экономическая польза от применения АСК с учетом широкой распространенности болезней системы кровообращения сделали этот препарат популярным и широко используемым в целях лечения и профилактики ССЗ.

АСК в первичной профилактике ишемического инсульта

Успешный многолетний опыт применения АСК у пациентов с уже имеющейся патологией сердечно-сосудистой системы закономерно навел ученых на предположение, что препарат может быть полезен и лицам без заболевания сердца. Данная гипотеза была реализована в ряде крупных рандомизированных испытаний – PHS [6], BDT [7], TPT [8], HOT [9], PPP [10], WHS [11] – и метаанализов, включая обширный метаанализ АТТС [12].

В первом крупном проспективном плацебо-контролируемом исследовании [6], включившем здоровых мужчин, показано статистически значимое уменьшение риска развития ИМ у мужчин старше 50 лет, в то время как существенного влияния на частоту развития ишемического инсульта АСК не оказывала. В дальнейшем целесообразность первичной профилактики с помощью АСК стали изучать у пациентов с факторами риска ССЗ. Так, по данным субанализа исследования HOT [9], пациенты с артериальной гипертензией (АГ), хронической болезнью почек (ХБП) и скоростью клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м² на фоне терапии АСК имели наиболее низкий риск инсульта [13]. Кроме того, на 51% снизилась общая смертность, на 64% – кардиоваскулярная смертность.

Результаты метаанализа первых пяти исследований [6–10] продемонстрировали достоверное снижение на 32% относительного риска (ОР) ИМ. При этом не наблюдалось существенного влияния на частоту сосудистой смерти, риск возникновения несмертельного инсульта и ишемического инсульта (ОР 0,97; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,22), но отмечена тенденция к увеличению частоты геморрагического инсульта (ОР 1,56; 95% ДИ 0,99–2,46).

Однако представленные данные получены в основном у мужчин; только 7% всех сосудистых событий произошли у

женщин (180 из 2402 человек), что было явно недостаточно для дополнительной статистической обработки.

Крупнейшим клиническим исследованием, призванным восполнить этот пробел, стало исследование WHS [11], в которое было включено 39 876 женщин в возрасте 45 лет и старше, не имевших в анамнезе коронарного или цереброваскулярного заболевания, онкологической и другой серьезной патологии. Через 10 лет после ежедневного приема АСК (100 мг/сут) не было отмечено снижения риска ИМ, но уменьшился ОР инсульта на 17%. Это произошло за счет статистически значимого 24% уменьшения риска ишемического инсульта (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,93) на фоне сопоставимого возрастания на 24% риска геморрагического инсульта. При анализе подгрупп оказалось, что профилактическое действие АСК в отношении риска ишемического инсульта проявляется у женщин 65 лет и старше при наличии АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета, а также как минимум при 10% 10-летнем риске сердечно-сосудистой смерти и ИМ. Причина различной гендерной эффективности АСК, заключающейся в способности предупреждать ИМ у мужчин (но не у женщин) и инфаркт мозга у женщин (но не у мужчин), не известна и не может быть объяснена различной реактивностью тромбоцитов в зависимости от пола [14, 15].

Повторный анализ исследований, посвященных использованию АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с учетом WHS, был проведен в 2006 г. [16]. В него вошли 6 проспективных контролируемых исследований, включивших в совокупности 95 456 человек. Применение АСК у 51 342 женщин сопровождалось достоверным уменьшением риска ССО на 12% и инсульта на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) за счет меньшей частоты ишемических инсультов при отсутствии существенного влияния на частоту геморрагического инсульта. Частота ИМ, общая и сердечно-сосудистая смертность в группе активного лечения существенно не изменилась. В то же время прием АСК у 44 114 мужчин сопровождался достоверным уменьшением риска сердечно-сосудистых событий на 14% и ИМ на 32%. При этом риск геморрагического инсульта у мужчин, принимавших АСК, оказался выше на 69% (ОР 1,69; 95% ДИ 1,04–2,73). Частота ишемического инсульта, общая и сердечная смертность в группе АСК существенно не изменились.

Итак, в абсолютном выражении профилактический эффект АСК был невелик: за 6,4 года удалось предотвратить 3 ССО на каждую 1000 женщин и 4 – на каждую 1000 мужчин. При этом польза существенно нивелировалась повышенным риском серьезных кровотечений: около 3-х событий на 1000 пролеченных [17]. Однако следует учитывать, что данные о возможных различиях эффектов АСК в первичной профилактике ССО в зависимости от пола касаются больных с низким риском, без клинически выраженного атеросклероза [17].

Таким образом, использование АСК в широких рамках первичной профилактики у здоровых лиц остается дискуссионным [18, 19]. Низкие дозы АСК могут быть полезными у мужчин старше 55 лет и у женщин старше 75 лет в случае умеренного и высокого (10% и выше) 10-летнего риска смерти от ССЗ, рассчитанного по шкале SCORE [20, 21].

В 2002 г. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям выпустила документ, в котором низкие дозы АСК были рекомендованы в качестве первичной профилактики ССО у пациентов высокого риска [22].

Риск их развития у конкретного человека предлагается оценивать с учетом пола, возраста, уровня общего холестерина, наличия АГ, сахарного диабета, ХБП и курения. Однако дискуссия на тему эффективности и безопасности АСК на этом не закончилась и неизменно находит поводы для своего продолжения [23].

Рискам фатальных и тяжелых кровотечений, а также желудочно-кишечных расстройств (диспепсия, рвота, ulcerация), связанных с приемом АСК, уделяется особое внимание. Существует мнение, что в эпоху статинов и современных антигипертензивных препаратов наряду с модификацией образа жизни широкому применению АСК для первичной профилактики ССЗ не осталось места [24]. Это утверждение аргументируется данными метаанализа, не выявившего какого-либо влияния АСК на частоту ССО, при этом риск всех и больших кровотечений в группе АСК был существенно выше [25]. В то же время на основании детального анализа результатов рандомизированных исследований опровергается мнение, что прием АСК сопряжен с увеличением риска фатальных кровотечений, а более четкий анализ структуры геморрагических осложнений и разработка методов по их предотвращению, возможно, позволит сместить это равновесие в пользу приема АСК [23].

В обзоре К. Park и А.А. Vavry, посвященном преимуществам и недостаткам применения АСК при первичной профилактике ССЗ, рассматриваются дальнейшие перспективы ее изучения [26]. Авторы предлагают проведение исследований с более низкими дозами препарата с целью сведения риска кровотечений к минимуму, создание специальных форм АСК, а также новую форму оценки эффективности АСК с учетом широкого применения современных лекарственных средств, включая статины.

Так как АСК назначается на неопределенно долгий срок, одним из основных вопросов остается проблема приверженности терапии, и в частности переносимости. Эпидемиологическое исследование ФОРПОСТ [27], включавшее пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), демонстрирует, что до четверти пациентов прекращают терапию АСК в течение года в связи с осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как изжога, боль в желудке, диспепсия и т. д. При этом буферные и «простые» (незащищенные) формы АСК переносились наиболее плохо.

Создание буферных форм АСК изначально предназначалось для увеличения скорости растворения и всасываемости препарата, а не для снижения риска повреждения стенки желудка за счет уменьшения кислотности. Было определено, что буферная форма АСК не оказывает прямого эффекта на внутрижелудочную кислотность и так же, как и незащищенные формы, может оказывать местное повреждающее действие на стенку желудка [28]. При этом нежелательные явления со стороны ЖКТ при применении АСК в большинстве случаев характерны именно для желудка (и пищевода в случае рефлюкс-эзофагита), что связано с прямым контактом АСК со слизистой [29]. Прием незащищенной АСК приводит к эндоскопически наблюдаемым острым повреждениям слизистой желудка. Эти изменения отмечаются в пределах 1 часа от момента приема таблетки [30].

Одной из альтернативных стратегий является разработка новых кишечнорастворимых форм АСК, которые должны снизить раздражающее действие препарата на слизи-

стую желудка, а значит, уменьшить риск желудочно-кишечных кровотечений [26]. Теоретическим обоснованием данного подхода являются незначительная (10%) абсорбция АСК в желудке и доказательства того, что для повреждения желудка аспирином необходим прямой контакт активного вещества и слизистой. В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании влияния разных форм АСК на слизистую оболочку желудка было продемонстрировано, что уже в первые сутки приема препаратов при эндоскопии отмечалось статистически значимое снижение степени повреждения желудка и 12-перстной кишки в группе принимавших кишечнорастворимую форму АСК (Аспирин® Кардио) по сравнению с получавшими незащищенную АСК. Эта разница дополнительно увеличивалась на 7-е сутки приема препарата [31]. Самым крупным опубликованным исследованием на сегодняшний день является проспективное эпидемиологическое исследование переносимости кишечнорастворимой формы АСК. В рамках данного исследования более 1,5 тыс. пациентов, принимавших незащищенную АСК, перевели на Аспирин® Кардио и продолжили за ними наблюдение в течение 2-х лет. Уже через 3 мес. отмечалось выраженное снижение количества жалоб на такие симптомы, как дискомфорт в желудке или изжога. Через 2 года количество упомянутых жалоб снизилось на 85% и 78% соответственно [32].

Однако есть мнение, что использование кишечнорастворимых форм у больных со стабильной ИБС, сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью сопровождается резистентностью к АСК вследствие замедленного и недостаточного всасывания препарата в кишечнике и нарушения его биодоступности [33]. В то же время показано, что стойкая (истинная) резистентность к АСК встречается крайне редко, а так называемая «псевдорезистентность» чаще всего возникает при назначении кишечнорастворимой формы пациентам, ранее не принимавшим АСК [34]. Продemonстрировано, что уже через неделю терапии кишечнорастворимая форма АСК проявляет достаточную эффективность, т. е. первоначально возникающая резистентность носит временный характер [35]. Поэтому «псевдорезистентность» легко преодолевается назначением обычной АСК в качестве первоначального препарата с дальнейшим переходом на кишечнорастворимые формы.

Возвращаясь к вопросам первичной профилактики инсульта, необходимо подчеркнуть, что целесообразность назначения АСК у больных с инструментальными или клиническими проявлениями атеротромбоза, но не имеющими цереброваскулярной патологии, не вызывает полемики [36]. К этой категории можно отнести пациентов с асимптомным стенозом сонных артерий, коронарной патологией, ишемией нижних конечностей без дополнительных факторов риска [37–39].

АСК во вторичной профилактике ишемического инсульта

Антитромботическая терапия является обязательной для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА [19, 38, 40]. При этом пероральные антикоагулянты показаны больным, перенесшим кардиоэмболический инсульт (КЭИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП), ревматического митрального стеноза, протезированных клапанов сердца, острого ИМ и дилатационной кардиомиопатии [38, 40, 41]. Остальные пациенты нуждаются в длительном приеме тромбоцитарных антиагрегантов.

АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, используемым во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. Прием АСК снижает риск сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозы (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение ЖКТ, кровотечения). Поэтому в рекомендациях указывается, что дозировки АСК для рутинного использования не должны превышать 75–150 мг, хотя в других источниках диапазон доз АСК представлен значительно шире и составляет 50–325 мг/сут [42]. Вероятно, все же нецелесообразно в качестве длительной базисной терапии использовать дозировки АСК свыше 150 мг, т. к. это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиться [41].

Известно, что атеротромбоз и хроническая кардиальная патология (ФП, протезированные клапаны), особенно у пожилых больных, могут сочетаться, что иногда побуждает к одновременному применению тромбоцитарных антиагрегантов и пероральных антикоагулянтов. Однако необходимо предостеречь от рутинного применения подобных комбинаций, т. к. имеются сведения об увеличении в 2–3 раза и более ОР геморрагических осложнений при одновременном использовании АСК и пероральных антикоагулянтов [43]. При этом риски ССО дополнительно не уменьшаются. Поэтому при атеротромботических нарушениях в рутинной практике пациентам, находящимся на лечении пероральными антикоагулянтами, назначение длительной антиагрегантной терапии нецелесообразно за исключением случаев перенесенных операций стентирования или развития ОКС [43, 44].

Еще у одной категории пациентов, перенесших КЭИ на фоне изолированного поражения аортального клапана, пролапса митрального клапана, кальцификации митрального кольца, открытого овального окна без признаков коагулопатии, предпочтительно использование АСК [38]. При одновременном наличии у одного больного патологии камер и клапанов сердца, потенциально ответственных за эмболические осложнения, величина ишемического очага может косвенно указывать на актуальный источник церебрального поражения. Так, клапанная патология ассоциируется с небольшими по размеру инфарктами мозга, что может помочь в выборе конкретного антитромботического средства [45]. Комбинированное назначение пероральных антикоагулянтов и тромбоцитарных антиагрегантов (АСК, клопидогрел) допускается при развитии ОКС, необходимости выполнения чрескожных коронарных или каротидных вмешательств на фоне ФП, а также при повторных эмболических событиях на фоне адекватной терапии атриоventрикулярного канала при ревматическом митральном стенозе или искусственных клапанах сердца [39].

Заключение

Таким образом, АСК является универсальным тромбоцитарным антиагрегантом, используемым в профилактике ишемического инсульта, имеющим давнюю историю применения и обширную доказательную базу. В рамках первичной профилактики инсульта обязательно выделение категории лиц с повышенным риском ишемических церебральных осложнений (ТИА, инсульт), для которых назначение АСК может быть полезным. К данной категории можно отнести женщин старше 75 лет в случае

умеренного и высокого (10% и выше) 10-летнего риска смерти от ССЗ, рассчитанного по шкале SCORE, больных с АГ и ХБП III стадии, лиц с асимптомным каротидным атеросклерозом, а также больных с коронарной патологией. Во вторичной профилактике АСК наиболее востребована при некардиоэмболическом инсульте, а также при КЭИ, развившемся на фоне кардиальной патологии, не требующем терапии пероральными антикоагулянтами. Во всех случаях оптимальная дозировка АСК для длительного ежедневного приема – 75–150 мг/сут, т. к. дальнейшее увеличение дозировки не сопровождается дополнительной пользой, но повышает риск геморрагических осложнений. Для повышения приверженности лечению наиболее оптимально использование кишечнорастворимой формы АСК.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №8(6). Прил. 3 [Diagnostika i korekcija narusenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Klinicheskie rekomendacii VNOK // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009. №8(6). Pril. 3 (in Russian)].
2. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №8 (Прил. 6). 20 с. [Antitrombotičeskaja terapija u bol'nyh so stabil'nymi pojavlenijami aterotromboza. Rossijskie rekomendacii // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2009. №8 (Pril. 6). 20 s. (in Russian)].
3. Gibson P.C. Aspirin in the treatment of vascular diseases // Lancet. 1949. Vol. 2 (6591). P.1172–1174.
4. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke: the Canadian Cooperative Study Group // N Engl J Med. 1978. Vol. 299 (2). P.53–59.
5. Faster V., Sweeny J.M. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview // Circulation. 2011. Vol. 123 (7). P.768–778.
6. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study // N Engl J Med. 1989. Vol. 321. P.129–135.
7. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors // BMJ. 1988. Vol. 296. P.313–316.
8. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk // Lancet. 1998. Vol. 351. P.233–241.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial // Lancet. 1998. Vol. 351. P.1755–1763.
10. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice // Lancet. 2001. Vol. 357. P.89–95.
11. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // N Engl J Med. 2005. Vol. 352. P.1293–1304.
12. Antithrombotic 'Tralists' (ATT) Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. P.71–86.
13. Jardine M.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial // J Am Coll Cardiol. 2010. Vol. 56. P.956–965.
14. Levin R.I. The puzzle of aspirin and sex // N Engl J Med. 2005. Vol. 352. P.1366–1368.
15. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy // JAMA. 2006. Vol. 295. P.1420–1427.
16. Berger J.C., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. 2006. Vol. 295. P.306–313.
17. Meschia J.F., Bushnell Ch., Boden-Albata B. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2014. Vol. 45. P.3754–3832.
18. Bousser M-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke // Cerebrovasc Dis. 2009. Vol. 27 (suppl. 3). P.12–19.
19. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. М.: ИМА-Пресс. 2014. 60 с. [Fonjakin A.V., Geraschina L.A. Profilaktika ishemicheskogo insul'ta. Rekomendacii po antitrombotičeskoj terapii. M.: IMA-Press. 2014. 60 s. (in Russian)].
20. Campbell C.L., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. A systematic review // JAMA. 2007. Vol. 297. P.2018–2024.

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

Диалог невролога и психиатра: стресс и пожилой человек

Д.м.н. Е.С. Акарачкова, к.м.н. О.В. Котова

В пожилом возрасте, когда у пациентов увеличиваются риск и число коморбидных состояний, очень важно своевременно выявить расстройства соматического и психоневрологического характера, определить прогноз их течения, а также назначить адекватное лечение, но при этом избежать ятрогении и помочь пациенту сохранить привычный образ жизни. Безусловно, если врачебные мероприятия будут оказывать положительное влияние на социальную жизнь пациента, то качество жизни пожилого человека улучшится, что, в свою очередь, благоприятно повлияет на приверженность и эффективность терапии. Поэтому так важен междисциплинарный диалог невролога и психиатра.

Представляем вашему вниманию диалог президента международного общества «Стресс под контролем», невролога, д.м.н. Е.С. Акарачковой и старшего научного сотрудника Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, психиатра, к.м.н., члена Совета специалистов международного общества «Стресс под контролем» О.В. Котовой, посвященный влиянию стресса на течение заболеваний у лиц пожилого возраста.



Акарачкова Е.С. Стресс – это универсальная физиологическая ответная реакция на стрессорный фактор, которая состоит из совокупности неспецифических реакций организма, и в первую очередь через изменение активности нервной и эндокринной систем. У молодого, стрессоустойчивого человека с хорошим адаптационным ресурсом острый стресс, как правило, вызывает адап-

тивную реакцию. Однако в случае интенсивной реакции организма на какой-либо единовременный чрезмерный раздражитель, длительность которого ограничена во времени, могут отмечаться последствия острого стресса в виде беспокойного поведения или шока, истерики или ступора и т. д. Также выделяют хронический стресс, особенно в результате часто повторяющихся событий (значимые жизненные события, трудности взаимопонимания, академический и рабочий стресс), который вызывает кумулятивное негативное воздействие на состояние здоровья человека. Это наиболее частая причина психосоматических заболеваний у людей разных возрастов. Но, обсуждая проблемы стресса у пожилых людей, стоит вспомнить слова известного советского геронтолога В.В. Фролькиса: «Наша жизнь – не просто постоянная трата полученного при рождении наследства, но и пополнение его фондов в ходе жизнедеятельности. «Мягкий» стресс мобилизует наши жизненные силы, но часто повторяемые стрессы, регулярная перегрузка организма ускоряют процесс старения. Молодые люди, естественно, легче адаптируются к стрессам, большинство из них не оставляет последствий, чего не скажешь о пожилых людях.

Перегрузки, с которыми молодость справляется, не истощая силы организма, оказываются разрушительными для людей старших возрастов...» [1].

Помимо обычных стресс-факторов, с которыми сталкиваются в течение жизни все люди, многие пожилые пациенты утрачивают способность жить независимо из-за

ограниченной мобильности, хронической боли, дряхлости или других психических или физических проблем и нуждаются в долгосрочном уходе. В жизни пожилых людей значительно чаще могут происходить такие события, как потеря близких, снижение социально-экономического статуса при выходе на пенсию или при инвалидности. Все эти факторы могут обуславливать изоляцию, утрату независимости, одиночество и психологический дистресс.

ВОЗ отмечает, что каждый 10-й пожилой человек подвергается плохому обращению (физическому, психологическому, финансово-материальному), оставлен без внимания, а также ощущает на себе серьезное пренебрежение к человеческому достоинству и неуважение. Плохое обращение с пожилыми людьми может не только нанести физический ущерб, но и вызвать серьезные, подчас долговременные, психологические последствия, включая депрессию и тревогу.

Психическое здоровье и эмоциональное благополучие столь же важны в пожилом возрасте, что и на любом другом этапе жизни. Однако, по данным ВОЗ, более 20% взрослых в возрасте 60 лет и старше страдают психоневрологическими расстройствами [2], и это требует совместного ведения пожилых пациентов врачами неврологом и психиатром.

Об этом мы поговорим дальше, а сейчас мне бы хотелось передать слово своей коллеге психиатру Котовой О.В. и услышать, каковы же особенности психических реакций пожилого человека на стресс.



Котова О.В. В любом возрасте психика играет центральную роль в процессах стресса. Основные стрессоры у пожилых людей:

- 1) отсутствие четкого жизненного ритма;
- 2) сужение сферы общения;
- 3) уход от активной трудовой деятельности;
- 4) синдром «опустошения гнезда»;

- 5) уход в себя;
- 6) ощущение дискомфорта от замкнутого пространства;
- 7) одиночество (социальное и психологическое) – наиболее сильный стрессор.

В целом мы можем говорить о парадоксе старости: с одной стороны, человек ощущает увеличивающийся разрыв с окружающими, боится одинокого образа жизни, с другой стороны, он стремится отгородиться от окружающих, защитить свой мир и стабильность в нем от вторжения посторонних. Закрепляется патологическая позиция: отсутствие реальной жизненной проекции на будущее.

У пожилых лиц при стрессе могут возникать психические расстройства:

- 1) тревога;
- 2) различные степени депрессии;
- 3) конверсионные реакции могут проявляться, например, в виде острой слепоты и паралича руки или кисти;
- 4) стресс в семье может вызывать межличностные конфликты и соматические дисфункции.

До 25% пожилых пациентов со стресс-связанными расстройствами могут быть подвержены суицидальным мыслям. Суицидальные мысли, продуктивная симптоматика или психические заболевания в анамнезе – все это основания для консультации и ведения пациента исключительно психиатром.

Очень часто неблагоприятные попытки преодолеть стресс или психотравму проявляются нарушениями поведения:

- 1) злоупотребление психоактивными веществами (табак, алкоголь и наркотики);
- 2) насилие, непредумышленное убийство и суицид;
- 3) повышенная восприимчивость к несчастным случаям;
- 4) продолжительное время восстановления от несчастных случаев и травм;
- 5) расстройства пищевого поведения: переедание приводит к ожирению, которое ассоциировано с сердечно-сосудистыми и мышечно-скелетными проблемами; недоедание может привести к потере аппетита, что часто связано с депрессией.

Все это нарушает взаимодействие врача и пациента: нарушается режим лечения, страдает уровень внимания, снижается мотивация к выполнению задания, нарушается социальная адаптация и еще больше снижается качество жизни.

Акарачкова Е.С. У пожилых людей актуальна проблема коморбидности. Известно, что число коморбидных заболеваний существенно увеличивается с возрастом. Коморбидность повышается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [3]. Анализ 980 историй болезни, взятых из ежедневной практики семейного врача, показал, что распространенность коморбидности составляет: 69% у больных молодого возраста, 93% – у лиц средних лет, 98% – у пациентов старшей возрастной группы. При этом среднее число хронических заболеваний у молодых пациентов составляет 2,8, у стариков – 6,4 [4].

Психоневрологические проблемы у пожилых людей являются коморбидными состояниями, среди которых наиболее распространены:

- 1) деменция;
- 2) депрессия и тревожные расстройства;
- 3) десинхронозы;

4) проблемы, вызванные использованием психоактивных веществ, которые нередко остаются незамеченными или неверно диагностируются.

И здесь стоит отметить, что деменция – это синдром, при котором происходит деградация памяти, мышления, поведения и способности выполнять обычные будничные функции. Деменция не является нормальной частью процесса старения. Поэтому медико-санитарная, социальная, финансовая и правовая системы должны оказывать поддержку как пациентам с деменцией, так и тем, кто заботится о них.

Еще один распространенный тип коморбидных нарушений – это нарушения сна и десинхронозы у пожилых пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). Известно, что хронические нарушения сна приводят к нарушению регуляции артериального давления и его суточной динамики, что в итоге увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Хронические нарушения сна ассоциированы с высоким риском гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертностью. Для пожилых людей очень характерно раннее засыпание с последующим ранним пробуждением. В сомнологии это обозначается как «расстройство циркадного ритма сна по типу опережения фазы сна», когда время засыпания сдвинуто на 2 часа и более в сторону раннего периода по сравнению с общепринятым. К 19–20 часам у пациентов отмечается сильная тяга ко сну, но при этом они просыпаются в 2–5 часов утра, что можно принять за депрессию. Хроническая недостаточность ночного сна и сопутствующая этому дневная сонливость ограничивают бытовую и социальную деятельность пожилого человека.

Интересные результаты продемонстрировали в 2013 г. сотрудники МНПЦ медицинской реабилитации Е.В. Костенко и Т.М. Маневич. При наблюдении 178 пациентов с диагнозом ЦВЗ (I67–I69) (средний возраст $62,5 \pm 11,4$ года) было отмечено, что десинхронозы имели место у 121 (68,0%) пациента, аффективные расстройства – у 136 (76,4%). При этом корреляционный анализ выявил положительную зависимость между тяжестью аффективных расстройств и тяжестью десинхроноза $r=0,36$ ($p=0,0008$).

Многочисленные проспективные исследования демонстрируют, что в пожилом возрасте имеет место высокая коморбидность психоневрологических и соматических заболеваний. Тревога и депрессия – частые состояния в пожилом возрасте, которые могут предшествовать или быть следствием соматических страданий. Известно, что депрессия встречается чаще в возрасте 85 лет и старше, а также у лиц с нарушениями подвижности, плохим зрением, умеренными когнитивными расстройствами, субъективным ухудшением памяти и курением. Очень важно понимать, что предотвратить депрессию в конце жизни возможно, если уделять больше внимания функциональным и когнитивным нарушениям [5].

Врачи соматических специальностей понимают и принимают тот факт, что психическое здоровье оказывает воздействие на физическое здоровье и наоборот. Например, у пожилых людей с ишемической болезнью сердца (ИБС) показатели депрессии выше, чем у людей без ИБС. В то же время, если не лечить депрессию у пожилого человека с болезнью сердца, то это может негативно отразиться на качестве лечения сердечного заболевания.

Еще один пример. Депрессия является независимым фактором риска для развития сахарного диабета 2-го типа.

С другой стороны, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа коморбидные психические расстройства (тревога, депрессия) встречаются более чем на 60% чаще, чем в популяции. И сам по себе диагноз сахарного диабета, в свою очередь, удваивает риск депрессии [6].

Но проблема выявления коморбидной психопатологии и назначения адекватной психотропной терапии врачами общей практики все еще сохраняется. Что, по мнению наших коллег психиатров, лежит в основе этой проблемы и как ее можно разрешить?

Котова О.В. Медицинские работники и сами пожилые люди не уделяют должного внимания проблемам психического здоровья, а стигма, связанная с психическими болезнями, обуславливает нежелание людей обращаться за помощью. В условиях первичной помощи психопатология недостаточно диагностируется, и не все больные получают лечение. Симптомы психических расстройств у пожилых людей часто остаются без должного внимания и лечения, поскольку совпадают с другими проблемами пожилого возраста.

И здесь очень важно понимание комплексного, а чаще междисциплинарного подхода к коморбидным состояниям у пожилого пациента. Рекомендуются как психосоциальные вмешательства, так и медикаментозная терапия. И хотя лекарства от старости нет, но для поддержки и улучшения качества жизни пожилых людей важны:

- 1) ранняя диагностика;
- 2) оптимизация физического и психологического здоровья, а также благосостояния;
- 3) выявление и лечение сопутствующих соматических болезней;
- 4) предоставление информации и долгосрочная поддержка лиц, оказывающих помощь.

Важно понимать, что у пожилых пациентов очень высока вероятность ятрогении, при этом лидируют риски, связанные с терапевтическим воздействием: неблагоприятные (побочные) эффекты назначенных лекарственных средств, избыточное назначение препаратов, нежелательные лекарственные взаимодействия. Конечно, есть определенная доля врачебных ошибок, неверное выполнение назначений, обусловленное, например, неразборчивым почерком врача или печатками, халатностью или в результате недоучета и недостатка информации, а также ошибки в выполнении процедур, техник и методов.

Вместе с тем полипрагмазия является наиболее мощным фактором, негативно влияющим на качество психического и физического здоровья и жизни пожилых людей [7]. Лекарственно индуцированные тревога и депрессия весьма характерны для пожилых пациентов.

Учитывая высокий риск полипрагмазии и ятрогении у лиц пожилого возраста, при выборе медикаментозной терапии следует исключить:

- побочные действия на ЦНС и внутренние органы;
- эффект привыкания и риск передозировки;
- противопоказанные к назначению препараты;
- несовместимость с препаратами базисной терапии.

В этой связи пожилым пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, высокой коморбидностью, тревожными и тревожно-депрессивными расстройствами можно рекомендовать включать в комплексную терапию комбинированный препарат Диваза. В его состав входят антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому бел-

ку S-100 и к эндотелиальной NO-синтазе (PA AT S-100, PA AT eNOS).

За счет модуляции функциональной активности белка S-100 реализуются ноотропное, антиоксидантное и антигипоксантное действие (в частности, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано выживание нейронов и стимуляция их дифференцировки в условиях депривации кислорода и глюкозы).

В нормальных физиологических условиях роль белка S-100 огромна. Он синтезируется клетками нейроглии для облегчения проникновения ионов Ca^{2+} внутрь нейронов, что способствует повышению их производительности. Однако в состоянии хронического или экстремального стресса клетки глии выбрасывают избыточное количество белка-модулятора, что в итоге запускает механизмы эксайтотоксичности. Поэтому нормализация активности данного белка очень важна, особенно у лиц с ишемией мозга.

Модуляция функциональной активности эндотелиальной NO-синтазы обеспечивает ангиопротекторное и антиоксидантное действия (в виде улучшения микроциркуляции на фоне ишемии; повышения экспрессии NO-синтазы, продукции внутриклеточного цГМФ, что сопровождается уменьшением количества десквамированных эндотелиоцитов).

Препарат Диваза назначается в дозе 2 таблетки 3 р./день на протяжении 3-х месяцев с последующими повторами через 3-6 мес.

Акарачкова Е.С. В 1998 г. исследователи Луи Игнано, Ферид Мьюред и Роберт Ферчготт были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за установление функциональной роли NO в работе сердечно-сосудистой системы. NO определяет гибкость и эластичность сосудистой стенки, способствует замедлению образования бляшек, а также обеспечивает плавный кровоток. Но есть одно важное «Но». При старении на 85% снижается способность производить NO. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Диваза, содержащая PA AT к eNOS, которые оказывают активирующее влияние на eNOS, стимулирует синтез NO. NO, в свою очередь, участвует в регуляции сосудистого тонуса (расширяет сосуды), а также подавляет прилипание тромбоцитов к стенке сосуда (антиагрегация) и склеивание тромбоцитов между собой (антиагрегация), что служит профилактикой тромбообразования.

Закономерным будет вопрос о продолжительности лечения пожилых пациентов в состоянии стресса и его последствий. И здесь важно понимать, что короткие курсы длительностью 1-3 мес чаще приводят к последующему обострению, чем длительные (6 мес и более). Ведение пациентов с резистентными состояниями врачами общей практики нежелательно. В данных ситуациях необходима помощь врачей психиатра или психотерапевта.

Наряду с медикаментозной терапией стоит отметить возможности профилактики негативного влияния стресса и его последствий у пожилых людей. С позиции психиатра что можно рекомендовать пожилым пациентам, особенно с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Котова О.В. Для пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией очень важно развивать так называемые базовые навыки профилактики стресса, направленные на повышение стрессоустойчивости, физиологического баланса и позитивного аффекта у человека. Это четыре ос-

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат
с антиоксидантными свойствами
для лечения хронических нарушений
мозгового кровообращения

молодость мозга



активная жизнь



- ▲ улучшает память, внимание
- ▲ устраняет проявления астении
- ▲ улучшает мозговой кровоток
- ▲ предотвращает действие свободных радикалов



РУ ЛСР-006646/10-090710
www.materiamedica.ru
на правах рекламы

схема приема:
2 таблетки
3 раза в день
в течение 3 месяцев

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

новых навыка, которые пациент ежедневно может развивать самостоятельно: диафрагмальное дыхание, регулярные упражнения, развивающие гибкость, чувство юмора, смена деятельности. Развивая перечисленные базовые навыки, пациенту также можно предложить «десять шагов, чтобы остаться здоровым» во время интенсивного стресса. Это основа хорошей профилактики и контроля стресса.

1. Не забывайте пить много воды и есть регулярно здоровую пищу.

2. Физическая активность обязательно должна быть в вашей обычной жизни.

3. Если стресс – результат трагических событий, необходимо найти способ выговориться и не уходить в себя.

4. Дышите: глубокое дыхание и релаксационные практики повысят вашу стрессоустойчивость, особенно в периоды стресса.

5. Если горе или трагедия вызвали стресс, скорее всего вы пройдете через чувство потери и скорби (которые включают в себя гнев, глубокую печаль, страх за безопасность, может быть, даже чувство вины). Знайте, что это естественный процесс.

6. Будет неплохо записать свои мысли и чувства о пережитом стрессе. Это позволит снять накал ваших эмоций.

7. Если вы верующий человек, молитесь за себя и других людей, переживающих стресс.

8. Поддерживайте свой привычный образ жизни, выходите из дома, ходите в магазин и другие общественные места. Не позволяйте другим людям контролировать вашу жизнь, продолжайте жить по-настоящему своей жизнью.

9. Будьте внимательными к телесным и душевным изменениям, которые возникают при переживании стресса. В случае необходимости не стесняйтесь обратиться за профессиональной помощью к врачу, в т. ч. психиатру.

Ежедневное применение этих методов обеспечивает базовую поведенческую и психологическую поддержку при ежедневных стрессорных воздействиях, которые окружают пожилых людей.

Акарачкова Е.С. Состояние психического и соматического здоровья пожилых людей можно улучшить, агитируя за активное и здоровое старение. Наряду с методами психологической поддержки и коррекции важно сохранять физическую активность и следить, чтобы не было нарушений биологических ритмов (особенно десинхроноза), соблюдать диетические рекомендации.

И здесь стоит обсудить каждый из перечисленных мной пунктов в отдельности, потому что правильная их трактовка врачом и адекватное понимание пациентом позволяют сохранить здоровый и интегрированный в социум образ жизни.

Итак, лицам без клинических проявлений ИБС следует выполнять доступные для них виды аэробных (динамических) физических упражнений (ходьба, езда на велосипеде, плавание, ходьба на лыжах, jogging). Частота тренировок должна быть не менее 3-х раз в неделю продолжительностью 45–50 мин. Это важно потому, что ежедневная активность умеренной интенсивности (например, ходьба больше 3,5 часа в неделю) связана с уменьшением риска развития инсульта (особенно у пожилых пациентов, страдающих ожирением). Регулярная физическая активность (ходьба 1 час в день 5 дней в неделю) увеличивает объем гиппокампа у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни [8].

При этом регулярная физическая активность поможет снять напряжение и повысить стрессоустойчивость. Физическая нагрузка в тренировочном режиме должна быть регулярной и строиться по принципу:

- 10–15 мин – разминка в легком и умеренном темпе;
- 20–30 мин – активные нагрузки;
- 10–15 мин – «заминка» в легком темпе.

Очень важно (особенно для пациентов с метаболическими нарушениями) за 1,5 часа до занятий и через 1–1,5 часа после занятий обеспечить полноценный прием пищи, сбалансированной по количеству потребляемых углеводов, жиров и белков, в т. ч. в виде специально разработанных спортивных белково-углеводных питательных смесей. Другими словами, человек должен поесть до и после занятий; если обычную пищу принять не получается, можно воспользоваться специально разработанными питательными смесями, которые продаются в аптеках и магазинах спортивного питания.

Если человек голоден или от последнего приема пищи прошло более 2-х часов, физические нагрузки недопустимы во избежание обмороков и других последствий метаболического стресса.

Актуальным будет вопрос читателя: а что делать пациентам с ИБС и другими тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями? Показана ли им физическая активность, как ее рассчитать и контролировать?

Безусловно, даже таким больным физическая активность будет идти на пользу. Но в этих случаях необходимо провести специализированное обследование на тредмиле или велоэргометре, определить уровень субмаксимальной кардионагрузки. А с помощью современных гаджетов (фитнес-трекер, кардиопояс и другие приспособления для контроля работы сердца) проводить мониторинг состояния в режиме реальной тренировки.

Сон – еще один потенциальный фактор повышения стрессоустойчивости. Поэтому контроль сна – это мощный фактор управления стрессом. Мы уже обозначили нарушения сна и десинхронозы как немаловажную проблему у пожилых пациентов. В ее решении немедикаментозная коррекция является первой линией терапии. Она включает в себя так называемые правила гигиены сна, соблюдение которых обеспечивает адекватный сон.

1. Следовать биологическим часам:

- соблюдать регулярность засыпания и пробуждения с помощью будильника;
- избегать отклонения времени пробуждения по выходным дням более 2 часов;
- стараться, чтобы ночной сон был не менее 7–8 часов;
- заниматься физкультурой не позже, чем за 3 часа до сна.

2. Расслабляться и спать:

- избегать возбуждающей или волнующей активности незадолго до сна;
- избегать деятельности, требующей высокого уровня концентрации непосредственно перед сном;
- находиться в постели, избегать интеллектуальной нагрузки (размышления, планирование, воспоминания).

3. Остерегаться сильнодействующих веществ и агрессивного окружения:

- избегать приема таких продуктов, как алкоголь, табак, кофеин и любых других веществ, действующих на ЦНС;
- сделать так, чтобы кровать была удобной, а матрас,

простыня и одеяло соответствовали температуре окружающей среды;

- обеспечить темноту и тишину в спальне, а также температуру воздуха около 24 °С (от 17 до 27 °С).

Из препаратов можно рекомендовать длительное применение мелатонинсодержащих средств.

Акарачкова Е.С. Подводя итог, стоит отметить, что стресс – это системный нейроэндокринный ответ с активацией симпатической нервной системы и эндокринной системы [9, 10].

Стресс играет важную роль во время экстренных и напряженных ситуаций, но представляет риск для здоровья, если поддерживается в течение длительного периода или имеет высокую интенсивность, что приводит к стресс-индуцированному повреждению головного мозга и лежит в основе многих психосоматических расстройств. Мозг, который может быть как мишенью, так и инициатором стрессовой реакции, запускает процессы, с помощью которых стресс влияет на сердечно-сосудистую и другие системы.

Котова О.В. Урегулированный образ жизни пожилого пациента, включая правильное питание, физические упражнения, отдых и развитие позитивных навыков преодоления трудностей, может существенно изменить способность адаптироваться и минимизировать последствия хронического стресса.

И в заключение мы сочли правильным привести слова из книги «Искусство не стареть» Thomas Louis Hanna (автора термина «соматика»): «Прославление молодости – это оборотная сторона ненависти к старению... Презирать факт старения – это то же самое, что обнаружить полное непонимание самой сути жизни...».

В библиотеку практикующего врача (рекомендуемые Е.С. Акарачковой и О.В. Котовой статьи по влиянию стресса на пожилых людей):

1. Фролькис В.В., Безруков В.В., Кульчицкий О.К. Старение и экспериментальная патология сердечно-сосудистой системы. К.: Наук. Думка. 1994. 248 с. [Frol'kis V.V., Bezrukov V.V., Kul'chickij O.K. Starenie i jeksperimental'naja patologija serdechno-sosudistoj sistemy. K.: Nauk. Dumka. 1994. 248 s. (in Russian)].
2. Информационный бюллетень. Апрель 2016 г. (Интернет-ресурс) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/ru/> [Informacionnyj bjulleten' Aprel' 2016 g. (Internet-resurs) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/ru/> (in Russian)].
3. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // J Clin Epidemiol. 1998. Vol. 51. P.367–375.
4. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // Ann Fam Med. 2005. Vol. 3. P. 223–228.
5. Weyerer S., Eifflaender-Gorfer S., Wiese B. et al. Incidence and predictors of depression in non-demented primary care attenders aged 75 years and older: results from a 3-year follow-up study // Age Ageing. 2013. Vol. 42(2). P.173–180.
6. Pinkhasov A., Singh D., Kashan B. et al. Protocol for Psychopharmacologic Management of Behavioral Health Comorbidity in Adult Patients with Diabetes and Soft Tissue Infections in a Tertiary Care Hospital Setting // Adv Skin Wound Care. 2016 Nov. Vol. 29(11). P.518–526.

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

Применение антиконвульсанта прегабалина в практике ревматолога: терапия остеоартроза коленных суставов

К.М.Н. Е.С. Филатова, к.м.н. Е.Ф. Туровская, профессор Л.И. Алексеева

ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой» РАН, Москва

РЕЗЮМЕ

Основным проявлением остеоартроза (ОА) коленных суставов является хронический болевой синдром. Именно он снижает качество жизни пациентов, заставляет обращаться за медицинской помощью.

Цель исследования: оценить эффективность прегабалина у пациентов с остеоартрозом коленных суставов.

Материал и методы: в исследование было включено 60 пациенток с ОА коленных суставов с наличием нейропатического компонента боли (DN4>4). Методом случайных чисел пациентки разделены на две группы: 1-я группа – получающие терапию ацеклофенаком; 2-я группа – принимающие ацеклофенак + прегабалин в течение 5 нед. Всем вошедшим в исследование пациенткам было проведено клинично-неврологическое обследование с оценкой функционального индекса WOMAC, интенсивности боли при движении, диагностикой нейропатической боли (НБ) (по опроснику DN4 и Pain DETECT), оценкой интенсивности боли по ВАШ в покое.

Результаты: в группе I оказались пациентки с более тяжелым и длительным течением заболевания, более выраженным нейропатическим компонентом болевого синдрома (НКБ), однако рентгенологические изменения в суставах, интенсивность боли по ВАШ (как в покое, так и при движении), качество жизни, выраженность тревоги и депрессии по госпитальной шкале были одинаковыми в обеих группах. Проведенное исследование показало положительную динамику в обеих группах в отношении НКБ, однако комплексная терапия с применением препарата из группы антиконвульсантов (прегабалина) продемонстрировала более значимый положительный эффект не только в отношении НКБ, но и в отношении функциональной активности (по WOMAC) и выраженности боли (по ВАШ).

Заключение: пациентов с ОА коленных суставов необходимо до начала терапии обследовать на предмет наличия выраженной центральной сенситизации с помощью опросников нейропатической боли (DN4). Комплексная терапия с применением антиконвульсанта у пациентов с ОА коленных суставов, имеющих признаки НБ, позволяет не только эффективно уменьшить выраженность болевого синдрома, но и улучшить функциональную активность пациентов, а следовательно, качество жизни.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, хроническая суставная боль, нейропатический компонент боли, прегабалин, ацеклофенак.

Для цитирования: Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. Применение антиконвульсанта прегабалина в практике ревматолога: терапия остеоартроза коленных суставов // РМЖ. 2017. № 25. С. 1893–1897.

ABSTRACT

The use of anticonvulsant pregabalin in rheumatologist practice: therapy of knee osteoarthritis

Filatova E.S., Turovskaya E.F., Alekseeva L.I.

Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

The main manifestation of osteoarthritis (OA) of the knee joints is chronic pain syndrome. It reduces the quality of life of patients, forcing them to seek treatment.

Aim: To evaluate the efficacy of pregabalin in patients with knee osteoarthritis.

Patients and Methods: 60 patients with OA of knee joints with a neuropathic pain component (DN4 > 4) were included in the study. The patients are divided by the random numbers method into two groups: 1-st group – received therapy with aceclofenac; 2nd group - received aceclofenac + pregabalin for 5 weeks. All the patients included in the study had clinical and neurological examination with assessment of WOMAC functional index, pain intensity at movement, the diagnosis of neuropathic pain (NP) (by questionnaire DN4 and Pain DETECT), pain intensity according to the VAS at rest.

Results: the patients of group 1 had a more severe and prolonged course of the disease, a more pronounced neuropathic component of the pain syndrome (NCPS), however, radiologic changes in the joints, pain intensity according to the VAS (both at rest and at movement), quality of life, the severity of anxiety and depression on the hospital scale were the same in both groups. The study showed a positive dynamics in both groups regarding the NCPS, but complex therapy with the use of a drug from the group of anticonvulsants (pregabalin) showed a more significant positive effect not only in relation to NCPS, but also with respect to functional activity (according to WOMAC) and the severity of pain according to the VAS.

Conclusion: patients with OA of knee joints should be examined before beginning the therapy for central sensitization using questionnaires of neuropathic pain (DN4). Complex therapy with anticonvulsants in patients with OA of knee joints with signs of NP allows not only to effectively reduce the severity of the pain syndrome, but also to improve the functional activity of patients, and therefore, the quality of life.

Key words: osteoarthritis of knee joints, chronic articular pain, neuropathic pain component, pregabalin, aceclofenac.

For citation: Filatova E.S., Turovskaya E.F., Alekseeva L.I. The use of anticonvulsant pregabalin in rheumatologist practice: therapy of knee osteoarthritis // RMJ. 2017. № 25. P. 1893–1897.

Основным проявлением остеоартроза коленных суставов является хронический болевой синдром. Именно он снижает качество жизни пациентов, заставляет обращаться за медицинской помощью. Согласно исследованию, проведенному ВОЗ, скелетно-мышечные боли, которые наблюдаются и при ОА, входят в первую десятку более чем 300 заболеваний с наибольшим количеством лет жизни, потерянных вследствие заболевания [1].

Давно отмечено, что большинство средств, которые хорошо действуют при лечении острой боли, неэффективны или недостаточно эффективны при хронической. Хроническая боль отличается от острой не только своей длительностью, но и патогенезом, клиническими проявлениями, лечением и прогнозом [2]. Если острая боль имеет сигнальное значение, то хроническая боль утрачивает это значение и переходит в иную категорию. Она как бы отрывается от конкретных местных патологических процессов и начинает существовать по своим закономерностям. В генезе хронической боли большую роль играют психосоциальные и когнитивно-поведенческие аспекты. Если острая боль рассматривается как симптом, то хроническая боль приобретает черты самостоятельной болезни, которая проявляется не только болью, но и вегетативными, эмоциональными и другими психическими нарушениями, формированием неадаптивного болевого поведения.

Согласно современным представлениям патогенез хронической боли – это сложная многоуровневая система, в которой участвуют механизмы периферической сенситизации, обусловленные активацией болевых рецепторов на перифе-

рии за счет воспаления. При продолжающейся периферической сенситизации включаются центральные механизмы: центральные болевые нейроны становятся гипервозбудимыми, снижается порог их активации, они начинают воспринимать неболевые стимулы как боль (аллодиния), сами генерировать болевые импульсы (вторичная гипералгезия) – это явление называют центральной сенситизацией (ЦС). Также снижается активность антиноцицептивных систем, чему способствует как ЦС, так и многочисленные психосоциальные факторы (тревога, страх, неверные копинг-стратегии и др.).

Источники боли при ОА коленных суставов хорошо изучены ревматологами: ими являются структурные и биохимические изменения, возникающие в кости, синовии, периартикулярных тканях, мышцах. Сам хрящ – это аваскулярная и иннервируемая ткань, не являющаяся источником боли. При ОА источники боли представлены нехрящевыми структурами сустава, включающими синовиальную оболочку, кость и периартикулярные ткани [3].

Воспалительные стимулы инициируют каскад биохимических событий: выделение SP, брадикинина, фактора некроза опухоли α , интерлейкинов, хемокинов, фактора роста нервов, симпатических аминов, лейкотриенов простагландинов и др. Этот воспалительный процесс индуцирует гипералгезию периферических ноцицепторов. Сопровождающий воспалительные изменения ангиогенез стимулирует прорастание новых сенсорных волокон в ткани поврежденного сустава и может способствовать хронизации боли даже после стихания воспаления [4]. Итак, механизмы периферической сенситизации при ОА хорошо изучены и известны.

Однако хроническая боль – это прежде всего заболевание ЦНС: в ее патогенезе участвуют такие центральные механизмы, как ЦС и снижение активности нисходящих антиноцицептивных систем или дезингибиция.

Процессы, происходящие в ЦНС при ОА, в настоящий момент менее известны. Однако имеющиеся данные проясняют роль центральных механизмов. Прежде всего, изучение хронического болевого синдрома при ОА выявило ряд противоречий: отсутствуют корреляции между степенью структурных изменений в области пораженного сустава и интенсивностью боли; у 40% пациентов, имеющих изменения в суставах и окружающих тканях, боль вовсе отсутствует [5], а до 44% пациентов после адекватно выполненного эндопротезирования коленного сустава продолжают испытывать боль [6].

На сегодняшний момент проведены исследования, которые показали, что около трети пациентов с ОА коленного сустава имеют качественные характеристики нейропатической боли: онемение, жжение, аллодинию, прострелы, сравнимые с ударом тока, и др. [7–9].

Особенности хронического болевого синдрома при ОА коленных суставов, возможно объяснить наличием выраженной ЦС у ряда пациентов. При прогрессировании заболевания происходит изменение процессов контроля и модуляции боли, которое приводит к возникновению ряда сенсорных проявлений, ассоциирующихся с типичной нейропатией: локальной и отраженной гипералгезии, аллодинии, дизестезии и гипестезии. Каскад механизмов воспаления усиливает активность периферических ноцицепторов, это явление носит название периферической сенситизации. Длительно существуя, она приводит к спонтанной активности центральных ноцицептивных нейронов и дезингибиции, т. е. ЦС и хронизации процесса [10]. Функциональная МРТ головного мозга показала, что множество областей в головном мозге участвуют в патогенезе хронической боли при ОА: ствол мозга, передняя поясная зона, правая дорзолатеральная префронтальная кора, левая средняя фронтальная извилина и левая латеральная затылочная область [11]. Следовательно, сенситизация цент-

ральных ноцицептивных нейронов может быть причиной разницы между степенью повреждения сустава и клинической интенсивностью боли.

Для терапии хронической боли при ОА наиболее часто используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако от 27% до 61% пациентов продолжают испытывать хроническую боль и не удовлетворены лечением [12].

Согласно современным рекомендациям лечения хронической боли, при наличии нейропатической боли или в тех случаях, когда имеются качественные характеристики нейропатической боли, рекомендовано применение препаратов центрального действия, а именно прегабалина из группы антиконвульсантов.

Цель исследования: оценить эффективность прегабалина в терапии хронического болевого синдрома у больных ОА коленных суставов.

Таблица 2. Снижение качественных характеристик боли по опроснику DN4 в группах I и II на фоне лечения

	Группа I (%)	Группа II (%)	p
Жжение	61	30	0,001
Болезненное ощущение холода	23	59	0,001
Прострел «как ударом тока»	55	35	0,003
Ползание мурашек	42	37	0,1
Покалывание	48	39	0,1
Онемение	37	0	0,001
Зуд	42	80	0,001
Пониженная чувствительность к прикосновению	40	20	0,016
Пониженная чувствительность к покалыванию	61	15	0,001
Аллодиния	60	25	0,001

Таблица 1. Характеристика пациенток группы I и группы II

№	Параметр	Группа I	Группа II	p
1	Возраст	60,20±4,31	59,43±4,66	0,48
2	Рост	161,13±5,61	160,73±5,98	0,69
3	Вес	89,23±13,71	83,72±13,55	0,25
4	ИМТ	38,92±18,02	36,89±18,45	0,27
5	Длительность ОА	12,97±4,86	9,74±6,26	0,02*
6	R-стадия по Келлгрону–Лоуренсу	II – 19 человек III – 11 человек	II – 23 человек III – 7 человек	0,13 0,06
7	WOMAC	1385,30±365,83	1206,04±358,72	0,06
	1	277,50±86,02	236,35±79,78	0,11
	2	107,57±36,99	92,34±41,97	0,15
	3	1000,27±263,86	874,90±261,56	0,05
8	ВАШ (в движении)	61,60±14,91	56,07±22,58	0,43
9	DN4	5,97±1,24	5,35±0,93	0,04*
10	Pain DETECT	17,93±3,87	15,03±5,26	0,02*
11	ВАШ (в покое)	5,87±1,55	6,28±1,98	0,11
12	HADS- T	9,93±4,21	10,0±2,71	0,89
13	HADS - D	7,80±3,88	8,17±2,30	0,66
14	EQ-5D	0,29±0,31	0,26±0,30	0,71
15	ВАШ EQ-5D	45,50±14,34	43,82±15,06	0,81

* различия достоверны

Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 пациенток с ОА коленных суставов, жительницы Москвы и Московской области, они были разделены на две группы. Средний возраст их составил $59,82 \pm 4,46$ года (от 49 лет до 65 лет). Клиническое неврологическое исследование не выявило поражения периферической соматосенсорной нервной системы и центральных ее отделов, способного объяснить появление нейропатических болевых феноменов. Клинические особенности пациенток и исходные данные в обеих группах представлены в таблице 1.

Критерии включения в исследование:

- первичный ОА коленных суставов согласно критериям АРА;
- женщины возраста 45–65 лет;
- жительницы Москвы и Московской области;
- боль нейропатического характера по опроснику DN4;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, не связанным с ОА (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная полинейропатия и др.);
- наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников;
- пациенты, имеющие противопоказания к назначению прегабалина;
- хондропротективная терапия, принимаемая пациентом не менее чем за 3 мес. до начала исследования;
- неподписание информированного согласия.

После обследования и подписания информированного согласия все пациентки были разделены на две группы по 30 человек. Группы были сформированы на основании порядкового номера: нечетные номера образовали группу I, четные – группу II. Группа I получала терапию НПВП ацеклофенак (100 мг 2 р./сут – 42 дня) + прегабалин (75 мг 2 р./сут – 14 дней, 150 мг 2 р./сут – 28 день), группа II получала только монотерапию НПВП ацеклофенаком (100 мг 2 р./сут – 42 дня).

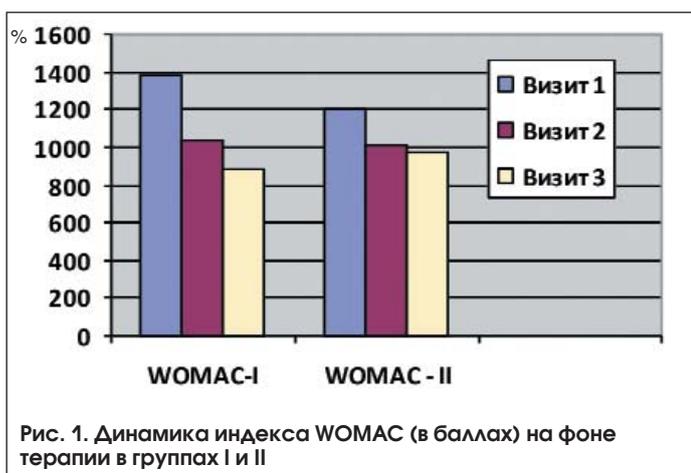


Рис. 1. Динамика индекса WOMAC (в баллах) на фоне терапии в группах I и II

Дизайн исследования включал три визита: визит 1 (включение в исследование, клиничко-неврологическое обследование, функциональный индекс WOMAC, оценка интенсивности боли при движении, диагностика нейропатической боли (опросник DN4 и Pain DETECT), оценка эмоционально-аффективной сферы (опросник HADS), оценка интенсивности боли по ВАШ в покое, оценка качества жизни (опросник EQ-5D), визит 2 на 14-й день (функциональный индекс WOMAC, оценка интенсивности боли в движении), визит 3 на 42-й день (аналогичный визиту 1).

Результаты

Основные характеристики пациенток при включении в исследование свидетельствовали о достоверно более выраженном нейропатическом компоненте болевого синдрома (НКБ) по данным опросников DN4 и Pain DETECT ($5,97 \pm 1,24$ vs $5,35 \pm 0,93$, $p < 0,04$) и ($17,93 \pm 3,87$ vs $15,03 \pm 5,26$, $p < 0,02$), соответственно, большей длительности заболевания ($12,97 \pm 4,86$ vs $9,74 \pm 6,26$, $p < 0,02$) в группе I. Также для них была характерна более выраженная функциональная недостаточность по индексу WOMAC ($1295,67 \pm 370,41$ vs $874,90 \pm 261,56$, $p < 0,05$). Следовательно, путем случайной рандомизации в группе I оказались пациентки с более тяжелым и длительным течением заболевания, более выраженным НКБ, однако рентгенологические изменения в суставах, интенсивность боли по ВАШ (как в покое, так и в движении), качество жизни, выраженность тревоги и депрессии по госпитальной шкале были одинаковыми в обеих группах.

Оценка качественных характеристик боли по опроснику DN4 показала в процентном соотношении большую положительную динамику в группе I с применением комплексной терапии (НПВП + прегабалин) по следующим показателям: жжение, прострелы «как ударом тока», ползание мурашек, покалывание, онемение, пониженная чувствительность к прикосновению и покалыванию, аллодиния (табл. 2).

Полученные данные позволяют говорить о наличии ЦС у ряда пациентов с АО коленного сустава, поскольку комплексная терапия, направленная на центральные механизмы боли, оказала более значимое улучшение качественных

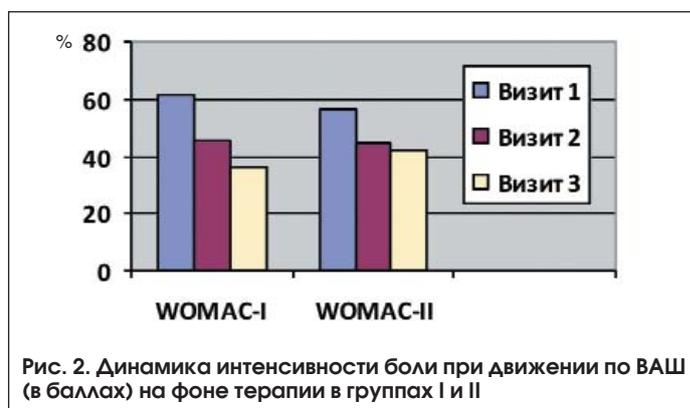


Рис. 2. Динамика интенсивности боли при движении по ВАШ (в баллах) на фоне терапии в группах I и II

Таблица 3. Динамика показателей НКБ в группах I и II на фоне терапии

Показатель	Группа I			Группа II		
	Визит 1	Визит 3	p	Визит 1	Визит 3	p
DN4	$5,97 \pm 1,24$	$2,97 \pm 1,83$	0,0001	$5,35 \pm 0,93$	$3,79 \pm 2,29$	0,0001
Pain DETECT	$17,93 \pm 3,87$	$9,34 \pm 6,18$	0,001	$15,03 \pm 5,26$	$12,24 \pm 6,29$	0,02

характеристик боли – уменьшения выраженности жжения, прострелов, онемения, пониженной чувствительности к холоду и прикосновению, аллодинии (главного маркера ЦС).

Динамика показателей функциональной активности (индекс WOMAC) в обеих группах на фоне терапии представлена на рисунке 1. Изменение индекса в группе I в ходе трех визитов носило достоверный характер: $1385,30 \pm 365,83$ vs $1034,70 \pm 402,37$ vs $886,64 \pm 456,31$ на трех визитах соответственно ($p=0,01$). Улучшение показателей составило 35%. В группе II индекс WOMAC изменился: $1206,04 \pm 358,72$ vs $1016,45 \pm 428,52$ vs $976,55 \pm 408,02$, однако статистически достоверное улучшение было между 1-м и 2-м визитами ($p=0,002$) в отличие от 2-го и 3-го визитов ($p=0,49$). Улучшение составило 19%.

Динамика показателей интенсивности болевых ощущений по ВАШ (шкала от 0–100 мм) при движении в области коленных суставов была идентична показателям индекса WOMAC. Положительные изменения отмечались в обеих группах: в группе I ($61,60 \pm 14,91$ vs $45,34 \pm 16,14$ vs $36,24 \pm 18,09$) достоверно между визитами ($p=0,01$); в группе II ($56,07 \pm 22,58$ vs $44,86 \pm 18,68$ vs $41,96 \pm 24,04$) достоверного улучшения между 2-м и 3-м визитами не произошло ($p=0,41$) (рис. 2).

Достоверные изменения показателей WOMAC и ВАШ на протяжении всей терапии (визиты 1–3) свидетельствуют о более длительном действии комплексного лечения, включающего прегабалин, в отличие от относительно более кратковременного эффекта монотерапии НПВП.

Показатели НКБ оценивались до начала терапии (визит 1) и через 42 дня (визит 3). Терапия в обеих группах имела положительное влияние согласно опросникам DN4 и Pain DETECT. Однако следует обратить внимание на то, что комплексная терапия с применением прегабалина показала статистически более значимый положительный эффект на выраженность нейропатической боли (табл. 3).

За время исследования у 20% (6 человек) группы I отмечались головокружения или ощущение «пьяной головы» в первые 3–5 сут от начала лечения с последующим самостоятельным купированием; дискомфорт и боли в эпигастриальной области были отмечены в обеих группах: в группе I α у 20% (6 человек), в группе II α 24% (7 человек), однако добавление омепразола к основной терапии купировали нежелательные явления. Одна пациентка из группы II была исключена из исследования после 2-го визита из-за подозрения на инфаркт миокарда (в специализированном отделении диагноз не подтвердился).

Обсуждение

При назначении терапии хронического болевого синдрома следует учитывать его механизмы. Так, при ОА коленных суставов ноцицептивный механизм является очевидным и обусловлен воспалительным и дегенеративным процессом в области пораженного сустава. В недавно проведенном исследовании Е.Ф. Туровской было показано, что нейропатические черты при отсутствии каких-либо признаков поражения нервной системы были обнаружены у 37% пациентов [13]. Эти данные подтверждают также рядом зарубежных исследований.

Показана эффективность дулоксетина у 30% пациентов с ОА коленных суставов по сравнению с плацебо [14], под-

тверждена роль супраспинальных механизмов в патогенезе хронической боли при ОА коленных суставов с помощью функциональной МРТ [11]. Суммируя эти данные, можно полагать, что в ряде случаев боль при ОА коленных суставов носит смешанный характер: ноцицептивный и дисфункциональный и основным механизмом, поддерживающим в этих случаях боль в хроническом состоянии, является ЦС. Нейропатические черты и недостаточную эффективность НПВП можно объяснить именно ЦС как ведущим механизмом.

Направленная терапия является залогом успеха подавления хронической боли. В связи с этим нами было проведено исследование эффективности комбинированной терапии (ацеклофенак + прегабалин) и монотерапии (ацеклофенак), направленных на оба механизма – ноцицептивный и дисфункциональный. Отбор пациенток осуществляли с помощью опросника нейропатической боли DN4. Этот опросник выявляет клинические характеристики нейропатической боли у пациентов с ОА коленных суставов, однако неврологический осмотр не выявил признаков поражения нервной системы, поэтому эти характеристики были расценены в качестве признаков ЦС как ведущего механизма. Проведенное исследование показало, что комбинированная терапия, в состав которой входил НПВП (ацеклофенак) и антиконвульсант (прегабалин), была более эффективной при наличии признаков ЦС у пациентов с ОА коленных суставов и действовала более длительно – на протяжении всего курса (42 дня) терапии.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сформулировать следующие практически рекомендации для более эффективного лечения ОА коленных суставов:

- пациентов с ОА коленных суставов необходимо до начала терапии обследовать на наличие выраженной ЦС с помощью опросников нейропатической боли (DN4);
- при оценке >4 баллов по опроснику DN4 целесообразно назначение комбинированной терапии, включающей НПВП и прегабалин в дозе 150–300 мг/сут для более эффективного контроля боли.

Литература

1. Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 гг. // Российский журнал боли. 2015. Т. 40(3–4). С.11–18 [Davydov O.S. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013 // Rossiyskiy zhurnal boli. 2015. T.40(3–4). S.11–18 (in Russian)].
2. Болевые синдромы в неврологической практике, 3-е изд. / под ред. проф. В.Л. Голубева. 2010. С.7–12, 44–68 [Bolevie sindromi v nevrologicheskoi praktike, izd.3. pod red. prof. V.L. Golubeva. 2010. S.7–12, 44–68 (in Russian)].
3. Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. 2014. Т.52(4) С.438–444. doi:10.14412/1995-4484-2014-438-444 [Turovskaya E.F., Alekseeva L.I., Filatova E.G. Current ideas about the pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthritis // Rheumatology Science and Practice. 2014. T52(4) S.438–444. doi:10.14412/1995-4484-2014-438-444 (in Russian)].
4. Hee-Jeong Im, Jaesung Kim et al. Alteration of Sensory Neurons and Spinal Response to an Experimental Osteoarthritis pain Model // Arthritis Rheum. 2010 October. Vol. 62(10). P.2995–3005. doi: 10.1002/art.27608
5. Nidhi Sofat, Vivian Ejindu, Patrick Kiely. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing // Rheumatology. 2011. Vol. 50(12). P.2157–2165 https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker283
6. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D. et al. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants // Pain. 2011. Vol. 152. P.566–72. https://doi.org/ 10.1016/j.pain.2010.11.023.

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

Влияние вискоаплиментарной терапии с использованием гиалуроната натрия на потребность в эндопротезировании коленных суставов при остеоартрозе

Д.м.н. Е.А. Беляева, О.С. Авдеева

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз (ОА) – самое распространенное заболевание суставов у человека. В последние годы все более широкое применение находят препараты гиалуроновой кислоты (ГК) для внутрисуставного введения.

Цель исследования: изучение влияния вискоаплиментарной терапии препаратом ГК Ферматрон на потребность в эндопротезировании коленных суставов у пациентов с ОА.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с верифицированным диагнозом ОА за период с 2013 по 2015 г. Для анализа были сформированы 2 группы пациентов (основная – 388 человек (295 женщин и 93 мужчины) и контрольная – 378 человек (276 женщин и 102 мужчины)). Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 9,5$ года. Для объективизации полученных данных были выделены 3 возрастные подгруппы: 50–60 лет, 61–70 лет и старше 71 года. Пациенты контрольной группы получали традиционную терапию ОА. Пациенты основной группы дополнительно применяли внутрисуставное введение препарата Ферматрон 1% 2 мл курсами по 3 инъекции в целевой сустав с интервалом в 7 дней. Количество проведенных курсов варьировало от 1 до 3 с интервалами 8–12 мес. Оценка потребности в эндопротезировании суставов проводилась на конец 2015 г.

Результаты: через 3 года в основной группе общее количество пациентов, нуждающихся в эндопротезировании, составило 11,1%, что почти в 2 раза ниже аналогичного показателя в контрольной группе – 21,3% ($p < 0,05$). Потребность в эндопротезировании у пациентов основной группы, получавших Ферматрон курсами 3-кратно, достоверно ниже во всех возрастных группах по сравнению с контрольной и составляет в возрасте 51–60 лет 10,10% и 21,65%; в возрасте 61–70 лет – 12,24% и 33,3%; в возрасте старше 71 года – 29,17% и 50% соответственно ($p < 0,05$). Для пациентов старше 71 года с IV рентгенологической стадией в основной и контрольной группах различия недостоверны.

Выводы: внутрисуставное введение препарата ГК Ферматрон 1% 2 мл может применяться для лечения пациентов всех возрастных групп с ОА коленных суставов не только с целью модификации симптомов заболевания, но и для отдаления сроков эндопротезирования суставов. При этом наилучший эффект от проводимой терапии отмечается при повторении курсов с интервалами от 8 до 12 мес.

Ключевые слова: остеоартроз, коленные суставы, вискоаплиментарная терапия, Ферматрон, потребность в эндопротезировании.

Для цитирования: Беляева Е.А., Авдеева О.С. Влияние вискоаплиментарной терапии с использованием гиалуроната натрия на потребность в эндопротезировании коленных суставов при остеоартрозе // РМЖ. 2017. № 25. С. 1898–1904.

ABSTRACT

Effect of viscosupplementary therapy with sodium hyaluronate on the need for the knee replacement in osteoarthritis

Belyaeva E.A., Avdeeva O.S.

Tula State University, Medical Institute

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease in humans. In recent years, the use of hyaluronic acid (HA) preparations for intra-articular administration has been increased.

Aim. To study the effect of viscosupplementary therapy with AC "Fermatron" on the need for the knee replacement in patients with osteoarthritis.

Patients and Methods. A retrospective analysis of medical records of patients with a verified diagnosis of OA for the period from 2013 to 2015 was conducted. For the analysis 2 groups of patients were formed (the main group -388 people (295 women and 93 men) and the control group-378 people (276 women and 102 men)). The average age of the patients was 63.5 ± 9.5 years. To objectify the data obtained, three age subgroups of 50-60 years old, 61-70 years old and over 71 years old, were identified. Patients of the control group received traditional OA therapy. Patients of the main group additionally received the intra-articular injections of the drug "Fermatron" 1% 2 ml by courses of 3 injections into the target joint with an interval of 7 days. The number of courses varied from one to three with 8-12 months intervals. Assessment of the need for the knee replacement was carried out at the end of 2015.

Results. After three years in the main group, the total number of patients requiring the joint replacement was 11.1%, which was almost two times lower than in the control group - 21.3% ($p < 0.05$). The need for the joint replacement in the patients of the main group who received the "Fermatron" by three times courses is significantly lower in all age groups than in the control group, and it amounts to correspondingly 10.10% and 21,65% at the age of 51-60 years; 12.24% and 33.3% at the age of 61-70 years; 29.17% and 50% ($p < 0.05$) at the age of 71 years. For patients older than 71 years with IV radiographic stage in the main and control groups, the differences are not reliable.

Conclusions. Intra-articular administration of the drug "Fermatron" 1% 2 ml can be used to treat patients of all age groups with OA of knee joints, not only to modify the symptoms of the disease, but also to delay the joint replacement. In this case, the best effect of the therapy is observed when the courses are repeated at intervals of 8 to 12 months.

Key words: osteoarthritis, knee joints, viscosupplementary therapy, "Fermatron", need for the joint replacement

For citation: Belyaeva E.A., Avdeeva O.S. Effect of viscosupplementary therapy with sodium hyaluronate on the need for the knee replacement in osteoarthritis // RMJ. 2017. № 25. P. 1898–1904.

Введение

Остеоартроз (ОА) (или остеоартрит) – самое распространенное заболевание суставов у человека. Это вторая основная причина инвалидизации пожилых пациентов после патологии сердечно-сосудистой системы. В России ОА страдают 13% взрослого населения, что составляет около 14 млн человек [1].

Термином «остеоартроз» обозначают гетерогенную группу заболеваний со схожими морфологическими признаками и рентгенологическими изменениями. ОА редко развивается у лиц моложе 40 лет и может поражать любой из 200 синовиальных суставов. При этом в патологический процесс вовлекаются все структурные компоненты сустава: хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, суставная капсула, связки, периастикулярные мышцы. Наиболее часто патологические изменения происходят в тазобедренных, коленных суставах, дистальных межфаланговых суставах кисти, запястно-пястном суставе первого пальца кисти, первом плюснефаланговом суставе и в дугоотростчатых суставах шейного и поясничного отделов позвоночника [2, 3].

Разные формы ОА имеют сходные клинические проявления – это боль в суставе, связанная с нагрузкой, кратковременная скованность и тугоподвижность после пребывания в статичной позе, крепитация (хруст) при движениях в суставе. Возможна также деформация сустава за счет отека мягких периастикулярных тканей или небольшого выпота (типично для коленных суставов). В поздних стадиях могут определяться деформация сустава, его нестабильность и атрофия мышц в области пораженного сустава. При рентгенологическом исследовании у больных с ОА выявляются такие общие признаки, как сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, кисты, остеофиты по краям суставных поверхностей.

При ОА последовательно происходят следующие патоморфологические изменения: появление микротрещин, потеря гладкости хряща, фрагментация суставного хряща, обнажение субхондральной кости и ее кистозная перестройка, формирование остеофитов и прогрессирование субхондрального склероза.

В патогенезе заболевания ведущую роль играют матриксные металлопротеиназы и агреканызы – ферменты, вызывающие деградацию хряща. Эти ферменты стимулируются провоспалительными цитокинами, в т. ч. ИЛ-1 и адипокинами (адипонектин, резистин и др.), что иллюстрирует значение воспаления в развитии ОА [2, 3].

ОА относится к заболеваниям, прогрессирующим во времени, но при назначении своевременной адекватной терапии процесс может стабилизироваться, усугубления нарушений функциональной способности суставов не произойдет.

Поскольку ОА поражает преимущественно пожилых людей, имеющих массу других заболеваний (со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта и др.), подход к терапии этих больных должен быть взвешенным и отвечать самым строгим требованиям безопасности.

Современная терапия ОА направлена на замедление темпов прогрессирования деструктивных изменений в суставе, купирование болевого синдрома, сохранение функции суставов. Для этого используется целый комплекс медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

Среди немедикаментозных методов предлагается обучение больных в школах здоровья, контроль массы тела, ортезирование, физические упражнения, физиотерапевтические методы лечения.

В качестве медикаментозной терапии традиционно применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для быстрого облегчения боли и подавления воспаления, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС) при реактивных синовитах коленного сустава, периастикулярные блокады с ГКС при энтезитах, теносиновитах, бурситах, противовоспалительные препараты медленного действия (хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат, неомыляемые жиры авокадо и сои, диацереин) [4].

Проблемы использования НПВП у пожилых пациентов с полиморбидностью связаны с множеством специфических побочных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы (повышение кардиоваскулярного риска, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, дестабилизация артериального давления), почек (прогрессирование хронической болезни почек, развитие интерстициального нефрита) и ЖКТ (эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ, повышение риска кровотечений). Кроме того, длительное применение неселективных НПВП может способствовать прогрессированию деструкции суставного хряща и усугублять клинические проявления ОА [5].

В последние годы все более широкое применение находят препараты гиалуроновой кислоты (ГК) для внутрисуставного введения. Они рекомендованы к применению Американской коллегией ревматологов, Европейской антиревматической лигой, Международным обществом по изучению ОА для уменьшения болевого синдрома и улучшения функции коленных суставов как метод, обладающий высокой степенью безопасности при правильном техническом проведении процедуры внутрисуставного введения препарата [6, 7].

Сегодня ГК достаточно широко применяется в различных областях медицины, фармакологии и косметологии. История создания фармакологических препаратов на основе ГК восходит к началу прошлого века, когда в 1918 г. П. Левин и Дж. Лопес-Суарес выделили из стекловидного тела и пуповинной крови полисахарид, состоящий из глюкозамина и глюкуроновой кислоты с примесью небольшого количества сульфатированных цепей. Этот полисахарид получил название мукоитинсерной кислоты, сегодня известной как ГК [8].

Лабораторная идентификация ГК была проведена К. Мейером совместно с Дж. Палмером в 1934 г. из стекловидного тела глаза быка, что и определило название кислоты (от греч. *hyalos* – стекловидный).

Первый опыт практического применения ГК связан с именем выдающего советского врача Н.Ф. Гамалеи, который впервые в мировой медицине в 1943 г. использовал регенераторные свойства ГК в повязках для обмороженных красноармейцев в военно-полевом госпитале № 1321. Источником ГК для препарата, названного впоследствии «Регенератор», была пуповинная кровь [8]. В тот период не были известны ни микро-, ни макромолекулярные свойства, ни формула молекулы, ни механизмы действия ГК, но уже появился первый опыт ее применения для восстановления поврежденных тканей.

Интерес к медицинскому применению ГК возрастал с середины 1960-х гг., когда были предприняты первые попытки синтеза гиалуроната натрия в лабораториях Японии, Швеции, США.

В 1981 г. комиссия IUPAC по номенклатуре полисахаридов рекомендовала вместо термина «гиалуроновая кислота» применять либо точное указание соли «гиалуронат натрия», либо без уточнения катиона использовать термин «гиалуронан», т. к. экстракция природной ГК приводит к выделению ее в форме соли. За рубежом первые образцы гиалуроната натрия с молекулярной массой более 1,0 млн Да и достаточно высокой степенью очистки были получены в 1968–1970 гг. методом экстракции из биоматериалов. Е. Балац в 1979 г. впервые ввел термин «вискохирургия», он же обосновал применение гиалуронана в офтальмологии и артрологии. В конце 1980-х гг. в Японии и Канаде были одобрены для клинического применения первые коммерческие продукты гиалуронана [8].

В настоящее время на российском фармакологическом рынке присутствуют две основные группы препаратов ГК. Первая группа – это препараты гиалуроната натрия (гиалуронаны) с молекулярной массой не более 4000–5000 кДа, содержащие прямые полимерные цепи из N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, образующие в растворителе петли случайной формы. Вторая группа – это гиаланы, содержащие поперечно сшитые молекулы гиалуронана с высоким молекулярным весом – до 6000 кДа и гелеобразной консистенцией.

Наибольшее применение в клинической практике нашли производные ГК с линейной структурой молекул и молекулярной массой от 500 до 5000 кДа и периодом полувыведения до 17 ч [9].

Обоснованием применения ГК для лечения ОА является ее биологическая роль, заключающаяся в том, что молекулы ГК необходимы для построения хрящевого матрикса и являются главным компонентом синовиальной жидкости, отвечающим за ее вязкоэластические свойства. В норме содержание ГК в суставной жидкости составляет 2,5–3,5 мг/мл, а средняя молекулярная масса ее молекул – 3140 кДа. При ОА происходят снижение концентрации ГК, уменьшение размера ее молекул, что в результате приводит к нарушению строения коллагенового матрикса хряща и прогрессирующим деструктивным изменениям.

Со временем стало понятно, что ГК не только является «строительным материалом», но и обладает другими важными свойствами. Известно, что гиалуронат натрия обладает противовоспалительным и анальгетическим действием, реализующимся вследствие снижения концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО и др.) в суставе, подавления активности металлопротеиназ, снижения продукции брадикинина и прямого влияния на ноцицептивную систему. Важнейшим эффектом экзогенного гиалуронана является стимуляция синтеза эндогенной ГК и протеогликанов. Механизмы репаративного действия гиалуронана, вероятно, связаны как с обеспечением через CD44-рецептор хемотаксиса мезенхимальных стволовых клеток в зону репарации хряща, так и с наращиванием синовиоцитами экспрессии факторов роста: соединительнотканного, трансформирующего фактора роста бета-1 и васкулярно-эндотелиального фактора роста [10–12].

Во многих клинических исследованиях показано снижение болевого синдрома на фоне применения производных ГК. Продолжительность эффекта от лечения препаратами гиалуронана составляет, по данным разным авторам, от 6 до 24 нед., а иногда и до 12 мес. [13, 14].

Учитывая весь спектр эффектов препаратов ГК, можно предположить, что их применение влияет на течение ОА, способствуя стабилизации процесса и отдаляя сроки эндопротезирования суставов у больных с III и IV рентгенологическими стадиями по Kellgren – Lawrence.

Хирургическое лечение при ОА показано в случае выраженных функциональных нарушений и при сохраняющемся болевом синдроме, **на фоне проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии**. Несмотря на хорошие результаты эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов, увеличение сроков функционирования протезов, сегодня одной из основных целей терапии ОА является максимальное отдаление сроков эндопротезирования в связи с высокой вероятностью осложнений при повторном оперативном вмешательстве на протезированном суставе. Кроме того, удовлетворенность пациентов результатами хирургического лечения значительно выше при эндопротезировании тазобедренного сустава по сравнению с коленным.

Цель исследования

Нами было предпринято ретроспективное исследование с целью изучения влияния вискоапплиментарной терапии препаратом ГК Ферматрон на потребность в эндопротезировании коленных суставов у пациентов с ОА.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (историй болезни и амбулаторных карт) пациентов городского ревматологического центра городской больницы № 9 г. Тулы за 3-летний период – с 2013 по 2015 г. Все пациенты имели верифицированный диагноз ОА, соответствующий критериям ACR (1987): боль в коленных суставах, утренняя скованность <30 мин; рентгенологически II–IV стадии по Kellgren – Lawrence.

Для анализа были сформированы 2 группы пациентов (основная и контрольная), сопоставимые по возрасту, полу, рентгенологическим стадиям ОА. Количество пациентов в основной группе – 388 человек, в контрольной – 378 человек. Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 9,5$ года, распределение по полу: в основной группе женщин – 295 (76%), мужчин – 93 (24%); в контрольной группе: женщин – 276 (73%), мужчин – 102 (27%). Преобладание женщин в группах исследования обусловлено более высокой распространенностью у них гонартроза по сравнению с мужчинами. Для объективизации полученных данных в каждой группе были выделены 3 возрастные подгруппы: 50–60 лет (в среднем $55,6 \pm 2,4$ года), 61–70 лет ($65,8 \pm 4,2$) и старше 71 года ($74,5 \pm 3,1$).

Пациенты контрольной группы получали традиционную терапию ОА: НПВП, симптом-модифицирующие средства медленного действия, ФТЛ. Пациенты основной группы наряду с традиционной терапией применяли внутрисуставное введение препарата Ферматрон 1% 2 мл (молекулярный вес гиалуроната натрия – 1 млн Да) курсами по 3 инъекции в целевой сустав с интервалом в 7 дней.

Ферматрон – препарат гиалуроната натрия четвертого поколения. При его производстве учтены недостатки предыдущих поколений препаратов. Изготовлен путем бактериальной ферментации, стерилизация производится по методу микромембранной фильтрации с сохранением максимальной нативности препарата, pH стабилизация проводится фосфатным буферным раствором, идентичным человеческому, поддерживает pH 7,4. Имеет оптимальный молекулярный вес 1,1–2,2 млн Да. Весь цикл производства от синтеза до упаковки проходит на заводе-изготовителе в Великобритании. На каждом этапе производства осуществляется строгий контроль качества препарата.

Количество проведенных курсов варьировало от 1 до 3 с интервалами 8–12 мес. Все пациенты, получавшие Ферматрон, были распределены по подгруппам в зависимости от количества курсов внутрисуставных инъекций.

Потребность в эндопротезировании через 3 года определялась по установленным показаниям: необратимое нарушение функции сустава, некупируемый интенсивный болевой синдром, нарушающий ночной сон [15].

Статистический анализ проводился с использованием критерия Хи-квадрат, отличительная особенность которого заключается в непараметричности, т. е. независимости от формы распределения. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В обеих исследуемых группах присутствовали пациенты со II–IV рентгенологическими стадиями ОА по Kellgren – Lawrence. Преобладали больные с тяжелым течением ОА III и IV рентгенологической стадии, наибольшую по численности группу составили пациенты с III стадией, поскольку именно эта группа больных особенно интересна для анализа, т. к. нуждается в наиболее интенсивной терапии, имеет показания к хирургическому лечению (табл. 1).

Оценка потребности в эндопротезировании суставов проводилась на конец 2015 г. За 3-летний период разные пациенты провели 1, 2 или 3 курса инъекционной терапии препаратом Ферматрон 1% 2 мл. В зависимости

Таблица 1. Распределение пациентов в основной и контрольной группах по рентгенологическим стадиям ОА по Kellgren – Lawrence, чел. (%)

Группы пациентов	II ст.	III ст.	IV ст.
Основная (n=388)	145 (37%)	221 (57%)	22 (6%)
Контрольная (n=378)	144 (38%)	208 (55%)	26 (7%)

Таблица 2. Количество пациентов с потребностью в эндопротезировании от общего количества пациентов, получавших терапию в основной группе, чел. (%)

Возрастные подгруппы, лет	Количество курсов терапии		
	1	2	3
51–60	72/7 (10,0%)*	70/5 (7,1%)	20/1 (5,0%)*
61–70	60/10 (16,7%)*	86/8 (9,3%)	32/1 (3,1%)*
Старше 71	10/7 (70%)*	8/2 (25%)	30/2 (6,7%)*

* $p < 0,05$

от количества курсов терапии они были распределены на 3 группы (табл. 2), для каждой из которых оценивалась потребность в эндопротезировании.

Выяснилось, что 1 курс внутрисуставного введения Ферматрона мало влияет на снижение потребности в эндопротезировании, тогда как 3-кратное повторение курсов лечения ассоциировано со снижением потребности в эндопротезировании во всех возрастных группах, но особенно у пациентов старше 71 года со II и III рентгенологическими стадиями: потребность при 3-кратном проведении курсов лечения Ферматроном оказалась ниже в 10 раз по сравнению с однократным курсом лечения (рис. 1). Высокий процент больных старше 71 года, нуждающихся в эндопротезировании после 1 курса введения Ферматрона, обусловлен преобладанием среди них пациентов с IV рентгенологической стадией. Так, в возрастной группе 51–60 лет потребность в эндопротезировании у больных, которые провели 1 курс внутрисуставного введения Ферматрона, через 3 года составила 10%, а у больных, осуществивших 3 курса лечения, – 5% ($p < 0,05$). В группе 61–70 лет потребность в эндопротезировании у пациентов, которые провели 3 курса лечения Ферматроном, более чем в 5 раз ниже (3,1%), чем у пациентов, получивших 1 курс внутрисуставного введения (16,7%).

Различия в потребности в эндопротезировании после 1 и 3 курсов терапии достоверны во всех возрастных группах ($p < 0,05$).

При анализе потребности в эндопротезировании через 3 года наблюдения в основной и контрольной группах получено достоверное подтверждение эффективности внутрисуставного введения препарата Ферматрон для снижения потребности в эндопротезировании во всех возрастных группах и при всех рентгенологических стадиях гонартроза. Межгрупповые различия достоверны (табл. 3–5). Так, в основной группе общее количество пациентов, нуждающихся в эндопротезировании через 3 года наблюдения, составило 11,1%, что почти в 2 раза ниже аналогичного показателя в контрольной группе – 21,3% ($p < 0,05$).

У пациентов со II рентгенологической стадией гонартроза потребность в эндопротезировании возникла в связи с наличием некупируемого болевого синдрома. Эти единичные случаи у больных старше 61 года свиде-

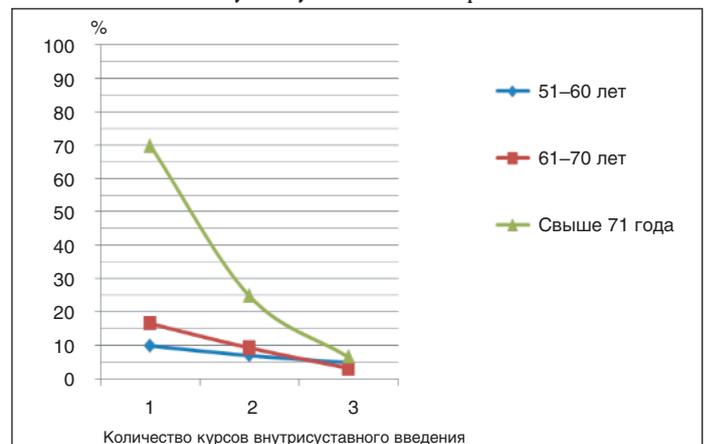


Рис. 1. Зависимость потребности в эндопротезировании суставов от количества курсов внутрисуставного введения Ферматрона

Таблица 3. Распределение пациентов в основной группе на конец исследования

Возрастные подгруппы, лет	R-стадия по Kellgren – Lowrence	Общее количество пациентов, чел.		Количество пациентов, нуждающихся в эндопротезировании, чел. (%)	
51–60	II	56	162	0 (0,00)	13* (8,02)
	III	99		10 (10,10)*	
	IV	7		3 (42,86)	
61–70	II	71	178	1 (1,40)	19* (10,67)
	III	98		12 (12,25)*	
	IV	9		6 (66,67)	
Старше 71	II	18	48	1 (5,56)	11 (22,92)
	III	24		7 (29,17)*	
	IV	6		3 (50,00)	
Итого		388		43 (11,1)*	

* $p < 0,05$

Таблица 4. Распределение пациентов в контрольной группе на конец исследования

Возрастные подгруппы, лет	R-стадия по Kellgren – Lowrence	Общее количество пациентов, чел.		Количество пациентов, нуждающихся в эндопротезировании, чел. (%)	
51–60	II	66	167	0 (0,00)	23 (13,77)*
	III	97		21 (21,65)*	
	IV	4		2 (50,00)	
61–70	II	60	151	0 (0,00)	34 (22,52)*
	III	81		27 (33,33)*	
	IV	10		7 (70,00)	
Старше 71	II	18	60	2 (11,11)	24 (40,00)
	III	30		15 (50,00)*	
	IV	12		7 (58,33)	
Итого		378		81 (21,43)*	

* $p < 0,05$

тельствуют об известном феномене несоответствия выраженности рентгенологических изменений клиническим проявлениям ОА. Ожидаемыми были результаты по оценке потребности в эндопротезировании у пациентов в возрасте 71 года и старше, у которых отмечался наибольший стаж заболевания, в этой возрастной категории в целом достоверных различий между основной и контрольной группой не получено. Это можно объяснить присоединением нейропатического компонента хронической боли, а также формированием нестабильности сустава, деформацией конечности, поражением связочного аппарата, развитием тяжелых энтезопатий, изменениями периартикулярных мышц в связи с длительным стажем заболевания.

Наиболее интересны данные, полученные у пациентов всех возрастных групп с III рентгенологической стадией

ОА. Потребность в эндопротезировании у пациентов основной группы, получавших Ферматрон, достоверно ниже во всех возрастных группах по сравнению с контрольной и составляет в возрасте 51–60 лет – 10,10% и 21,65%; в возрасте 61–70 лет – 12,24% и 33,3%; в возрасте старше 71 года – 29,17% и 50% соответственно (различия достоверны, $p < 0,05$). Эти различия обусловлены снижением интенсивности боли и расширением объема движений в целевом суставе среди пациентов, получавших Ферматрон.

Обсуждение

Лечение ОА представляет собой сложную задачу, особенно в связи с наличием у подавляющего большинства пациентов коморбидности, осложняющей применение НПВП, парацетамола, наркотических анальгетиков. В связи с этим все большую роль начинают играть препараты для локальной внутрисуставной терапии, в первую очередь – производные ГК.

Современные представления о применении гиалуронана в артрологии основаны на утверждении, что виско-супплицментарная терапия эффективнее плацебо уменьшает боль и способствует улучшению функции суставов при минимальном количестве побочных эффектов [15]. Эти эффекты позволяют снижать потребности в эндопротезировании у пациентов с ОА наиболее нагруженных суставов: коленных и тазобедренных.

При этом в одном из метаанализов показано, что улучшение маловероятно у больных старше 65 лет при

Таблица 5. Результаты статистического анализа потребности в эндопротезировании

Группы пациентов	Исходы у обследуемых пациентов, чел.		
	Необходимость эндопротезирования (вероятность)	Нет необходимости эндопротезирования (вероятность)	Всего (вероятность)
Основная	43 (0,06)*	351 (0,46)	388 (0,51)
Контрольная	81 (0,10)*	297 (0,39)	378 (0,49)
Итого	124 (0,16)	642 (0,84)	766 (1,00)

* $p = 0,027$ ($p < 0,05$)

Ферматрон®

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ЭКСПЕРТНОЕ
РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЗА

Ферматрон® абсолютно идентичен синовиальной жидкости. Представляет 4-е поколение препаратов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения.

Производится в Великобритании, гарантирует безупречное качество. Обладает высоким профилем безопасности.

- Препарат нового поколения, получен методом бактериальной ферментации *Streptococcus equi*
- Стерилизован методом микромембранной фильтрации
- Стабилизирован фосфатным буфером, сохраняет в синовиальной жидкости постоянный pH 7,4
- Поддерживает метаболические, барьерные и протекторные свойства синовиальной жидкости
- Стимулирует клетки синовии, активирует синтез эндогенного гиалуронана
- Блокирует разрушение хряща, поддерживает гомеостаз в суставном матриксе

Рег. номер: ФСЗ 2010/08749



Ферматрон® 1% – 2 мл
ММ = 1 млн дальтон
3-5 инъекций на курс
продолжительность лечения
3-5 недель



Ферматрон® Плюс 1,5% – 2 мл
ММ = 2 млн дальтон
2-3 инъекции на курс
продолжительность лечения
2-3 недели



Ферматрон® С 2,3% – 3 мл
Cross-linked
1 инъекция на курс

полной потере суставной щели [16], что согласуется с полученными нами результатами в возрастной группе старше 71 года у пациентов с IV рентгенологической стадией ОА коленных суставов по Kellgren – Lawrence.

Исходя из результатов проведенного исследования, основной целевой группой для проведения вискоасплиментарной терапии являются пациенты моложе 70 лет со II и III рентгенологическими стадиями ОА по Kellgren – Lawrence. У пациентов с IV рентгенологической стадией ОА коленных суставов потребность в эндопротезировании тоже снижается, но в меньшей степени – в связи с тяжелыми структурными изменениями самого сустава и периапартулярных тканей, также являющихся источником стойкого болевого синдрома.

Достоинствами инъекционной терапии с применением гиалуронана считаются: направленное воздействие препарата непосредственно в очаге поражения, противовоспалительное и вероятное структурно-модифицирующее действие и длительный период последействия после окончания курса внутрисуставной терапии [17, 18]. Применение препаратов ГК обеспечивает результаты, которых ожидают пациенты от проведения лечения ОА: уменьшение боли и тугоподвижности в суставе. Это способствует расширению двигательной активности, повышению общего тонуса и позволяет отодвинуть сроки эндопротезирования сустава либо отказаться от его проведения.

Несмотря на большой опыт по проведению операций эндопротезирования суставов и хорошие отдаленные результаты оперативного лечения, в ряде случаев возможно возникновение таких осложнений, как вывих имплантата, перелом ножки эндопротеза, миграция компонентов эндопротеза, перипротезные переломы, послеоперационные перипротезные инфекции, повреждение собственной связки надколенника, тромбоземболии, стойкие некупируемые послеоперационные гоналгии [19, 20]. Поэтому хирургическое лечение должно проводиться только после констатации неэффективности всех видов консервативной терапии.

Применение препаратов ГК на этапе консервативного лечения обусловлено специфическими механизмами действия экзогенного гиалуроната: способностью снижать концентрацию провоспалительных медиаторов, влиять на функциональную активность иммунных клеток, повышать продукцию протеогликанов и эндогенной ГК [21–23], что обеспечивает клиническую эффективность гиалуронанов.

С учетом полученных результатов исследования внутрисуставное введение препарата ГК Ферматрон 1% 2 мл может применяться для лечения пациентов всех возрастных групп с ОА коленных суставов не только с целью модификации симптомов заболевания, но и для отдаления сроков эндопротезирования суставов. При этом наилучший эффект от проводимой терапии отмечается при неоднократном повторении курсов внутрисуставного введения Ферматрона с интервалами от 8 до 12 мес.

Безопасность, хорошая переносимость и высокая эффективность вискоасплиментарной терапии свидетельствуют о значимости этого метода лечения для улучшения прогноза у пациентов с ОА крупных суставов.

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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступающие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.)

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

 Двойная
уверенность



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)
Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 капсуле 1 раз/сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация; детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер. ЛП-002402 от 18.03.2014.
Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Lázár
Фотосъемка проведена
в конной школе братьев Лазар
Lazar Brothers
www.lazarbros.ru

РЕКЛАМА 04/2017

Компания, 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

САМЫЙ ПРИМЕНЯЕМЫЙ в мире препарат АСК для профилактики инфаркта и инсульта^{1,*}



в удобной
календарной
упаковке**



ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА

Минимальное количество ЖК-осложнений по сравнению с другими препаратами АСК благодаря кишечнорастворимой оболочке²⁻⁵

135
руб./мес

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

Аспирин® Кардио – оригинальный антиагрегантный препарат за 135 рублей на месяц профилактики^{6-7,***}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АСПИРИН®КАРДИО

Лекарственная форма: таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 1 таблетка содержит 100 мг или 300 мг ацетилсалициловой кислоты. **Показания к применению:** первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия; профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения); профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения; профилактика тромбозов глубоких вен и тромбозов поверхностных вен и ветвей (в том числе, при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам в составе препарата или нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; одновременное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; беременность (I и III триместры) и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности); тяжелое нарушение функции почек; тяжелое нарушение функции печени; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA. **С осторожностью:** повышенная чувствительность к анальгетикам, противовоспалительным препаратам, противоревматическим препаратам, а также аллергические реакции на другие вещества; наличие в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, в том числе хронические и рецидивирующие поражения желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; одновременное применение с антикоагулянтами; при подагре, гиперуриемии; при нарушении функции печени; при нарушении функции почек; при нарушениях кровообращения, возникающих вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения; при бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, хронических заболеваниях дыхательной системы, а также аллергических реакциях на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница); при тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы; во II триместре беременности; при предполагаемом хирургическом вмешательстве (включая незначительные, например, экстракция зуба); при одновременном применении со следующими лекарственными средствами: метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю; антикоагулянтами, тромболитическими или другими антиагрегантными средствами; НПВП (в том числе ибупрофеном, напроксеном); дигоксином; гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулином; вальпроевой кислотой; алкоголем (алкогольные напитки в частности); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. **Побочные действия:** геморрагическая анемия*, железодефицитная анемия* с соответствующими клинико-лабораторными признаками и симптомами, гемоліз*, гемолитическая анемия*; гиперчувствительность, лекарственная непереносимость, аллергический отек и ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактические реакции, анафилактический шок с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями; геморрагический инсульт или внутричерепное кровотечение, головокружение, шум в ушах; кардио-респираторный дистресс-синдром†; геморрагия, операционные кровотечения, гематомы, мышечные кровоизлияния; носовое кровотечение, анафилактический синдром (бронхоспазм), ринит, заложенность носа; диспепсия, боль со стороны желудочно-кишечного тракта, боль в животе, кровоточивость десен, воспаление желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные кровотечения, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, перфоративные язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (с соответствующими клиническими симптомами и лабораторными изменениями); нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз; кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; кровотечения из мочеполовых путей, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность.

* связано с кровотечением;

† связано с тяжелыми формами дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы;

‡ связано с тяжелыми аллергическими реакциями;

§ у пациентов с нарушением функции почек или сердечно-сосудистыми нарушениями, имеющимися до начала лечения препаратом Аспирин® Кардио.

Регистрационный номер: П N015400/01. Актуальная версия инструкции от 23.08.2017 г. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария. Производство готовой лекарственной формы: Байер АГ, Германия. **Производитель (выпускающий контроль качества):** Байер Биттерфельд ГмбХ, Германия. Отпускается без рецепта врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

*За исключением пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов, включая пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза.

**Для форм выпуска Аспирин® Кардио 100 мг № 28 таб. и № 56 таб.

***В расчете на месяц профилактики: № 28 таблеток.

ЖК-осложнения – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта; АСК – ацетилсалициловая кислота.

1. Отчет международной исследовательской Компании IMS Health Мидас за период декабря 2016 г.
2. Dammann H. et al. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1109-1114.
3. Адаптировано из источника: Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Сравнительная оценка переносимости и безопасности препаратов АСК у пациентов с ИБС. Артериальная гипертензия. 2009; 15(4).
4. Darius H. Aspirin protect. Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit. Pharm Ztg August 2006.
5. Рафальский В.В. Сравнительная оценка кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей по тесту "Растворение". Российский кардиологический журнал. 2010; 86 (6): 51-55.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Аспирин® Кардио от 23.08.2017 г.
7. Отчет международной исследовательской Компании IMS Health в средних розничных ценах за период MAT 08*2017.

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru



АСПИРИН®КАРДИО
СПЕЦИАЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ АСПИРИН