

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ

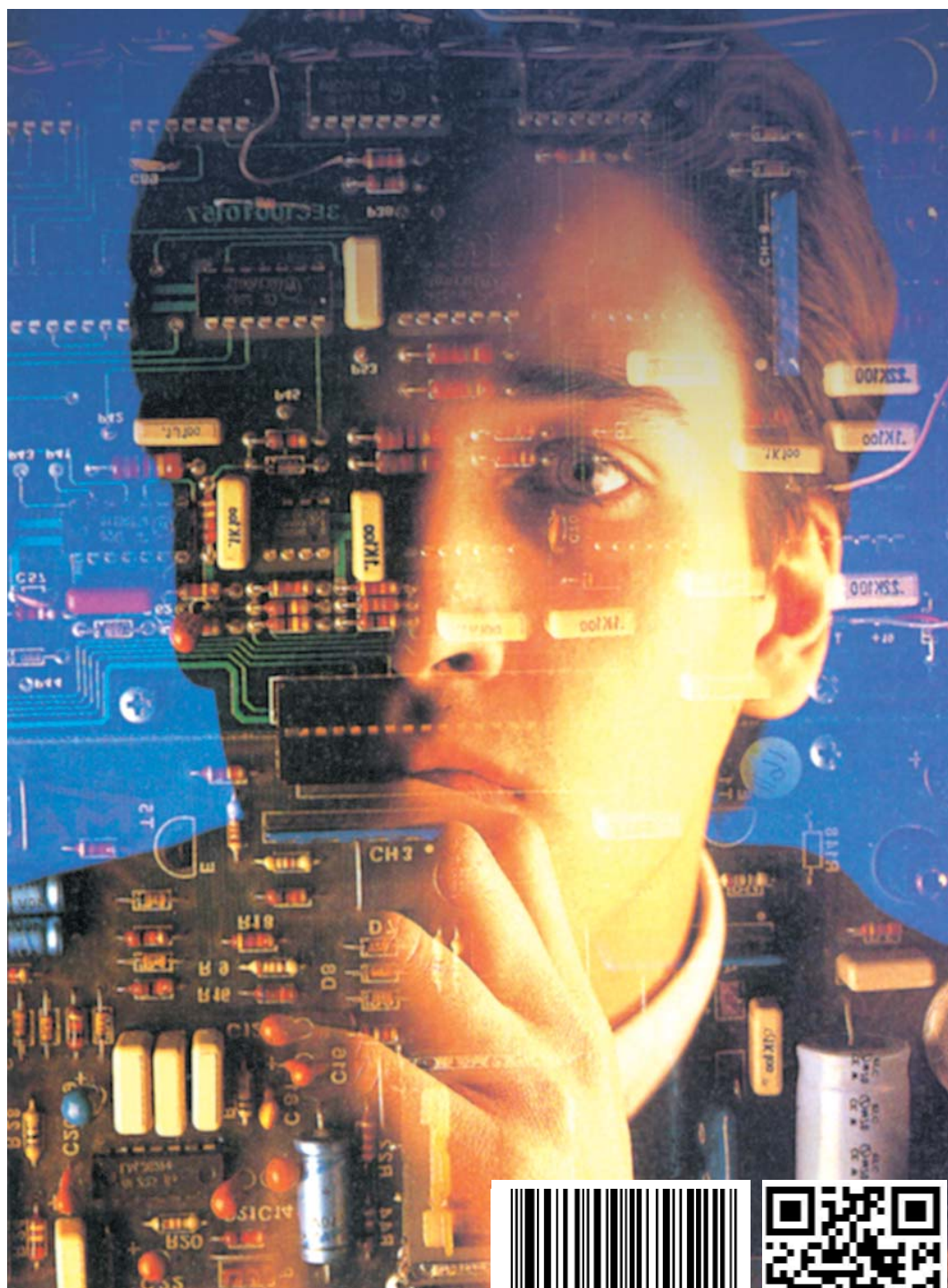
Возможности диагностики и лечения додементных когнитивных расстройств, дебютирующих в молодом возрасте, а также деменции сосудистого генеза; ведение пациентов с болевыми синдромами

КАРДИОЛОГИЯ

Организации мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих непрямые антикоагулянты; изменение подходов к лечению больных атеросклерозом; клинические случаи метастатических опухолей перикарда

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Формирование в России концепции здорового образа жизни; ведение больных с легочной артериальной гипертензией при системных ревматических заболеваниях; внезапная смерть у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна



4 602009 279522



сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям всех органов и систем человека.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Содержание:

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Медико-социальные аспекты формирования в России концепции здорового образа жизни 995
А.Д. Каприн, Л.М. Александрова,
В.В. Старинский

НЕВРОЛОГИЯ

Когнитивные нарушения и деменция сосудистого генеза 1000
М.Ю. Максимова, М.А. Пирадов

Комбинированный препарат в терапии болевого синдрома 1006
Г.В. Раменская, А.А. Пилипович

Додементные когнитивные расстройства, дебютирующие в молодом возрасте: возможности диагностики и лечения 1014
О.В. Колоколов, А.Ю. Малеина,
А.М. Колоколова

Применение различных форм нимесулида у пациентов с поясничной болью 1021
П.Р. Камчатнов, М.А. Евзельман,
А.В. Чугунов

РЕВМАТОЛОГИЯ

Легочная артериальная гипертензия при системных ревматических заболеваниях: алгоритмы ведения больных 1026
М.З. Каневская

Базисные противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога 1033
С.С. Сологова, В.Н. Чубарев,
М.Л. Максимов, Е.М. Григорьевских,
Н.А. Лапкина

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го типа 1039
Р.И. Сагирова, А.Ф. Вербовой

Патогенетическое обоснование включения таурина в лечение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 1043
М.Е. Стаценко, С.В. Туркина,
И.А. Тыщенко, Е.Е. Горбачева

КАРДИОЛОГИЯ

Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна 1052
О.О. Грищенко, Т.О. Бродовская,
И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина

Современный подход к организации мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих непрямые антикоагулянты 1057
М.В. Хруслов, А.Е. Бирюков,
Е.А. Бобровская, Д.С. Щигорев,
И.В. Пономарева

Изменение подходов к лечению больных атеросклерозом в 2017 году: сохраняется ли роль статинов? 1061
С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид,
И.М. Кузьмина

Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность 1067
Н.А. Мазур

Роль эплеренона в лечении кардиоваскулярной патологии 1073
А.А. Трошина

Метастатические опухоли перикарда (клинические случаи) 1077
Л.А. Николенко, Д.И. Алёхин,
Е.С. Николенко

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

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

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

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

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

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

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лешенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург
Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

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

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

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

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

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

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

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

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

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

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

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

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

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

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

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

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

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

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

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

Медико-социальные аспекты формирования в России концепции здорового образа жизни

Академик РАН А.Д. Каприн, к.б.н. Л.М. Александрова, профессор В.В. Старинский

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются вопросы взаимосвязи и взаимозависимости понятий «здоровье» и «здоровый образ жизни» (ЗОЖ). Описаны проблемы, связанные с недостаточной информированностью о ЗОЖ, а также низкой престижностью и социальной значимостью занятий спортом среди молодежи. Представлен анализ факторов риска, связанных с образом жизни населения, определяющих распространенность хронических неинфекционных заболеваний (употребление табака, нерациональное питание, недостаточная физическая активность и пагубное употребление алкоголя), показано значение ЗОЖ в профилактике и борьбе с этими заболеваниями. Подробно в рамках ЗОЖ обсуждаются вопросы рационального питания, физкультурной активности, противодействия табакокурению, потреблению алкогольных напитков. Формированию основ ЗОЖ препятствует нехватка знаний и навыков по организации работы с населением, возникающая в результате преимущественной ориентации врачей на лечебную работу. Профессиональная деятельность каждого медицинского работника независимо от специальности и занимаемой должности должна быть направлена на повышение медицинской информированности, гигиенической грамотности, оптимизацию профилактической и медико-социальной активности населения. Улучшения в состоянии здоровья российского населения могут быть достигнуты путем реализации комплекса межведомственных мероприятий, направленных на формирование ЗОЖ.

Ключевые слова: здоровье, здоровый образ жизни, профилактика, факторы риска.

Для цитирования: Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В. Медико-социальные аспекты формирования в России концепции здорового образа жизни // РМЖ. 2017. № 14. С. 995–999.

ABSTRACT

Medical and social aspects of formation of the healthy lifestyle concepts in Russia

Kaprin A.D., Alexandrova L.M., Starinsky V.V.

Moscow Scientific Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – Branch of National Medical Radiology Research Center

The article deals with the interrelation and interdependence of the concepts "health" and "healthy lifestyle". Problems associated with insufficient information about HLS are described, as well as low prestige and social importance of sports among young people. The authors analyze the risk factors related to the way of life of the population, determining the prevalence of chronic non-infectious diseases (tobacco use, improper feeding, lack of physical activity and harmful alcohol use), and show the importance of a healthy lifestyle in the prevention and control of these diseases. The article discusses in detail the issues of nutrition, physical activity, tobacco and alcohol consumption control. The formation of the foundations of the healthy lifestyle is hampered by a lack of knowledge and skills in organizing work with the population that results from the doctors' preference for the treatment. The professional activity of every medical professional, regardless of his specialty and position, should be aimed at increasing medical awareness, hygienic literacy, optimizing the preventive and medico-social activities of the population. Improvements in the health status of the Russian population can be achieved through the use of a set of interagency activities aimed at creating a healthy lifestyle.

Key words: health, healthy lifestyle, prevention, risk factors.

For citation: Kaprin A.D., Alexandrova L.M., Starinsky V.V. Medical and social aspects of formation of the healthy lifestyle concepts in Russia // RMJ. 2017. № 14. P. 995–999.

Здоровье всегда считалось высшей ценностью, основой долгой и активной жизни. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), здоровье — это «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов» [1]. Здоровый образ жизни (ЗОЖ) является предпосылкой для развития разных сторон жизнедеятельности человека, достижения им активного долголетия и полноценного выполнения социальных функций, для активного участия в трудовой, общественной, семейно-бытовой, досуговой формах жизнедеятельности [2].

Существует достаточно большое количество смыслового определения понятия ЗОЖ:

– наиболее оптимальная система поведения человека в повседневной жизни, позволяющая ему максимально реали-

зовать свои духовные и физические качества для достижения душевного, физического и социального благополучия [3];

– модель жизнедеятельности, связанная с представлениями о личной и социальной ценности здоровья, средствах, формах и способах его сбережения [4];

– поведение, направленное на сохранение и укрепление здоровья как физического, так и социально-психического, ориентированность личности на укрепление и развитие личностного и общественного здоровья, реализующегося в профилактике заболеваний [5];

– сложившийся у человека способ организации производственной, бытовой, культурной сторон жизнедеятельности, позволяющий в той или иной мере реализовать свой творческий потенциал [6] и др.

Таким образом, здоровье является результатом жизнедеятельности индивида, отражением его образа жизни, а

ЗОЖ – это поведенческие реакции и деятельность человека, направленные на профилактику болезней и укрепление здоровья. По разным оценкам, если принять уровень здоровья за 100%, то состояние здоровья человека зависит на 50–55% именно от образа жизни, на 20% — от состояния окружающей среды, на 18–20% — от генетической предрасположенности и лишь на 8–10% — от деятельности системы здравоохранения [7–9].

В настоящее время отечественное здравоохранение рассматривает проблему **формирования здоровья и ЗОЖ** как одно из приоритетных направлений развития, что отражено в нормативных документах государственного и ведомственного уровня. Согласно Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г., «сохранение и укрепление здоровья населения Российской Федерации возможно лишь при условии формирования приоритета здоровья в системе социальных и духовных ценностей российского общества путем создания у населения экономической и социокультурной мотивации быть здоровым и обеспечения государством правовых, экономических, организационных и инфраструктурных условий для ведения здорового образа жизни» [10]. В целях совершенствования политики в сфере здравоохранения, направленной на сохранение и укрепление здоровья граждан, президентом Российской Федерации В.В. Путиным был подписан указ, ориентированный на формирование ЗОЖ россиян [11]. Важнейшую роль в улучшении здоровья населения и увеличении продолжительности жизни должно играть формирование единой профилактической среды, основным компонентом которой является ЗОЖ, повышение престижности здоровья как фактора активного и творческого долголетия [12].

Государственные меры по формированию ЗОЖ населения России согласуются с общемировой концепцией укрепления здоровья (health promotion), в соответствии с которой граждане сознательно участвуют в обеспечении условий, направленных на сохранение и укрепление собственного здоровья и охрану здоровья других лиц. Политика отечественной системы здравоохранения предусматривает приоритетное развитие таких направлений деятельности, как повышение уровня медицинской информированности и гигиенической грамотности, оптимизация профилактической и медико-социальной активности населения. Федеральным законом от 01.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» установлен приоритет профилактики в сфере охраны здоровья [13].

Несомненно, что потребность в различных видах медико-оздоровительных услуг и их активное использование в значительной мере определяются уровнем медицинской информированности и медико-социальной активности населения. Исследование, проведенное в Санкт-Петербурге, показало, что 68,3% горожан, участвовавших в опросе, считали свои знания о способах и методах поддержания и укрепления здоровья неполными. В группе жителей с низким уровнем медицинской информированности обнаружены более высокие показатели заболеваемости, в отличие от лиц с высоким уровнем медицинской информированности, обладавших более благоприятными характеристиками социально-гигиенического поведения [14].

Данные исследования, выполненного Социологическим центром Российской академии государственной службы при Президенте РФ в 2009 г., иллюстрируют большой инте-

рес россиян к ЗОЖ (67,4%) [15]. При этом женщины в большей степени, чем мужчины, заинтересованы данной проблематикой. Подавляющее большинство граждан (92,1%) согласно с необходимостью ведения ЗОЖ каждым человеком. Эксперты отмечают, что в сознании большинства представителей всех социально-демографических групп и слоев российского общества здоровье как ценность прочно занимает одну из самых высоких позиций среди других жизненных ориентиров вместе с такими ценностями, как семья и дети. Вместе с тем, вопреки высокому ценностному отношению населения к ЗОЖ, на практике прослеживается иная ситуация: более 40% граждан отметили, что они не ведут ЗОЖ. Еще более категоричная позиция по этому поводу выражена во мнениях экспертов: 83% опрошенных считают, что большинство населения не ведет ЗОЖ.

При изучении иерархии ценностных ориентиров среди молодых жителей г. Тюмени в возрасте от 16 до 25 лет самый высокий рейтинг получило «семейное благополучие», далее – «интересная и разнообразная работа» и «здоровье». Однако среди способов проведения свободного времени первые 5 мест определились следующим образом: «сидеть» в Интернете – 38%, общаться с друзьями – 26%, смотреть телевизор – 12%, отдыхать на природе – 8%, а заниматься физкультурой и спортом – лишь 5%. По мнению авторов, молодежь не видит взаимозависимости ценностей «спорт и занятия физкультурой» и «здоровье», что обусловлено недостаточной информированностью о ЗОЖ и низкой престижностью и социальной значимостью занятий спортом среди молодежи [16].

Таким образом, препятствием на пути к ЗОЖ может стать дефицит знаний у населения. Пропаганда ЗОЖ влечет за собой ряд важных положительных тенденций развития системы здравоохранения и общества в целом. Возрастает роль профилактической составляющей оказания медицинской помощи, что способствует снижению, во-первых, распространенности среди населения факторов риска (ФР) развития социально значимых заболеваний, во-вторых, показателей заболеваемости и инвалидизации, в-третьих, экономических затрат государства на лечение и социальные выплаты.

Особенно остро проблема недостаточности знаний о ЗОЖ стоит в процессе воспитания детей, воспитания с раннего возраста здоровых привычек и навыков. Состояние здоровья подрастающего поколения важно для развития нации, это один из ведущих показателей благополучия общества и государства, отражающий не только настоящую ситуацию, но и дающий прогноз на будущее [17].

Ведущая роль в формировании у ребенка основ ЗОЖ принадлежит семье, т. к. именно в ней формируется и развивается личность, прививаются основы поведения для адаптации в обществе. Выступая как первый воспитательный институт, связь с которым человек ощущает на протяжении всей своей жизни, семья формирует нормы поведения личности. Творческий потенциал, психоэмоциональная составляющая мировосприятия, в т. ч. и основы ЗОЖ, формируются в дошкольный период и зависят целиком от родителей [18, 19].

Проблема снижения уровня здоровья детей всех возрастных групп приобрела в настоящее время большую социальную значимость. Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что наблюдаются неблагоприятная динамика основных показателей здоровья учащихся по мере обучения в школе, учащение перехода острых за-

болеванний в хронические, увеличение удельного веса школьников с патологией взрослого периода, рост случаев инвалидности и смертности среди подростков [20]. Доля непосредственного влияния факторов внутришкольной среды на формирование здоровья учащихся составляет от 21 до 27%. Анализ динамики нервно-психического здоровья детей в школьный период показывает, что абсолютно здоровыми и оптимально адаптированными являются лишь треть первоклассников, к шестому году обучения количество таких детей снижается до 22%. За время обучения среди школьников в 5 раз возрастает частота нарушений органов зрения, в 3 раза – патология пищеварения и мочеполовой системы, в 5 раз – нарушение осанки, в 4 раза – нервно-психических расстройств [21].

Не лучше обстоят дела и с состоянием здоровья студенческой молодежи: за последние 10 лет общая заболеваемость увеличилась более чем на треть; за годы обучения в вузе число здоровых студентов сокращается в среднем на 26%, хронически больных – увеличивается на 20%. Результаты анкетирования показывают, что 80% респондентов знают, что такое ЗОЖ и его принципы. Среди ФР, вредящих здоровью, опрошенные студенты прежде всего отметили злоупотребление алкоголем и курение (80%), стрессы и конфликты (71%), перегруженность учебно-профессиональными заданиями (59%), недостаток двигательной активности и загрязнение окружающей среды (40%) [22].

Профессиональное медицинское сообщество в основном позиционирует ЗОЖ как систему оздоровительных мероприятий, обеспечивающих гармоничное развитие и укрепление здоровья, повышение работоспособности людей, продление их долголетия. Сегодня профилактика рассматривается как активный метод укрепления и сохранения здоровья населения, при этом существующие в настоящее время подходы в пропаганде основ ЗОЖ преимущественно направлены лишь на профилактику ФР. Ведущими изменяемыми поведенческими ФР развития неинфекционных заболеваний являются употребление табака, нерациональное питание, недостаточная физическая активность и пагубное употребление алкоголя. По оценкам экспертов, воздействию на них позволит предотвратить по меньшей мере 80% болезней сердца, инсультов и случаев диабета, 40% онкологических заболеваний [23].

Главным приоритетом ЗОЖ россияне считают соблюдение принципов **правильного и полноценного питания** [15, 24]. Далее следуют правильное сочетание труда и отдыха – 50,5%, достаточный и здоровый сон – 46,4%, отказ от вредных привычек – 43,9%, закаливание, занятия физкультурой и спортом – 43,1%, пребывание на свежем воздухе – 41,0%. Для меньшей части россиян ЗОЖ – это соблюдение личной гигиены – 29,5%, регулярный отдых с использованием отпуска – 23,8%, доброжелательные отношения в семье и с коллегами по работе – 23,4%, своевременное обращение в медицинские учреждения для предупреждения заболеваний – 22,8%, регулярный и безопасный секс – 17,5%, культурный досуг, духовное развитие – 14,0% [15].

Несмотря на то, что 52,8% населения и 65,8% экспертов связывают понятие ЗОЖ с рациональным питанием, лишь 31,4% респондентов, ведущих, по их мнению, ЗОЖ, правильно питаются. Для каждого четвертого (26,5%) неправильное питание становится обстоятельством, мешающим поддерживать здоровье в хорошем состоянии. В основном так считает молодое поколение в возрасте от 18 до 24 лет

– 35,9%, для респондентов старше 60 лет данное обстоятельство менее важно – 16,5%. Правильное питание для населения возрастной группы 60 лет и старше становится основным способом поддержания ЗОЖ (37,7%). Для респондентов с низким уровнем доходов главным критерием является стоимость приобретаемой пищи (65,0%), только треть из них выбирает продукты, полезные для здоровья. Для опрошенных с высоким уровнем доходов определяющее значение имеют вкусовые характеристики продукта (56,9%) и его качество (54,5%), 46,3% материально обеспеченных лиц отмечают в продуктах важность пользы для здоровья [25].

Нерациональное питание – одна из основных причин повышения индекса массы тела и ожирения. По данным ВОЗ, 26,5% взрослых россиян страдают ожирением, среди мужчин этот ФР отмечен в 18,6% случаев, среди женщин – в 32,9% [26]. Медико-социальная значимость проблемы имеет глобальный масштаб и определяется тем, что у 60% взрослых больных ожирение дебютировало в детском возрасте: в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела, из них 15% страдают ожирением [27]. В России данные показатели колеблются на уровне 8–10% с явной тенденцией к росту, с прогнозируемым удвоением количества пациентов каждые три десятилетия [28].

Важной составляющей ЗОЖ является **физкультурная активность человека**, способствующая повышению устойчивости организма к воздействию внешних факторов. Гиподинамия, возникающая как «следствие противоречия между потребностью в генетически определяемом объеме необходимых для нормальной жизнедеятельности организма человека физических движений и их реальным удовлетворением» [29], является одним из самых значительных ФР, негативно влияющих на здоровье человека. По данным социологического опроса, в России в сферу физкультурно-оздоровительной деятельности в той или иной степени вовлечены лишь 18% учащихся школ и 21% студентов [29].

В 2008 г. недостаточная физическая активность была названа четвертым по значимости ФР смерти, вызвавшим 6% от общего числа случаев смерти в мире [30]. В России за период с 1995 по 2011 г., т. е. за время, эквивалентное только половине поколения, физическая активность в стране снизилась на 18%. По прогнозам экспертов, к 2030 г. дальнейшее снижение может составить 32%, что обусловит сокращение продолжительности жизни сегодняшних детей на 5 лет по сравнению с поколением их родителей [31].

Курение является самым опасным для здоровья фактором образа жизни. Потребление табака является причиной почти 6 млн случаев смерти в мире ежегодно, из которых около 5,4 млн – случаи смерти активных курильщиков или бывших таковыми и более 600 тыс. – пассивных курильщиков [32]. Мужчины, выкуривающие 15 сигарет и более, и женщины – 6 сигарет и более в день живут соответственно на 10,5 и 6 лет меньше некурящих [33].

Подчас курящие люди мало информированы о последствиях табакокурения. Опрос, проведенный в 2009 г. в Китае, показал, что только 38% курильщиков знали, что курение вызывает ишемическую болезнь сердца, и лишь 27% знали, что эта привычка вызывает инсульт [34]. Несмотря на активные профилактические меры, курение остается распространенной причиной заболеваний среди взрослого населения и подростков. По данным 2011 г., 40% взрослых

россиян употребляли табак, в мужской популяции показатель составлял 59%, в женской – 25% [26]. Это почти в 2 раза выше, чем в странах Организации экономического сотрудничества и развития, в которых табакокурению подвержено около 21% жителей [35].

Вместе с тем потребление табака – единственная полностью предотвратимая и контролируемая причина смерти в мире. После присоединения в 2008 г. к рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака [36] в РФ начала проводиться активная политика противодействия табакокурению, включающая меры информационного и ограничительного характера. Важнейшим шагом в их реализации стало принятие Федерального закона от 23 февраля 2013 г. № 15 «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» [37], запретившего курение в общественных местах и установившего запрет продажи табачной продукции несовершеннолетним, запрет рекламы табака и пр., что нашло поддержку в обществе. По данным опроса взрослого населения страны, 76% граждан, в т. ч. более половины курильщиков, поддержали ограничение торговли табачной продукцией, более 85% – запрет ее рекламы и запрет курения табака на определенных территориях [38].

Аналогичные оценки были получены Фондом общественного мнения в опросе населения об отношении к антитабачным мерам, проведенном в июне 2014 г.: 8 из 10 россиян, в т. ч. половина курильщиков, и 9 из 10 бывших курильщиков положительно оценили принятые государством меры [39]. Одновременно были последовательно повышены ставки акцизов на табачную продукцию и алкогольные напитки: с 2008 г. по 2014 г. ставки акцизов на сигареты выросли в 5,9 раза, на крепкий алкоголь – в 2,9 раза, на слабый алкоголь – в 3,6 раза, на пиво – в 6,6 раза. Принятые меры по ограничению табакокурения и потребления алкогольных напитков оказались результативными: число некурящих лиц в возрасте 15 лет и старше увеличилось с 61,8% в 2011 г. до 63,5% в 2014 г. [39]; продажа алкогольных напитков в расчете на душу населения в абсолютном алкоголе снизилась с 9,7 л в 2008 г. до 8,5 л в 2013 г. [40, 41]. По оценкам Минздрава России, за период с 2008 г. по 2014 г. произошло снижение среднестатистического потребления алкогольной продукции в абсолютном алкоголе с 16,2 до 11,6 л соответственно [39].

Алкоголь является психоактивным веществом, вызывающим зависимость. Рост потребления на 1 л на человека в год в диапазоне 10–18 л сокращает продолжительность жизни у мужчин на 1 год, у женщин – на 4,6 мес. [42]. Кроме онкологических заболеваний употребление алкоголя связано с риском развития психических и поведенческих нарушений (включая алкогольную зависимость) и таких неинфекционных заболеваний, как болезни органов пищеварения (циррозы печени, панкреатиты, панкреонекрозы и др.), органов дыхания (запущенные случаи пневмоний) и сердечно-сосудистой системы (кровоизлияния в органы на фоне гипертонических кризов, инфаркты миокарда, инсульты и др.), а также травм в результате насилия и дорожно-транспортных аварий. В России подавляющее большинство смертей от внешних причин происходит в состоянии алкогольного опьянения, а смертность от заболеваний органов пищеварения, спровоцированных хронической алкоголизацией, среди трудоспособного населения увеличилась на 9,3% [43]. Уровень потерь, связанных с алкоголизацией населения, в среднем по России составляет

26% от всех смертей, достигая у мужчин 30% и более 15% у женщин, при этом пик массового приобщения к потреблению алкоголя сместился с возрастной страты 16–17 лет в группу 14–15 лет, а первые пробы алкоголя, кончающиеся случаями тяжелого опьянения, – в 12 лет [44].

ЗОЖ становится нормой во всех развитых странах. В последние годы в российском обществе все отчетливее складывается понимание того, что успех в развитии каждого гражданина, института семьи и государства в целом во многом зависит от ЗОЖ. Обеспечение ЗОЖ россиян входит в число приоритетов государственной социальной политики. Федеральной целевой программой формирования здорового образа жизни как составной части Концепции демографической политики РФ на период до 2025 г. [45] и приоритетным национальным проектом в сфере здравоохранения «Здоровье» [46] определены основные задачи – стимулирование здорового поведения населения и создание условий для ЗОЖ. Парадигма процесса формирования ЗОЖ рассматривается как комплекс мероприятий, направленных на сохранение здоровья и пропаганду ЗОЖ, мотивирование граждан к личной ответственности за свое здоровье и здоровье своих близких, разработку персонализированных подходов по формированию ЗОЖ и борьбу с ФР развития заболеваний, просвещение и информирование населения о вреде табакокурения и злоупотребления алкоголем; предотвращение социально значимых заболеваний, в т. ч. среди детей; увеличение продолжительности активной жизни [47].

Участие в формировании ЗОЖ является неотъемлемой частью профессиональной деятельности каждого медицинского работника независимо от специальности и занимаемой должности. По мнению ряда авторов [48, 49], препятствием в проведении эффективной работы по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию основ ЗОЖ в практическом здравоохранении являются прежде всего профессиональные причины, обусловленные недостатком знаний и навыков по организации работы с населением, возникающим в результате преимущественной ориентации врачей на лечебную работу, а также низкой вовлеченностью среднего медицинского персонала в профилактическую деятельность. Таким образом, главными преградами для улучшения качества оказываемой населению медицинской помощи выступают не недостаток финансирования и современного оборудования, а не соответствующий современным требованиям уровень квалификации медицинских работников, оплаты их труда, недостаточная мотивация к профессиональному росту. В 2014 г. Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» провел социологический опрос, показавший, что в стране сложился и поддерживается дефицит доверия населения к медикам. Доля россиян, уверенных в том, что профессиональный уровень большинства врачей в России ниже, чем требуется, составила 58% (в 2008 г. – 56%); а доля согласных с тем, что врачи больше заботятся о своих доходах, чем о пациентах, достигла 60% (в 2008 г. – 58%) [50]. Вместе с тем анализ исследований Всероссийским центром изучения общественного мнения, свидетельствует, что 41% россиян, пользовавшихся медицинскими услугами за период с 2014 по 2016 г., оценили текущую ситуацию в сфере здравоохранения как «очень хорошую» или «скорее хорошую», что указывает на наметившуюся умеренно-позитивную

динамику удовлетворенности населения медицинской помощью и здравоохранением в целом [51].

Улучшения в состоянии здоровья населения страны могут быть достигнуты за счет развития ЗОЖ и профилактики заболеваний. Отечественным здравоохранением на основе уже сложившихся организационных форм определены стратегия и задачи осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию ЗОЖ [52]. Однако следует подчеркнуть, что разработка и реализация моделей формирования ЗОЖ предполагают поэтапное развитие комплекса межведомственных мероприятий, направленных на формирование ЗОЖ населения на всех уровнях: региональном, муниципальном, сельском, локальном, групповом, индивидуальном. Эта сфера ресурсоемкая, требующая больших экономических вложений. По мере улучшения экономической ситуации и появления возможностей пересмотра существующей бюджетной политики государственное финансирование здравоохранения должно быть увеличено и вырасти с 3,6–3,7% ВВП до среднего уровня стран Центральной и Восточной Европы, составляющего 4,8–4,9% ВВП [53].

Литература

1. Устав (конституция) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Нью-Йорк. 1946. 22 июля. Электронный ресурс: <http://lawmix.ru/medlaw/37047> (дата обращения 27.12.2016) [Ustav (konstitucija) Vsemirnoj organizacii zdavoohranenija (VOZ). N'ju-Jork. 1946. 22 ijulja. Jelektronnyj resurs: <http://lawmix.ru/medlaw/37047> (data obrashhenija 27.12.2016) (in Russian)].
2. Крючкова А.В., Князева А.М., Князев А.В. и др. Здоровый образ жизни – верный путь к долголетию // Прикладные информационные аспекты медицины. 2014. № 2. С. 92–98 [Krjuchkova A.V., Knjazeva A.M., Knjazev A.V. i dr. Zdorovyj obraz zhizni – ver-

- nyj put' k dolgoletiju // Prikladnye informacionnye aspekty mediciny. 2014. № 2. S. 92–98 (in Russian)].
3. Стрижаков С.А. Здоровый образ жизни – путь к повышению качества жизни // Социология власти. 2010. № 3. С. 36–42 [Strizhakov S.A. Zdorovyj obraz zhizni – put' k povysheniju kachestva zhizni // Sociologija vlasti. 2010. № 3. S. 36–42 (in Russian)].
4. Некрасова Т.А. Здоровый образ жизни в контексте современного социологического знания // Сервис plus. 2010. № 4. С. 20–27 [Nekrasova T.A. Zdorovyj obraz zhizni v kontekste sovremennogo sotsiologicheskogo znaniya // Servis plus. 2010. № 4. S. 20–27 (in Russian)].
5. Осокина М.И. Поляризация оценок здорового образа жизни // Социальная политика и социология. 2009. № 4. С. 144–155 [Osokina M.I. Poljarizatsiya otsenok zdorovogo obraza zhizni // Sotsial'naya politika i sotsiologiya. 2009. № 4. S. 144–155 (in Russian)].
6. Бутенко Н.И., Олешкевич Т.Г., Палиева Н.А. От формирования гигиенической и физической культуры к формированию здорового образа жизни // Здоровый ребенок – в здоровом социуме. Чупаха И.В., Пужаева Е.З., Соколова И.Ю., составители. М.: Илекса – Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2009. С. 16–20 [Butenko N.I., Oleshkevich T.G., Palieva N.A. Ot formirovaniya gigienicheskoj i fizicheskoj kul'tury k formirovaniyu zdorovogo obraza zhizni // Zdorovyj rebenok – v zdorovom sotsiume. Chupakha I.V., Puzhaeva E.Z., Sokolova I.Yu., sostaviteli. M.: Ilekxa – Stavropol': Stavropol'servisskhola, 2009. S. 16–20 (in Russian)].
7. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2001. Электронный ресурс URL: <http://icd-11.ru/icf> (дата обращения: 26.12.2016) [Mezhdunarodnaja klassifikacija funkcionirovanija, ograničenij zhiznedejatel'nosti i zdorov'ja. Zheneva: Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija. 2001. Jelektronnyj resurs URL: <http://icd-11.ru/icf> (data obrashhenija: 26.12.2016) (in Russian)].
8. Лисицин Ю.П. Образ жизни и здоровье населения. М.: Знание, 1982. 40 с. [Lisitsin Yu.P. Obraz zhizni i zdorov'e naseleniya. M.: Znanie, 1982. 40 s. (in Russian)].
9. Касимов И.Р. Здоровый образ жизни как социально-культурная проблема: культурологический и деятельностно-ориентированный подходы // Вестник Казанского государственного университета культуры и искусств. 2013. № 1. С. 111–115 [Kasimov I.R. Zdorovyj obraz zhizni kak sotsial'no-kul'turnaya problema: kul'turologicheskii i deyatel'nostno-orientirovannyj podkhody // Vestnik Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta kul'tury i iskusstv. 2013. № 1. S. 111–115 (in Russian)].

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

Реклама



30 сентября 2017 г.



«Алкоголь, алкоголизм и последствия»

в рамках научно-образовательного проекта
«Школа клинического диагноза академика Ивашкина В.Т.»

www.RSLS.ru

Когнитивные нарушения и деменция сосудистого генеза

Профессор М.Ю. Максимова, академик РАН М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

РЕЗЮМЕ

Когнитивные нарушения могут развиваться при разных формах цереброваскулярной патологии, преимущественно ишемического и гипоксического характера. Сосудистая деменция характеризуется прогрессирующим ухудшением познавательных функций, снижением памяти на прошлые и текущие события, замедлением психических процессов. Диагноз сосудистой деменции подтверждается рядом клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных: очаговая неврологическая симптоматика, множественные средние и малые инфаркты мозга, лейкоареоз, неоднородность нарушений когнитивных функций и др. К симптомам, часто сопутствующим сосудистой деменции, относят: пирамидную недостаточность, постуральную неустойчивость, изменение походки по типу лобной дисбазии, тазовые нарушения, дефекты полей зрения и т. д. Создание универсального нейропротекторного средства, применяемого при когнитивных нарушениях и деменции сосудистого генеза, маловероятно. Поэтому более перспективными подходами представляются комбинированная, но индивидуально ориентированная длительная нейропротекторная терапия и терапевтическое сотрудничество пациента с врачом (для улучшения приверженности лечению). Для улучшения памяти и когнитивных функций могут применяться Церетон (холина альфосцерат), Мемантал (мемантин), Нейрокс (этилметилгидроксипиридина сукцинат), Нейпилент (цитиколин). В статье приведен алгоритм нейропротекторной терапии при сосудистой деменции в зависимости от ее тяжести.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, снижение памяти, сосудистая деменция, нейропротекторная терапия, мемантин, цитиколин, холинсодержащие препараты.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Когнитивные нарушения и деменция сосудистого генеза // РМЖ. 2017. № 14. С. 1000–1004.

ABSTRACT

Cognitive deteriorations and vascular dementia

Maksimova M.Yu., Piradov M.A.

Scientific Center of Neurology, Moscow

Cognitive deterioration may occur in different cerebrovascular pathologies, mostly of ischemic and hypoxic nature. Vascular dementia is characterized by a progressive deterioration of cognitive function, memory loss for the past and current events, slowing of mental processes. The diagnosis of vascular dementia is confirmed by a number of clinical, medical history, and neuroimaging data: focal neurological symptoms, numerous medium and small infarcts of the brain, leukoaraiosis, heterogeneity of cognitive impairments, etc. The symptoms often associated with vascular dementia include: pyramidal insufficiency, postural instability, frontal dysbasia gait, pelvic disorders, visual field defects, etc.

There is hardly a universal neuroprotective agent, used for cognitive impairment and vascular dementia. Therefore, the more perspective approach is a combined, but individually oriented long-term neuroprotective therapy and therapeutic cooperation of the patient with the doctor (to improve adherence to treatment). To improve memory and cognitive functions Cereton (choline alfoscerate), Memanthal (memantine), Neurox (ethylmethylhydroxypyridine succinate), Neupilept (citicoline) can be used. The article presents an algorithm of neuroprotective therapy for vascular dementia, depending on the severity of the disease.

Key words: cognitive deterioration, memory loss, vascular dementia, neuroprotective therapy, memantine, citicoline, choline-containing drugs.

For citation: Maksimova M.Yu., Piradov M.A. Cognitive deteriorations and vascular dementia // RMJ. 2017. № 14. P. 1000–1004.

Предметом активных исследований в последние годы является разработка целостной концепции когнитивных нарушений и сосудистой деменции. Сосудистая деменция может развиваться при разных формах как острой, так и хронической цереброваскулярной патологии, преимущественно ишемического и гипоксического характера [1].

На ранних стадиях хронической недостаточности мозгового кровообращения больные нередко предъявляют жалобы на снижение памяти («забывчивость»), рассеянность, расстройство концентрации и неустойчивость активного внимания. Чаще всего снижается память на имена, числа, недавно происшедшие события. Снижается способность к запоминанию нового материала, становится труднее удерживать прочитанное, забывается то,

что намечено к осуществлению, возникает необходимость записывать. Больным становится трудно осмыслить большое количество информации, что приводит у лиц, занятых умственным трудом, к определенному снижению работоспособности, ограничению творческих возможностей. В то же время профессиональная память и память на прошлые события сохраняются. Это больше относится к оперативной памяти, чем к логической. Нередко снижение памяти и работоспособности расценивается окружающими как результат переутомления, а не как проявление сосудистой мозговой недостаточности. При нейропсихологическом исследовании отмечаются сохранность уровня обобщения, соответствие суждений общеобразовательному и культурному уровню, сохранность запаса представлений и навыков.

Снижение памяти на текущие события у больных с вертебробазилярной недостаточностью связано с хронической ишемией медиальных частей височных долей, прежде всего гиппокампа и сосцевидных тел. При вертебробазилярной недостаточности отмечаются и приступы транзиторной глобальной ишемии, при которой на несколько часов нарушается оперативная память (способность к запоминанию новой информации). Больной выглядит рассеянным, он дезориентирован в пространстве и времени, иногда возбужден, настойчиво пытается выяснить у окружающих, где находится, как оказался здесь, но будучи не в состоянии запомнить ответы, постоянно задает одни и те же вопросы. С возвращением способности к запоминанию восстанавливается и ориентация, амнезируется лишь сам эпизод.

Сосудистая деменция диагностируется на основе сочетания следующих признаков (МКБ-10):

- деменция;
- неоднородность нарушений когнитивных функций (одни из которых могут быть значительно нарушены при относительной сохранности других);
- очаговая неврологическая симптоматика (парезы, асимметрия сухожильных рефлексов, пирамидные знаки, псевдобульбарный синдром, нарушения статики, координации, чувствительности, функции тазовых органов);
- анамнестические, клинические и нейровизуализационные данные (лейкоареоз, множественные средние и малые инфаркты мозга), являющиеся симптомами сосудистого заболевания.

Клинические проявления **сосудистой деменции** отличаются многообразием. В 45% случаев деменция возникает после инсульта (постинсультная деменция), у 30% больных она волнообразно нарастает при отсутствии явных клинических признаков нарушения мозгового кровообращения (НМК) (безынсультный тип течения), в 25% случаев деменция появляется и прогрессирует как при инсультном, так и при безынсультном типе течения болезни.

Сосудистая деменция характеризуется прогрессирующим ухудшением познавательных функций, снижением памяти на прошлые и текущие события, замедлением психических процессов, снижением психической активности и уровня суждений, запаса сведений и знаний, нарушением хронологической датировки и ориентации во времени при сохранности критики, осознании собственной несостоятельности и основных личностных установок. Способность к запоминанию нового материала, как правило, нарушена более значительно, чем память на отдаленные события. Сосудистая деменция редко достигает степени глубокого полного распада психики, характерного, например, для конечной стадии болезни Альцгеймера. Сосудистой деменции присущи как продолжительные периоды декомпенсации или, напротив, стабилизации и даже обратного развития мнестико-интеллектуальных нарушений, так и кратковременные перемены состояния мнестико-интеллектуальных функций, поэтому степень выраженности этого вида деменции нередко колеблется весьма значительно в ту или иную сторону.

Диагностика

Клиническая диагностика сосудистой деменции связана с определенными трудностями, т. к. ее проявления неспеци-

фичны. Поэтому требуется, особенно при прогрессирующем, безынсультном течении, дифференциальная диагностика с другими формами деменции, в первую очередь с болезнью Альцгеймера. Основой диагностики сосудистой деменции могут служить критерии, представленные в разработанной V. Nachinski et al. (1975) «ишемической шкале», включающей в себя 13 пунктов – перечень клинических признаков заболевания, каждый из которых оценивается в баллах.

Наибольшее значение имеют острое начало деменции, ступенеобразное прогрессирование и переменное течение, данные об артериальной гипертензии (АГ) и перенесенном инсульте в анамнезе и выявление очаговых неврологических симптомов. Для сосудистой деменции характерны также относительная сохранность личности, проявления общего атеросклероза и атеросклероза артерий, питающих мозг. При сосудистой деменции часто наблюдаются ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность. В соответствии с «ишемической шкалой» сосудистая деменция диагностируется при сумме баллов 7 или более, тогда как болезнь Альцгеймера – при сумме баллов 4 и менее. В последние годы диагностическая ценность «ишемической шкалы» подтверждена многочисленными исследованиями. При корректном ее использовании точность клинической диагностики деменции сосудистого генеза достигает 70%. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что некоторые основные признаки, перечисленные в этой шкале, не являются обязательными. Например, такой важный признак, как инсульт, в анамнезе встречается у 88% больных корковой и лишь у 71% больных подкорковой сосудистой деменцией. Кроме того, при прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии (ПСЛЭ), как правило, отмечается безынсультное течение, когнитивные нарушения нарастают постепенно. Применение «ишемической шкалы» позволяет, несмотря на ее очевидные недостатки (не учитываются безынсультные формы деменции, что прежде всего относится к ПСЛЭ), проводить экспресс-диагностику основных форм деменции, и неизменно входит в оригинальном или модифицированном варианте (например, с добавлением данных КТ или МРТ) в список шкал при изучении различных форм деменции позднего возраста.

Неврологическое обследование помогает выявить ряд симптомов, часто сопутствующих сосудистой деменции. К ним относятся асимметричная пирамидная недостаточность, постуральная неустойчивость, изменение походки по типу лобной дисбазии, тазовые нарушения, а также дефекты полей зрения. Нарушения мочеиспускания и походки рассматриваются как клинические маркеры сосудистой деменции. Полагают, что они обусловлены двусторонним изменением лобных нисходящих проводящих путей. При сосудистой деменции часто встречаются дизартрия, насильственный смех и плач, рефлексы орального автоматизма, характерные для псевдобульбарного синдрома. Колебания выраженности когнитивных нарушений со ступенеобразным прогрессированием и чередованием периодов стабилизации и регресса, перемежающиеся состояниями ночной спутанности и дневного «просветления» также характерны для сосудистой деменции.

К **подтипам** сосудистой деменции относятся (МКБ-10):

- деменция с острым началом;
- мультиинфарктная деменция;
- подкорковая деменция;
- смешанная корково-подкорковая деменция.

Существуют некоторые особенности психопатологической и неврологической симптоматики, более характерные для определенных форм сосудистой деменции.

Деменция с острым началом возникает в течение 1-го мес. (но не более 3 мес.) после инсульта. Причиной ее могут быть единичные инфаркты или гематомы, расположенные в функционально значимых областях мозга (угловая извилина, лобная, теменная, височная доли, таламус, мозжечок). Деменция не нарастает и даже уменьшается с течением времени. Степень ее регресса бывает разной и зависит от локализации инфаркта или гематомы, их расположения в доминантном или субдоминантном полушарии, одно- или двусторонности изменений, предшествующего изменения мозга, которое до инсульта было бессимптомным. Среди форм деменций, обусловленных возникновением одиночных инфарктов, особое значение придается *«таламической» деменции*, которая развивается при инфарктах в области срединных и передних ядер таламуса. Разобщение волокон, связывающих таламусы и ретикулярную формацию с лобными и лимбическими долями мозга, приводит к симптомокомплексу, напоминающему «лобный синдром», для которого характерны аспонтанность, адинамия, гиперсомния, дезориентация, снижение памяти и внимания, замедление всех психических процессов, не критичность, неадекватность, эмоциональные нарушения. Наиболее выраженные когнитивные нарушения наблюдаются при инфарктах в обоих таламусах. Сопутствующие очаговые неврологические симптомы, как правило, легкие. Редко наблюдаются умеренные парезы, гиперкинезы, глазодвигательные нарушения. В большинстве случаев в остром периоде инсульта нарушен контроль мочеиспускания.

Большое значение в развитии когнитивных нарушений придается *инфарктам, локализующимся в полушарии мозжечка*, противоположном доминантному полушарию большого мозга. Разобщение связей мозжечка с лобными, теменными, височными и затылочными долями проявляется снижением внимания, памяти, сложностью усвоения новой информации, трудностью построения речевого высказывания, нарушением абстрактного мышления, счета, пространственной организации психической деятельности. В некоторых случаях при инфаркте мозжечка наблюдается мутизм, который в остром периоде инсульта ошибочно трактуется как деменция. Характерной особенностью когнитивных нарушений в этих случаях является их восстановление с течением времени.

Для *мультиинфарктной деменции* характерно снижение когнитивных функций, обусловленное множественными средними и малыми инфарктами с локализацией их в коре, белом веществе полушарий мозга, базальных ядрах, таламусе, базиллярной части моста, мозжечке. Деменция в этих случаях развивается остро или нарастает ступенеобразно, а основными причинами ее развития считаются разрушение значительного объема ткани мозга в соответствующих регионах мозга и разобщение их связей с другими структурами мозга. Деменция чаще всего выявлялась в тех случаях, в которых число инфарктов средней и малой величины составляет более 10. Когнитивные нарушения проявляются в виде постепенного снижения памяти, нарушения счета, письма, пространственной ориентации, праксиса.

Подкорковая сосудистая деменция, обусловленная возникновением гипертонических малых глубинных ин-

фарктов (МГИ) в белом веществе полушарий мозга и лейкоареоза, распознается на основании инсультоподобных эпизодов в анамнезе. Если на ранней стадии болезни изменения психического статуса минимальны, то на более поздней ее стадии формируется картина так называемой апатической деменции подкоркового типа в сочетании с псевдобульбарными проявлениями. При МГИ преимущественно в лобной области преобладают черты психики, характерные для изменений этой локализации. Этот тип сосудистой деменции характеризуется сочетанием ее с двусторонней пирамидной симптоматикой, чаще в ногах. Могут выявляться дизартрия, монопарезы, изолированные гемипарезы, нарушения ходьбы (походка с частыми мелкими шагами и относительно широко расставленными ногами – «marche a petit pas»), недержание мочи, насильственный плач и смех. Когнитивные, эмоциональные нарушения, расстройства походки и функции тазовых органов при ПСЛЭ связаны с изменениями белого вещества лобных долей, где проходят фронто-таламические, фронто-лимбические и другие волокна от центров, управляющих автоматизированной ходьбой, и от центров, контролирующих тазовые функции.

Клинически ПСЛЭ сложно отличить от деменции, обусловленной множественными малыми поверхностными инфарктами (МПИ) и МГИ мозга, тем более что эти формы сосудистой патологии нередко сосуществуют. Однако для ПСЛЭ характерны более длительное течение, а также существование периодов стабилизации, при которых снижение интеллектуальных функций не происходит.

Имеются определенные различия в характеристике когнитивных нарушений при корковой и подкорковой сосудистой деменции. При подкорковой сосудистой деменции преобладают нарушения динамики психических функций, проявляющиеся снижением внимания, памяти, зрительно-пространственного восприятия, замедленностью психических процессов, аспонтанностью, сужением круга интересов и апатией. При корковой сосудистой деменции наряду с ранним снижением памяти и интеллекта наблюдаются отдельные очаговые симптомы: нарушение полей зрения, гемипарез, асимметрия сухожильных рефлексов, изменения высших корковых функций (элементы афазии, аграфии, акалькулии, апраксии). Для корковой деменции, обусловленной множественными инфарктами в областях смежного кровоснабжения, более характерно сочетание зрительной дезориентации, апраксии, нарушений памяти и мышечной слабости, преимущественно в руках. Одиночный инфаркт в коре полушарий большого мозга редко бывает причиной деменции, но в несколько раз повышает риск ее развития. Инфаркт мозга, т. е. его очаговый некроз, приводит к деменции, т. к. уменьшается его масса. Важную роль играет и локализация инфаркта. Например, одиночный инфаркт в области угловой извилины сопровождается возникновением синдрома Герстмана (алексия, аграфия, дискалькулия, афазия и конструктивная апраксия), который может имитировать деменцию.

Различие в характере когнитивных нарушений при корковой и подкорковой деменции отчетливо выступает при анализе нарушений памяти. Для корковой деменции характерны в первую очередь нарушения запоминания новой информации. Для подкорковой деменции более свойственен «дефект следов в памяти», поэтому при подкорковой деменции больные могут узнать или вспомнить по подсказке предъявленный ранее материал (сло-

ва, изображения), который они не в состоянии активно воспроизвести.

Определение **тяжести деменции** основано на оценке степени бытовой независимости:

- при легкой деменции больной лишь в небольшой степени нуждается в посторонней помощи и в целом способен обслуживать себя;
- при деменции средней тяжести больной нуждается в ежедневной, хотя и ограниченной помощи;
- при тяжелой деменции больной не способен обслуживать себя и нуждается в постоянном уходе.

Для сосудистой деменции при КТ или МРТ характерно сочетание инфарктов мозга, лейкоареоза, умеренного расширения боковых желудочков и борозд мозга. Мультиинфарктная деменция развивается при средних инфарктах, МПИ и МГИ (часто клинически бессимптомных), которые выявляют как в сером, так и в белом веществе полушарий мозга, подкорковая – МГИ преимущественно в белом веществе, как правило, в сочетании с лейкоареозом.

Выраженность лейкоареоза и степень расширения желудочков мозга определяют тяжесть когнитивных нарушений, но полное соответствие между нейровизуализационной картиной и клиникой наблюдается не всегда. Так, умеренное снижение когнитивных функций у пациентов с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью обычно развивается на фоне обширных диффузных изменений белого вещества (объем которых превышает 10% всего объема белого вещества полушарий большого мозга) или множественных МГИ в обоих полушариях большого мозга. С другой стороны, когнитивные нарушения выявляются при расширении боковых желудочков и снижении плотности белого вещества в области передних рогов боковых желудочков.

При диагностике сосудистой деменции следует учитывать и возможность развития у больных, перенесших инсульт, постинсультной депрессии, одним из проявлений которой является нарушение познавательных функций [2]. Могут выявляться и такие признаки депрессии, как тоска, чувство вины, апатия, анорексия, снижение массы тела, нарушение сна, плаксивость, психомоторная заторможенность. Поэтому в клинической практике в ряде случаев важно проведение различий между депрессией и формированием сосудистой деменции, что осуществляется психиатрами и психологами с помощью специальных диагностических шкал. В пользу депрессии свидетельствуют: отсутствие усилий при выполнении нейропсихологических тестов (частые ответы «не знаю»), вариабельность выполнения тестов, улучшение выполнения тестов при привлечении внимания, одинаковая степень нарушения памяти на недавние и отдаленные события. Важно подчеркнуть, что участие в диагностике сосудистой деменции психолога и психиатра позволяет избежать ее гипердиагностики, т. к. нарушения познавательных и интеллектуально-мнестических функций выявляются практически у каждого больного с множественными инфарктами мозга и распространенными диффузными изменениями белого вещества полушарий мозга. Однако даже очень тщательное психологическое и психиатрическое обследование этих больных позволяет диагностировать деменцию только у некоторых из них. Основной дифференциально-диагностический критерий – нормализация нейропсихологического статуса на фоне лечения антидепрессантами.

Терапия

Лечение хронических НМК направлено на предупреждение их прогрессирования, улучшение кровоснабжения мозга, коррекцию отдельных синдромов и симптомов.

Наиболее эффективными мерами в этом направлении является исключение или коррекция основных факторов риска развития хронических НМК, к которым относятся АГ, заболевания сердца, атеросклероз артерий мозга, нарушения реологических свойств крови, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, психоэмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем. К методам лечения хронических НМК относятся: гипотензивная терапия, применение гиполипидемических средств, улучшение кровоснабжения мозга с использованием антитромботических препаратов, нейропротекционная терапия, коррекция когнитивных нарушений, астенического синдрома и депрессии [1, 3–5].

Учитывая полиморфизм клинических проявлений хронических НМК, следует отметить, что существует высокий риск полипрагмазии, поэтому предпочтение отдается препаратам с полимодальным действием. Максимальный эффект этих препаратов наблюдался у больных с легкими и умеренными неврологическими нарушениями, на ранних стадиях хронических НМК [1, 6].

Нейропротекционная терапия направлена на сохранение нейронов и усиление их функций. Для этого применяются нейрометаболические стимуляторы, лекарственные средства с антиоксидантным действием.

Последние два десятилетия для лечения больных применяются лекарственные средства с холинергическим действием и лекарственные средства с действием на глутаматергическую систему, первоначально предложенные для лечения болезни Альцгеймера, но в дальнейшем показавшие высокую эффективность и при хронической НМК [1, 7].

Показано, что **холина альфосцерат** проникает через гематоэнцефалический барьер и метаболизируется с образованием двух метаболитов: холина (предшественника ацетилхолина) и глицерофосфата (предшественника фосфатидилхолина, входящего в состав фосфолипидов мембран нейронов), благодаря чему способствует нейропротекции и восстановлению структуры и функции синаптической сети. На указанных фармакологических свойствах холина альфосцерата основано применение Церетона при когнитивных нарушениях сосудистого генеза. Длительная терапия Церетоном (холина альфосцерат) позволяет добиться значительного эффекта в виде улучшения когнитивных и поведенческих функций, уменьшения депрессивных и астенических расстройств. В начале курса лечения Церетон можно использовать в/в или в/м по 1000 мг/сут в течение 10–15 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием в оптимальной суточной дозе 1200 мг (по 400 мг 3 р./сут). Продолжительность лечения может варьировать от 3 до 6 мес. [1, 7].

Мемантин – модулятор глутаматергической системы оказался эффективным в клинических исследованиях его при сосудистой деменции и был рекомендован для применения. Было установлено положительное действие препарата на память и другие когнитивные функции, а также на эмоциональные и двигательные нарушения у больных. Кроме того, отмечены повышение уровня активности, улучшение концентрации внимания и увеличение темпа деятельности.

Таблица 1. Алгоритм нейропротекционной терапии при сосудистой деменции

Легкая деменция	Деменция средней тяжести	Тяжелая деменция
Нейрокс 100 мг в/м или в/в в течение 10–14 дней. Последующие курсы проводят с интервалом 6 мес.	Нейрокс 250 мг в/м или в/в в течение 10–14 дней. Последующие курсы проводят с интервалом 6 мес.	Нейпилепт 1000–2000 мг в/м или в/в в течение 10–14 сут. Последующие курсы проводят с интервалом 6 мес.
Церетон 1000 мг в/м или в/в в течение 10–14 сут. Последующие курсы проводят с интервалом 6 мес.	Церетон 1000 мг в/м или в/в в течение 10–14 сут. Последующие курсы проводят с интервалом 6 мес.	Нейрокс 250 мг в/м или в/в в течение 10–14 сут. Последующие курсы проводят с интервалом 6 мес.
Церетон капсулы 400 мг 3 р./сут. Лечение продолжают в течение 3–6 мес. или Нейпилепт 500–1000 мг/сут. Лечение продолжают в течение 3 мес.	Церетон капсулы 400 мг 3 р./сут 6 мес. и более или Нейпилепт 500–1000 мг/сут. Лечение продолжают в течение 3 мес.	Церетон 1000 мг в/м или в/в в течение 10–14 сут (после курса Нейпилепта)
		Нейпилепт 500–1000 мг/сут. Лечение продолжают в течение 3 мес. или Церетон (400 мг) 3 р./сут. Лечение продолжают в течение 6 мес. и более

Мемантал является единственным из дженериков мемантина, который подтвердил терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. Его эффективность была продемонстрирована при болезни Альцгеймера [8, 9], в т. ч. при переводе пациентов с оригинального мемантина [9, 10].

Перспективным направлением лечения хронических НМК может считаться применение лекарственных средств, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, снижающих потребность мозга в кислороде, увеличивающих его устойчивость к гипоксии и обладающих антиоксидантным действием. Большинство антиоксидантов обладают и нейропротекционным, и ноотропным действием.

Препарат **этилметилгидроксипиридина сукцинат**, являясь структурным аналогом витамина В₆, имеет в своей фармакологической формуле метаболит цикла трикарбоновых кислот – сукцинат, обеспечивающий антиоксидантный и антигипоксический эффект. Российская компания «Сотекс» выпускает данный препарат под названием Нейрокс. Благодаря многофакторному механизму действия фармакологические эффекты препарата реализуются на трех уровнях: нейрональном, сосудистом и метаболическом.

Клинический эффект отечественного антиоксиданта Нейрокса (этилметилгидроксипиридин сукцинат) у больных с хронической НМК проявляется в улучшении общего состояния, уменьшении головной боли, головокружения, улучшении памяти и внимания [11]. Нейрокс назначают в/в капельно 500 мг 2–4 дня, затем 250 мг в/м в течение 14 дней.

В последние годы среди нейротрофических препаратов, влияющих на восстановление когнитивных функций, определенное место занимает предшественник холина – цитиколин [12].

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является естественным производным нуклеотидов и представляет собой сложную органическую молекулу, которая функционирует в качестве промежуточного соединения в процессе биосинтеза фосфолипидов клеточной мембраны, способную включаться в защиту мозга за счет стабилизации клеточных мембран и снижения образования свободных радикалов. В ряде исследований показана эффективность его применения при ишемическом инсульте и хронической ишемии мозга. В последнее время широко внедряются в практику новые воспроизведенные лекарственные формы. Среди них – отечественный препарат Нейпилепт. Препарат выпускается из итальянской субстанции в виде раство-

ра для в/в и в/м введения (125 и 250 мг/мл), а также для приема внутрь во флаконах по 30 и 100 мл. Препарат подтвердил терапевтическую эквивалентность оригинальному цитиколину в терапии ишемического инсульта в многоцентровом сравнительном исследовании (n=152) [13].

Создание универсального нейропротекционного средства, применяемого при когнитивных нарушениях и деменции сосудистого генеза, маловероятно. Поэтому более перспективными подходами представляются комбинированная, но индивидуально ориентированная длительная нейропротекционная терапия и терапевтическое сотрудничество пациента с врачом (приверженность лечению) (табл. 1).

В заключение следует подчеркнуть, что своевременно начатое и систематически проводимое лечение вместе с рациональной организацией трудовой деятельности и быта может не только предотвратить прогрессирование болезни, но и значительно улучшить состояние больных.

Литература

- Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с. [Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika. M.: MEDpress-inform, 2016. 536 s. (in Russian)].
- Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Орлов С.В., Шукина Е.П. Постинсультная депрессия // Фарматека. 2011. № 19. С. 15–19 [Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Orlov S.V., Shhukina E.P. Postinsul'tnaja depressiya // Farmateka. 2011. № 19. С. 15–19 (in Russian)].
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П., Хохлова Т.Ю. Частная неврология. М.: Практика, 2012. 272 с. [Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Sineva N.A., Vodopyanov N.P., Khokhlova T.Yu. Chastnaya nevrologiya. M.: Praktika, 2012. 272 s. (in Russian)].
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Ионова В.Г., Танащян М.М., Карабасова М.А., Лютотова Л.В. Дисрегуляция гемореологии и гемостаза при артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. Т. 2. № 4. С. 54–57 [Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Ionova V.G., Tanashyan M.M., Karabasova M.A., Ljutova L.V. Disreguljacija gemoreologii i gemostaza pri arterial'noj gipertonii // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2003. T. 2. № 4. С. 54–57 (in Russian)].
- Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Танащян М.М. Современные подходы к профилактике и лечению хронических нарушений мозгового кровообращения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. Т. 4. № 4. С. 88–91 [Maksimova M.Yu., Domashenko M.A., Tanashyan M.M. Current approaches to preventing and treating chronic cerebral circulatory disorder. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2012. T. 4. № 4. С. 88–91 (in Russian)].
- Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015. Т. 9. № 3. С. 10–19 [Piradov M. A., Tanashyan M. M., Domashenko M. A., Maksimova M. Yu. Neyroproteksiya pri tserebrovaskulyarnyx zabolovaniyakh: poisk zhizni na Marse ili perspektivnoe napravlenie lecheniya? Chast' 2. Khronicheskie formy narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya // Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2015. T. 9. № 3. С. 10–19 (in Russian)].

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

НЕЙПИЛЕПТ®

Цитиколин

Сила нейрона

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения

125 мг/мл 4 мл №5

250 мг/мл 4 мл №5

Раствор для приема внутрь

100 мг/мл 30 мл

- Ноотроп-мембранопротектор с высоким уровнем доказательности¹
- Субстанция произведена в Италии
Качество GMP
- Терапевтически эквивалентен оригинальному цитиколину²



¹ Davalos A., Castillo J., Alvares-Sabin et al. Stroke 2002; 33: 12: 2850-2857.

² Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н. и др. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 1. С. 104-112. РУ ЛП-003817 от 31.08.2016

Информация для медицинских специалистов. Информация для врачей.

Комбинированный препарат в терапии болевого синдрома

Профессор Г.В. Раменская, к.м.н. А.А. Пилипович

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

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена видам и механизмам болевого синдрома, современному дифференцированному подходу к его терапии. Дается определение боли согласно классификации Международной ассоциации по изучению боли, рассматриваются основные понятия, такие как первично возникающая, хроническая, ноцицептивная (соматогенная, соматическая), нейропатическая (нейрогенная), дисфункциональная боль. Обсуждаются группы препаратов, применяющиеся при разных типах боли, с различными механизмами действия: на воспалительный компонент, мышечный спазм, периферическую или центральную сенситизацию, дезингицию. Подчеркивается, что выбор анальгетической терапии должен основываться на нескольких факторах: причине боли, ее механизме и безопасности применения препаратов с учетом индивидуальных свойств организма пациента. В статье представлен обзор фармакокинетических и биофармацевтических свойств лекарственных веществ: ибупрофена и парацетамола, а также нового готового комбинированного препарата, содержащего данные лекарственные вещества, – Нурофен Лонг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Приведены особенности фармакокинетики данного препарата, отличающиеся от фармакокинетики входящих в него действующих веществ при их совместном приеме в виде монопрепаратов, выявленные в первую очередь на стадии абсорбции. Описаны влияние приема пищи на фармакокинетику препарата, а также изменение динамики концентрации активных компонентов при многократном введении.

Ключевые слова: боль, терапия боли, Нурофен Лонг, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол.

Для цитирования: Раменская Г.В., Пилипович А.А. Комбинированный препарат в терапии болевого синдрома // РМЖ. 2017. № 14. С. 1006–1013.

ABSTRACT

Combination medication in the therapy of pain syndrome
Ramenskaya G.V., Pilipovich A.A.

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

The article is devoted to the types and mechanisms of the pain syndrome, the modern differentiated approach to its therapy. The definition of pain is given according to the International Association for the Study of Pain, the basic concepts such as primary arising, chronic, nociceptive (somatogenic, somatic), neuropathic (neurogenic), dysfunctional pain are considered. The article discusses the groups of drugs used for different types of pain with different mechanisms of action: on the inflammatory component, muscle spasm, peripheral or central sensitization, disinhibition. It is emphasized that the choice of analgesic therapy should be based on several factors: the cause of the pain, its mechanism and the safety of the drugs, taking into account the individual features of the patient. The article presents a review of pharmacokinetic and biopharmaceutical properties of medicinal substances: ibuprofen and paracetamol, as well as a new ready-made combination medication containing these medicinal substances - Nurofen Long, coated tablets. Distinctive pharmacokinetic features of this drug are given in comparison to the pharmacokinetics of its active substances when they are taken together in the form of monopreparations, which were detected primarily at the absorption stage. The influence of food intake on the pharmacokinetics of the preparation, as well as the change in the dynamics of the concentration of active components with repeated administration, is described.

Key words: pain, pain therapy, Nurofen Long, non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol.

For citation: Ramenskaya G.V., Pilipovich A.A. Combination medication in the therapy of pain syndrome // RMJ. 2017. № 14. P. 1006–1013.

Боль – пожалуй, самая распространенная жалоба, с которой пациент обращается к врачам самых разных специальностей: неврологам, травматологам, ортопедам, ревматологам, семейным и участковым терапевтам, физиотерапевтам и др. Болевой синдром может возникнуть в любом возрасте, как у пожилых, так и у молодых, трудоспособных людей, нередко встречается среди студентов и школьников. Примерно треть от всех острых и хронических болевых синдромов составляют скелетно-мышечные боли, местами их излюбленной локализации являются нижняя часть спины, шея и надплечья [1]. По результатам крупных эпидемиологических исследований, годовая заболеваемость только болями поясничной локализации составила 4–5%, а годовая распространенность – 40–80% [2], боль в шее хотя бы однажды в жизни испытывали около 2/3 населения [3], ежегодно ею страдают 30–50% взрослых людей [4], распространенность болей в плече доходит до 26% общей популяции [5]. Страдающие болями па-

циенты ощущают постоянное ограничение двигательной активности, что резко снижает качество их жизни, ухудшается профессиональная и бытовая деятельность.

Международная ассоциация по изучению боли [6] определяет боль как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или описываемое терминами такого повреждения». Таким образом, боль прежде всего является защитной функцией организма, предупреждающей об опасности, вредных воздействиях окружающей среды, патологических процессах, происходящих в организме.

Первично возникающая боль обычно бывает острой, резкой, интенсивной, она проходит при устранении раздражителя и восстановлении поврежденной ткани или органа. Такая боль выполняет сигнальную функцию и обеспечивает активацию систем организма, направленных на устранение повреждающего фактора. Однако боль не всегда бывает ответом на повреждение, часто оно уже устранено, а боль

остаётся, являясь уже не защитным, а повреждающим фактором в организме. Это так называемая «патологическая боль», её компонент обязательно присутствует у пациентов, страдающих хроническими болями, и заслуживает отдельного внимания и специфической терапии.

Хроническая боль – неприятное ощущение и эмоциональное переживание (определяемое сенсорной информацией, аффективными реакциями и когнитивной деятельностью больного), которое связано с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения, которое продолжается сверх нормального периода заживления – более 3 мес. и которое не поддается обычному медикаментозному лечению, эффективному при острой боли [7]. В какой момент времени происходит хронизация, понять пока не удалось, нет единого временного критерия «хронической боли». Например, по данным Международной ассоциации по изучению боли, хроническая боль – это боль, длящаяся не менее 3 мес., а в соответствии с критериями DSM-IV болевой синдром должен длиться более 6 мес. Хроническая боль часто становится самостоятельной болезнью, являясь единственным симптомом, длительно беспокоящим пациента, и зачастую причину этой боли определить так и не удается, т. е. хроническому болевому синдрому свойственно отсутствие прямой связи с органической патологией. Хронической болью страдают в среднем 15–20% общей популяции населения. По большей части это пожилые люди, имеющие несколько заболеваний, которые провоцируют развитие болевого синдрома комплексной этиологии. По частоте таких болей лидируют боли, связанные с мышечно-скелетными проблемами [8].

Другой характеристикой болевого синдрома является его интенсивность. Общепринято выделять «слабые», «умеренные» и «сильные» боли. Эта характеристика также учитывается при выборе анальгетической терапии.

Для подбора терапии болевого синдрома важно представлять первичную локализацию боли, её длительность и наличие хронизации, вид боли, её качественную характеристику. В этом врачу может помочь клиническое разделение боли на ноцицептивную, нейрогенную и дисфункциональную [9].

Ноцицептивная боль (соматогенная, соматическая) возникает вследствие активации болевых рецепторов при травме, воспалении, ишемии, отеке (например, боли при воспалении суставов, миофасциальные боли). При повреждении поверхностных тканей боль, как правило, острая, хорошо локализованная, патология внутренних органов даёт глубокие, схваткообразные боли без четкой локализации. Чаще всего ноцицептивная боль является защитной реакцией и проходит после исчезновения повреждения. Однако при хроническом воспалении, например при ревматоидных болях, адаптивное значение боли утрачивается. Ноцицептивный тип боли может контролироваться состоянием поврежденного органа, терапевтически чувствителен к морфину и другим анальгетикам, в т. ч. нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).

Нейропатическая боль (нейрогенная) – это группа болей, являющихся следствием первичного повреждения или дисфункции нервной системы и не объясняющихся повреждением болевых рецепторов. Примерами нейрогенной боли могут служить боли при поражении нервов, диабетической невропатии, постгерпетической невралгии, травме мозга, постинсультная центральная боль. Основные механизмы, лежащие в основе данного типа болей, – периферическая сенситизация (избыточная активность натриевых каналов), центральная сенситизация (гипервозбудимость центральных сен-

сорных нейронов) и дезингибция (недостаточность нисходящих антиноцицептивных влияний). Нейропатическая боль не является сигналом о повреждении и не имеет защитной функции. Общими характеристиками нейропатической боли являются персистирующий характер, большая длительность, неэффективность анальгетиков, многообразие сенсорных проявлений (гиперестезия, гипералгезия, аллодиния, выпадение разных видов чувствительности), сочетание с вегетативными расстройствами (снижение кровотока, гипер- и гипогидроз в болевой области) и двигательными нарушениями. Невосприимчивость нейропатической боли к морфину и другим опиатам в обычных анальгетических дозах свидетельствует об отличии в патогенетических механизмах возникновения от опиоид-чувствительной ноцицептивной боли и о необходимости другого терапевтического подхода [2].

Дисфункциональная боль – ещё один вид болей, который часто присутствует в структуре болевого синдрома и про который нельзя забывать при подборе терапии. Эта боль обусловлена изменением функционального состояния отделов ЦНС, участвующих в контроле боли (так называемый «синдром центрального усиления боли»). Основными механизмами её развития считаются дезингибция и центральная сенситизация. Главное отличие дисфункциональной боли от двух первых типов болей – невозможность выявить её причину либо органическое заболевание, объясняющее её появление. Основными факторами, влияющими на развитие дисфункциональной боли, являются эмоциональные, социальные и психологические. Они приводят к дисфункции нисходящих норадренергических и серотонинергических систем, в результате чего обычные, неболевые стимулы начинают восприниматься как болевые. Примерами такой боли являются фибромиалгия, головная боль напряжения, психогенная боль при соматоформных расстройствах.

Большинство болей имеют смешанный характер, и в них могут сосуществовать ноцицептивный, нейрогенный и психогенный компоненты, тем не менее определить их наличие в структуре болевого синдрома необходимо для правильного подбора терапии.

Какой бы ни была боль – острой или хронической, нестерпимой или тупой, изнуряющей – она часто доводит человека до иступления. В данном случае в ход идут без разбора все обезболивающие препараты. Такой бесконтрольный прием лекарств, особенно при длительных хронических болях, не может не привести к возникновению побочных эффектов и страданиям внутренних органов (печени, желудка, почек и пр.). Стоит отметить, что все анальгетики имеют свои побочные действия и свои показания и противопоказания к применению.

Принципы терапии боли основаны на использовании фармакологических и нефармакологических методов [10]. Последние имеют большое значение в борьбе с психогенным компонентом боли, плохо поддающимся лекарственной терапии. Методики биологической обратной связи, релаксационный тренинг, поведенческая терапия и гипноз могут оказаться полезными в некоторых рефрактерных к лечению случаях. Современная медикаментозная терапия имеет в своем арсенале массу различных по механизму действия анальгетиков:

- средства, подавляющие синтез и выделение альгогенов в поврежденных тканях (ненаркотические анальгетики и НПВП);
- препараты, уменьшающие поступление болевой импульсации из зоны повреждения в ЦНС (местные анестетики);
- активаторы структур противоболевой системы организма (наркотические анальгетики, агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов, антидепрессанты, бензодиазепины);

- препараты, восстанавливающие контроль возбудимости болевых нейронов (антиконвульсанты, бензодиазепины);
- средства, подавляющие генерацию эктопических импульсов в периферических нервах;
- средства, устраняющие мышечное напряжение (миорелаксанты);
- психотропные препараты.

Для того чтобы выбрать противоболевое средство из всего перечисленного многообразия, необходимо руководствоваться характером болевого синдрома (табл. 1) [11]. Так как очень часто болевой синдром имеет комплексный характер и включает в себя несколько типов боли, перечисленные средства комбинируются индивидуально для каждого пациента.

Группа НПВП – пожалуй, одна из наиболее часто применяемых, особенно среди пациентов, страдающих острыми и хроническими болями скелетно-мышечного характера. Анальгетический эффект НПВП проявляется прежде всего в отношении ноцицептивных болей воспалительного генеза слабой и умеренной интенсивности, а также в комплексной терапии интенсивной боли. Без НПВП невозможно обойтись при терапии артритов и артрозов, миотонических синдромов. Эта группа препаратов широко назначается для купирования острого или хронического болевого синдрома, связанного с дегенеративными заболеваниями позвоночника. НПВП входят в состав множества многокомпонентных лекарственных средств.

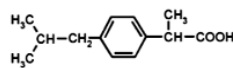
Многокомпонентные лекарственные средства достаточно широко представлены на фармацевтическом рынке, их список постоянно пополняется. Это связано, с одной стороны, с удобством приема для пациента, вынужденного применять несколько лекарственных препаратов, а также с возможным положительным влиянием компонентов комбинированного препарата друг на друга. Говоря о лекарственном взаимодействии, принято выделять его виды: фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое. При этом каждый вид взаимодействия, как правило, приводит к изменению эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата по сравнению с применением входящих в него компонентов в виде монопрепаратов.

Среди широкого спектра многокомпонентных болеутоляющих лекарственных средств встречаются препараты, содержащие как два компонента, так и три и даже пять. Некоторые из них относятся к безрецептурным лекарственным средствам, предназначенным для самостоятельного приема,

другие содержат сильнодействующие (наркотические) вещества и назначаются только врачом. Основная цель создания многокомпонентного препарата из двух или более анальгетиков – усиление болеутоляющего действия готовой комбинации по сравнению с действием одновременного приема в виде монопрепаратов, что достигается в первую очередь улучшением их фармакокинетических свойств [12].

При анализе рынка зарегистрированных лекарственных средств можно отметить, что среди ненаркотических анальгетиков наиболее распространенными являются ацетилсалициловая кислота, метамизол, парацетамол, ибупрофен, диклофенак и некоторые другие НПВП. В комбинированных болеутоляющих препаратах чаще других встречаются ибупрофен, парацетамол, метамизол. Так, по данным Государственного реестра лекарственных средств [13], на начало июля 2017 г. зарегистрированы 30 лекарственных средств, содержащих ибупрофен в различной комбинации и представленных разными лекарственными формами, при этом 13 из них содержат комбинацию ибупрофена с парацетамолом. Среди них встречаются таблетки (400 мг + 325 мг) и таблетки, покрытые оболочкой (400 мг + 325 мг, 400 мг + 200 мг, 200 мг + 500 мг), суспензии (100 мг + 125 мг / 5 мл, 100 мг + 162,5 мг / 5 мл), таблетки диспергируемые для детей (100 мг + 125 мг).

Ибупрофен



Ибупрофен характеризуется высокой абсорбцией, быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ, на 90% связывается с белками плазмы крови. После приема препарата натошак ибупрофен обнаруживается в плазме крови через 30–35 мин. Прием препарата вместе с едой может увеличивать время достижения максимальной концентрации (Т_{С_{max}}). Период полувыведения (Т_{1/2}) – 2 ч. Медленно проникает в полость суставов, задерживается в синовиальной жидкости, создавая в ней большие концентрации, чем в плазме крови. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы медленно трансформируется в активную S-форму. Подвергается метаболизму в печени. Выводится почками (в неизменном виде – не более 1%) и, в меньшей степени, с желчью. У пожилых людей не обнаруживалось значимых различий в фармакокинетическом профиле препарата по сравнению с более молодыми людьми. В ограниченных

Таблица 1. Препараты, применяющиеся при разных типах боли (11)

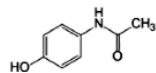
Тип боли	Механизм действия	Группа препаратов
Ноцицептивная	На воспалительный компонент	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП (ибупрофен, диклофенак и пр.), парацетамол, • ингибиторы фактора роста нервов (танезумаб), • хондропротекторные препараты (хондроитин, глюкозамин), • ингибиторы фактора некроза опухоли-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и др.)
	На мышечный спазм	<ul style="list-style-type: none"> • Миорелаксанты (толперизон, баклофен, тизанидин, флупиртин, ботулотоксин)
Нейропатическая	На периферическую сенситизацию	<ul style="list-style-type: none"> • Местные анестетики (лидокаин, капсаицин), • антиконвульсанты (ламотриджин, карбамазепин, окскарбамазепин, топирамат), • ботулотоксин
	На центральную сенситизацию	<ul style="list-style-type: none"> • Антиконвульсанты (габапентин и прегабалин), • активаторы калиевых каналов (флупиртин)
	На дезингибицию	<ul style="list-style-type: none"> • Антидепрессанты (трициклические: amitриптилин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: дулоксетин, венлафаксин, милнаципран), • опиоиды
Дисфункциональная	На центральную сенситизацию	<ul style="list-style-type: none"> • Антиконвульсанты, активаторы калиевых каналов (флупиртин)
	На дезингибицию	<ul style="list-style-type: none"> • Антидепрессанты

исследованиях ибупрофен обнаруживался в грудном молоке в очень низких концентрациях [14, 15]. В целом фармакокинетика и биофармацевтические свойства ибупрофена достаточно хорошо изучены и описаны в литературе [16].

В доклинических фармакокинетических исследованиях у крыс, кроликов и собак после однократного приема и после повторного введения [17] показано, что результаты сопоставимы с результатами исследований фармакокинетики у человека. Ибупрофен имеет короткий период полураспада в плазме у животных и взрослых людей. Ибупрофен окисляется и выделяется в основном с мочой в виде конъюгатов. Все метаболиты определяются у человека и животных и являются фармакологически неактивными. Ибупрофен является рацемическим соединением. Как и прочие производные пропионовой кислоты, подвергается метаболической инверсии, когда неактивный R-изомер преобразуется в активную S-форму. Ибупрофен метаболизируется путем окисления и карбоксилирования изобутиловой боковой цепи и последующей конъюгации метаболитов.

Большинство клинически значимых лекарственных взаимодействий обусловлено способностью НПВП подавлять активность циклооксигеназы, тем самым снижая биосинтез простагландинов. Некоторые аспекты лекарственного взаимодействия НПВП обусловлены тем, что они в высокой степени связываются с белками плазмы и, следовательно, могут конкурировать с другими препаратами, чей механизм также предполагает связь с белками плазмы.

Парацетамол (ацетаминофен)



, характеризуется высокой абсорбцией. Максимальная концентрация достигается через 0,5–2 ч и составляет 5–20 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 15%. Проникает через ГЭБ. Менее 1% от принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко. Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме достигается при его назначении в дозе 10–15 мг/кг. Метаболизируется в печени (90–95%): 80% вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов, 17% подвергается гидроксилированию с образованием активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом с образованием уже неактивных метаболитов. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме препарата также участвует изофермент CYP2E1. Период полувыведения – 1–4 ч. Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% – в неизменном виде. У пожилых больных снижается клиренс препарата, увеличивается период полувыведения.

Парацетамол исследовали в дозах 5 мг/кг у верблюдов и 10 мг/кг у коз при внутривенном и внутримышечном путях введения. Парацетамол имел значительно более низкий клиренс ($21,9 \pm 1,4$ мл/мин•кг против $52,8 \pm 7,3$ мл/мин•кг) у верблюдов, чем у коз ($p < 0,01$). У верблюдов преобладающим метаболитом в плазме был сульфат, хотя соотношения парацетамол : глюкуронид и парацетамол : сульфат были сходными ($5,20 \pm 0,50$ против $6,59 \pm 0,51$) после внутривенного введения. У коз глюкуронид был преобладающим метаболитом в плазме, АУС сульфата составила только 3,89% в отличие от глюкуронида. Кажущаяся АУС для парацетамола у верблюдов после внутримышечного введения была больше, чем после внутривенного введения.

Около 30 лет назад было показано, что обмен парацетамола в организме происходит при участии цитохрома

P450. В результате прямой двухэлектронной оксидации образуется активный метаболит N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI), способный к ковалентной связи с белком. Около 10 лет назад было показано, что способностью к превращению в организме парацетамола в активный метаболит NAPQI (путем оксидации) также обладают цитохромы 2E1, 1A2, 3A4 и 2A6. В лаборатории д-ра Gillette было продемонстрировано, что в процессах детоксикации NAPQI принимает участие глутатион (GSH), образующий конъюгаты с парацетамолом. При введении подопытным животным токсических доз парацетамола происходит снижение уровня GSH в печени почти на 90%, что обусловлено формированием ковалентных связей между цистеином, входящим в состав глутатиона, и NAPQI. Таким образом формируются парацетамол-белковые стабильные радикалы (аддукты), которые обладают невысокой токсичностью и могут быть элиминированы из организма. В схематическом виде процессы формирования токсических метаболитов и пути их элиминации из организма представлены на рисунке 1 [17–19].

Парацетамол метаболизируется печенью собак и кошек двумя путями. Главный путь – конверсия ацетаминофена в неактивные метаболиты через конъюгацию до неактивного глюкуронида и сульфатных метаболитов. Другой путь – метаболизирование ацетаминофена в высокоактивный токсичный метаболит NAPQI (N-ацетил-p-бензохинонимин). Он, как правило, производится только в небольших количествах, а затем почти сразу детоксицируется в печени. Однако при некоторых условиях NAPQI не проходит эффективной детоксикации (обычно в случае передозировки парацетамола), что вызывает серьезные повреждения печени. Это становится очевидным после 3–4 дней и может привести к смерти от печеночной недостаточности через несколько дней после передозировки.

В нормальных условиях второй путь метаболизма парацетамола производит минимальное количество NAPQI, но при приеме большого количества парацетамола происходит насыщение глюкуронидного пути метаболизма (главного пути), и метаболизм переходит на второй вариант. Без передозировки глутатион конъюгируется в N-ацетил-p-бензохинонимин, что эффективно его обезвреживает.

При истощении запасов глутатиона (при передозировке) происходит связывание NAPQI с липидами клеточной стенки гепатоцитов, вызывая их смерть (гепатоцеллюлярный некроз). N-ацетил-p-бензохинонимин также вызывает серьезное окислительное повреждение эритроцитов, что приводит к образованию метгемоглобина, который не способен переносить кислород. Окисление гемоглобина провоцирует образование телец Гейнца (Хейнца).

Кошки не имеют глюкуронилтрансферазы, что снижает эффективный обмен парацетамола по безопасному пути. У кошек относительно небольшие количества ацетаминофена могут производить большое количество токсичных метаболитов, следовательно, вызывая более тяжелые повреждения, чем у собак. Гемоглобин кошек также уникален и содержит 8 сульфгидрильных групп. Он более чувствителен к окислению и может более быстро образовывать метгемоглобин при отравлении даже небольшими количествами парацетамола. У кошек метгемоглобинемия может развиваться настолько быстро, что приведет к смерти еще до развития повреждений в печени.

У человека парацетамол хорошо всасывается из ЖКТ, при этом максимальная концентрация в плазме крови

определяется в течение 30–90 мин. Всасывание препарата происходит преимущественно в тонкой кишке. Скорость всасывания парацетамола может существенно замедляться при одновременном приеме антацидных препаратов, активированного угля, холестирамина, а также препаратов, содержащих петидин, пропантелин и др. Несмотря на то, что парацетамол быстро всасывается из ЖКТ в неизменном виде, пероральный прием лекарства не обеспечивает его полного поступления в систему кровообращения, т. к. часть препарата теряется на первом этапе метаболизма. В еще большей мере снижается усвояемость парацетамола при применении ректальных свечей – до 70–90% от уровня, наблюдаемого при пероральном введении. Водорастворимые смеси парацетамола всасываются лучше, чем твердые формы. Средний уровень препарата в плазме через 20 мин после приема водорастворимого парацетамола более чем вдвое превышает таковой после приема обычных таблеток. В организме человека соотношение между уровнем парацетамола в цельной крови и плазме близко к 1. В слюне препарат выявляется в концентрациях, коррелирующих с содержанием парацетамола в плазме. Подобный факт интересен тем, что у детей становится возможным использование неинвазивного метода определения препарата в слюне, особенно в случае его передозировки.

Экспериментально установлена более высокая способность парацетамола по сравнению с аспирином проникать в мозговую ткань, где он равномерно распределяется. Исключение составляет гипофиз, в котором содержание препарата в 2–3 раза выше, чем в других структурах мозга. В то же время парацетамол быстрее выводится из мозговой ткани, чем салицилаты; это согласуется с клиническими данными о менее продолжительном жаропонижающем действии препарата по сравнению с таковым аспирина.

После назначения парацетамола в дозе 10–15 мг/кг лечебный эффект, наступающий обычно через 30 мин, длится в

течение 2–4 ч. Период его полувыведения из организма составляет 2–4 ч. Элиминация в основном происходит путем биотрансформации в печени – до 90–95% от принятой дозы. Имеются качественные изменения метаболизма парацетамола в зависимости от возраста ребенка. У новорожденных преобладает образование парных эфиров с серной кислотой (сульфатов), у старших детей (после 12 лет) и взрослых – с глюкуроновой кислотой (глюконидов). Образовавшиеся метаболиты и сам парацетамол у новорожденных выводятся почками медленнее (3,5–0,85 ч), чем у взрослых (1,9–2,2 ч). Повторное и неконтролируемое введение препарата новорожденному может привести к его кумуляции в организме.

Задержка выведения парацетамола и его метаболитов наблюдается при нарушении почечной функции и у больных с хроническими заболеваниями печени. Показано, что такие лекарственные средства, как пробенецид, изониазид, циметидин, ранитидин, пропранолол увеличивают период полувыведения и снижают клиренс парацетамола.

В целом фармакокинетика и биофармацевтические свойства парацетамола достаточно хорошо изучены и описаны в литературе [20].

Знание химико-фармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических особенностей ибупрофена и парацетамола, а также результаты многочисленных клинических исследований сочетанного применения данных препаратов у разных групп пациентов [21–24] были использованы при создании нового комбинированного болеутоляющего препарата *Нурофен Лонг*, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащего 200 мг ибупрофена и 500 мг парацетамола (зарегистрирован к медицинскому применению в сентябре 2016 г.) [25]. При его разработке использована уникальная технология (патент AU 2006293798 B2), заключающаяся в сильном измельчении ибупрофена до состояния пудры, формировании ядра таблетки из субстанции парацетамола, частицы которого имеют более крупный размер, чем у ибупрофена, и дальнейшем покрытии под высоким давлением «парацетамольного ядра» «ибупрофеновой пудрой». Такая технология позволяет обеспечивать одновременное растворение ибупрофена и парацетамола в организме, что в свою очередь способствует мощному терапевтическому эффекту, в то время как совместный прием ибупрофена и парацетамола в указанных дозах в виде монопрепарата приводит к их растворению в разных отделах ЖКТ и наступлению максимального эффекта в разное время.

Было проведено несколько клинических фармакокинетических исследований, подтверждающих эффективность данной технологии. Проводились как открытые рандомизированные исследования у здоровых добровольцев, так и 4-перекрестное с однократной дозой (однократно комбинированный препарат натошак или комбинированный препарат после еды, или монопрепараты ибупрофена или парацетамола натошак) и 2-перекрестное с повторяющимися дозами (комбинированный препарат 2 или 3 раза в день) [26]. В результате исследования с однократной дозой показано, что время достижения максимальной концентрации (T_{max}) парацетамола составляло 30 мин для комбинированной формы и 40 мин для монопрепарата, что характе-

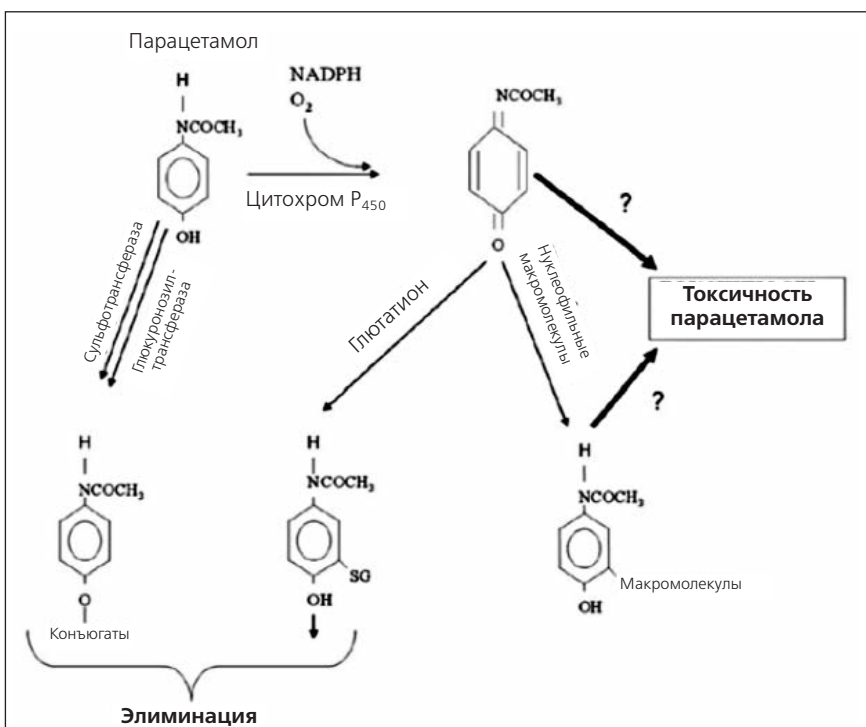


Рис. 1. Обмен парацетамола в организме, формирование токсических метаболитов, процессы детоксикации и элиминации (по: James et al., 2003) (14–16)

Нурофен Лонг — новый¹ безрецептурный препарат сильного действия против различных видов боли²



- Оказывает более выраженный обезболивающий эффект и обладает более высоким профилем безопасности по сравнению с диклофенаком и декскетопрофеном³
- Уникальная технология производства — растворение ибупрофена и парацетамола происходит одновременно, и это способствует более мощному терапевтическому эффекту⁴
- Начинает действовать уже через 15 минут⁵, а обезболивающий эффект сохраняется до 9 часов⁶

¹В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. ²Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг, раздел «Показания к применению». ³Мур Р.А., Виффен П.Дж., Дерри С., Магуайр Т., Рой Й.М., Тиррелл Л. Безрецептурные (ОТС) пероральные анальгетики при острой боли - краткая информация по Кохрановскому обзору. Кохрановская база данных систематических обзоров 2015, Выпуск 11, Статья № CD010794, DOI: 10.1002/14651858.CD010794.pub2. ⁴Описание изобретения к патенту RU 2438656 C2 от 07.09.2006. ⁵После приема одной таблетки обезболивающий эффект отмечается в среднем через 15 минут после приема препарата, клинически значимый обезболивающий эффект достигается через 40 минут после приема препарата. ⁶Обезболивающий эффект сохраняется в течение 8 часов при приеме одной таблетки и в течение 9 часов при приеме двух таблеток. Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг. В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. Ибупрофен 200 мг и парацетамол 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: НПВП + анальгезирующее ненаркотическое средство. Регистрационное удостоверение: ЛП-003836. Представитель в России: ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр», 125009, Россия, г. Москва, ул.Тверская, д.16/2. Тел. горячей линии: 8 800 200-82-20. Дата выхода материала: май 2017. Номер материала: 000618. Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах смотрите в инструкции по применению.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ризуется как статистически значимое (средняя разница 10 мин в пользу комбинированной таблетки, $p < 0,05$). Время достижения максимальной концентрации ибупрофена было одинаковым после приема комбинированной таблетки и монопрепарата и составляло 75 мин. Средняя концентрация в плазме обоих препаратов была выше после введения комбинированной таблетки по сравнению с монотерапией. Средние уровни в плазме через 10 и 20 мин составляли 6,64 мкг/мл и 16,81 мкг/мл соответственно для ибупрофена из комбинации по сравнению с 0,58 мкг/мл и 9,00 мкг/мл соответственно для монотерапии. Для парацетамола средний уровень в плазме через 10 и 20 мин составлял 5,43 мкг/мл и 14,54 мкг/мл соответственно для комбинации по сравнению с 0,33 мкг/мл и 9,19 мкг/мл соответственно для монотерапии. Скорость абсорбции как ибупрофена, так и парацетамола при приеме комбинированного препарата до и после еды была значительно снижена при приеме после еды. Средняя задержка наступления максимальной концентрации составляла 25 мин для ибупрофена ($p > 0,05$) и 55 мин для парацетамола ($p < 0,001$). Также снижалось и значение максимальной концентрации для ибупрофена и парацетамола при приеме препарата после еды. Кроме того, наблюдалось увеличение периода полувыведения ибупрофена, когда препарат принимался после еды. При этом для парацетамола различий в параметре «период полувыведения» при приеме до и после еды получено не было.

При многократном назначении комбинированного препарата (2 и 3 раза) для ибупрофена наблюдались укорочение времени достижения максимальной концентрации и увеличение при 3-кратном приеме. При 3-кратном приеме на фоне курсового применения наблюдались меньшие колебания концентрации как для ибупрофена, так и для парацетамола. Анализ концентрационных кривых на 2-й, 3-й и 4-й день курсового приема показал достижение равновесного состояния как для ибупрофена, так и для парацетамола.

Ранее считалось, что фармакокинетика ибупрофена и парацетамола при приеме комбинированной таблетки эквивалентна таковой при совместном приеме монопрепаратов. Данное исследование показало, что ибупрофен и парацетамол быстро высвобождаются из комбинированной таблетки и достигают системного кровотока. Наблюдение показало явное преимущество абсорбции парацетамола по сравнению с таковой монопрепаратов. Исследование наглядно продемонстрировало более короткое время достижения максимальной концентрации парацетамола при приеме в комбинации с ибупрофеном. Полученное 10-минутное уменьшение T_{max} может быть связано с технологией изготовления препарата и подтверждать тот факт, что комбинированная таблетка эффективнее растворяется в условиях организма.

При приеме комбинированного препарата после еды наблюдалась задержка абсорбции как для ибупрофена, так и (особенно выражено) для парацетамола. При этом значения максимальной концентрации оставались в пределах терапевтического диапазона, установленного для парацетамола [27]. Данное наблюдение согласуется с ранее опубликованными исследованиями [27, 28] и тем фактом, что абсорбция обоих соединений происходит в тонком кишечнике, а абсорбция парацетамола зависит от опорожнения желудка [29].

При сопоставлении динамики концентрации ибупрофена и парацетамола после приема комбинированной формы при курсовом приеме было отмечено изменение скорости абсорбции по сравнению с таковой при однократном приеме. Связь между концентрациями в плазме ибупрофена [30] и парацетамола [31–33] со степенью обезболивающего эффекта была установлена ранее, при этом известно, что для ибупрофена она более выражена. Следует отметить, что новая комбинированная таблетка достигает терапевтических уровней за 12 и 8 ч при курсовом приеме. Трехкратный прием способствует достижению более высокого уровня концентраций для ибупрофена и парацетамола, что повышает клиническую эффективность.

В заключение необходимо подчеркнуть, что выбор анальгетической терапии должен основываться на нескольких факторах: причине боли, ее механизме и безопасности применения препаратов с учетом индивидуальных свойств организма пациента. Правильный выбор анальгетических, противовоспалительных и нейропротекторных препаратов и прием их под контролем врача в большинстве случаев позволяют справиться с болью.

Ибупрофен и парацетамол являются анальгетическими соединениями, обычно используемыми для лечения легкой и умеренной боли. Данная комбинированная форма предлагает усиление обезболивающего эффекта со сравнительно низкими дозировками активных компонентов за счет технологии, изменяющей фармакокинетику препарата на стадии абсорбции. Использование низких дозировок, в свою очередь, позволяет снизить частоту развития побочных эффектов [34].

Важными моментами в терапии болевого синдрома являются не только его эффективное купирование, но и предотвращение дальнейшего развития патологического процесса, принятие мер, направленных на восстановление структурного и функционального повреждения. Для уменьшения выраженности и предотвращения дальнейшего развития заболевания применяют хондропротекторы и нейротропные витамины [35]. Эти препараты можно использовать в комплексной терапии как хронических, так и острых скелетно-мышечных болевых синдромов, сочетая с НПВП. Данное сочетание позволяет усилить анальгетический эффект и сократить сроки обострения заболевания.

Литература

1. Пилипович А.А. Миофасциальный болевой синдром // Новая аптека. 2011. № 9. С. 68 [Pilipovich A.A. Miofascial'nyj bolevoj sindrom // Novaja apteka. 2011. № 9. S. 68 (in Russian)].
2. Данилов А.Б. Боль в спине. Избранные лекции по неврологии II / под ред. Голубева В.Л. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 181–192 [Danilov A.B. Bol' v spine. Izbrannye lekcii po nevrologii II / pod red. Golubeva V.L. M.: MEDpress-inform, 2012. S. 181–192 (in Russian)].
3. Binder A. The diagnosis and treatment of nonspecific neck pain and whiplash // *Eura Medicophys*. 2007. Vol. 43 (1). P. 79–89.
4. Haldeman S., Carroll L., Cassidy J.D. et al. The bone and joint decade 2000–2010 task force on neck pain and its associated disorders: executive summary // *J Manipulative Physiol Ther*. 2008. Vol. 32(2). P. 7–9.
5. Murphy R., Carr A. Shoulder pain // *Clinical Evidence*. 2010. Vol. 7. P. 1–37.
6. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy // Seattle, WA: International Association for the Study of Pain Press (Also available online at www.iasp-pain.org). 1994. 222 p.
7. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur J Pain*. 2006. Vol. 10 (4). P. 287–333.
8. Воробьева О.В. Хронические болевые синдромы в клинике нервных болезней: вопросы долговременной анальгезии // *Справочник поликлинического врача*. 2006. Т. 4. № 6 [Vorob'eva O.V. Hronicheskie boleвыe sindromы v klinike nervnyh boleznей: voprosы dolgovremennoj analgezii // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2006. T. 4. № 6 (in Russian)].

9. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Руководство для врачей. М.: АММ ПИРЕСС, 2012. 582 с. [Danilov A.B., Danilov Al.B. Up-ravlenie bol'ju. Biopsihosocial'nyj podhod. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: АММ ПИРЕСС, 2012. 582 s. (in Russian)].

10. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и соавт. Боль: Руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: Мед Пресс, 2009. 302 с. [Aleksseev V.V., Barinov A.N., Kukushkin M.L. i soavt. Bol': Rukovodstvo dlja vrachej i studentov / pod red. N.N. Jahno. M.: Med Press, 2009. 302 s. (in Russian)].

11. Пилипович А.А., Данилов А.Б. Дифференцированный подход к терапии боли: роль нестероидных противовоспалительных препаратов // РМЖ. 2013. Спецвыпуск. С. 18 [Pilipovich A.A., Danilov A.B. Differencirovannyj podhod k terapii boli: rol' nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov // RMZh. 2013. Specvypusk. S. 18 (in Russian)].

12. Никода В.В., Маячкин Р.Б. Применение поликомпонентных анальгетиков в терапии острой боли // Терапевтический архив. 2005. Интернет-ресурс: <https://medi.ru/info/6919/> [Nikoda V.V., Majachkin R.B. Primenenie polikomponentnyh analgetikov v terapii ostroj boli // Terapevticheskij arhiv. 2005. Internet-resurs: <https://medi.ru/info/6919/> (in Russian)].

13. Интернет-ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%B8%D0%B1%D1%83%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D0%BD>.

14. Warner A. Drug use in the neonate: interrelationships of pharmacokinetics, toxicity, and biochemical maturity // Clin Chem. 1986. Vol. 32(5). P. 721–727.

15. Aranda J.V., Varvarigou A., Beharry K. et al. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant // Acta Paediatr. 1997. Vol. 86(3). P. 289–293.

16. Potthast H., Dressman J.B., Junginger H.E. et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2005. Vol. 94(10). P. 2121–2131. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.20444/pdf>.

17. Adams S.S., Bough R.G., Cliffe E.E. et al. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen // Toxicol Appl Pharmacol. 1969. Vol. 15(2). P. 310–330.

18. James L.P., McCullough S. S., Knight T. R. et al. Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress // Free Radic. Res. 2003. Vol. 37 (12). P. 1289–1297.

19. James L.P., McCullough S.S., Lamps L.W. et al. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation // Toxicol. Sci. 2003. Vol. 75. P. 458–467.

20. Kalantzi L., Reppas C., Dressman J.B. et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Acetaminophen (Paracetamol) // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2006. Vol. 95(1). P. 4–11.

21. Erelwyn-Lajeunesse S., Coppens K., Hunt L.P. et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever // Arch Dis Child. 2006. Vol. 91. P. 414–416.

22. Pashapour N., Maccoei A., Gholmohammadlou S. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile hospitalized children aged 9–24 months // Iran J Pediatr 2009. Vol. 19. P. 164–168.

23. Sarrell E.M., Wielunsky E., Cohen H.A. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study // Arch Pediatr Adolesc Med. 2006. Vol. 160. P. 197–202.

24. Hollinghurst S., Redmond N., Costelloe C. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomized controlled trial // BMJ. 2008. Vol. 337. P. 1490–1499.

25. Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен® Лонг. Интернет-ресурс: https://medi.ru/instrukciya/nurofen-long_13111/ [Instrukcija po medicinskomu primenjenju preparata Nurofen® Long. Internet-resurs: https://medi.ru/instrukciya/nurofen-long_13111/ (in Russian)].

26. Tanner T. et al. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol // BMC Clinical Pharmacology. 2010. Vol. 10. P. 10.

27. Prescott L.F. Paracetamol (acetaminophen). A Critical Bibliographic Review // Taylor and Francis Publishers. 2000. P. 289–297.

28. Davies N.M. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years // Clin Pharmacokinet. 1998. Vol. 34. P. 101–154.

29. Forrest J.A., Clements J.A., Prescott L.F. Clinical pharmacokinetics of paracetamol // Clin Pharmacokinet. 1982. Vol. 7. P. 93–107.

30. Laska E.M., Sunshine A., Marrero I. et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response // Clin Pharmacol Ther. 1986. Vol. 40. P. 1–7.

31. Anderson B.J., Holford N.H., Woollard G.A. et al. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children // Anesthesiology. 1999. Vol. 90. P. 411–421.

32. Brown R.D., Kearns G.L., Wilson J.T. Integrated pharmacokinetic pharmacodynamic model for acetaminophen, ibuprofen, and placebo antipyresis in children // J Pharmacokinet Biopharm. 1998. Vol. 26. P. 559–579.

33. Rumack B.H. Aspirin versus acetaminophen: a comparative view // Pediatrics. 1978. Vol. 62. P. 943–946.

34. Raffa R.B. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain // Journal of Clinical Pharmacology. 2001. Vol. 26. P. 257–264.

35. Пилипович А.А., Прищепа А.В., Данилов Ал.Б. Применение витаминов группы В в терапии болевого синдрома // РМЖ. 2014. Спецвыпуск. Болевые синдромы. С. 28–33 [Pilipovich A.A., Prishhepa A.V., Danilov Al.B. Primenenie vitaminov grupy V v terapii bolevo-go sindroma // RMZh. 2014. Specvypusk. Bolevyje sindromy. S. 28–33 (in Russian)].

Реклама



КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ – 2017

8 - 10 октября 2017 года, Санкт-Петербург

Отель "Парк Инн by Radisson Пулковская" (Санкт-Петербург, пл. Победы, 1)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Ассоциация ревматологов России
- Северо-Западное отделение Российской Академии наук
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно исследовательский институт Ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН

ПРИ УЧАСТИИ:

- Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
- Клинической ревматологической больницы №25
- Многопрофильной клиники им. Н.И. Пирогова
- Ленинградской областной клинической больницы

Тезисы публикуются бесплатно.

С правилами оформления тезисов

можете ознакомиться на сайте congress-ph.ru

- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- СПбОО «Человек и его здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Эпидемиология ревматических заболеваний в Российской Федерации
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии ревматических заболеваний
- Кардиоваскулярная патология в ревматологии
- Актуальные проблемы ревматологии в педиатрии
- Медицинское оборудование и средства реабилитации
- Профилактика ревматических заболеваний
- Современная ортопедия в ревматологии
- Актуальные проблемы кардиохирургии в ревматологии

В РАМКАХ КОНГРЕССА СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155;
+7 (812) 380 3156

welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «АйСиЭс»
+7 (812) 380 3153;
+7 (812) 380 3154

welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru

Додементные когнитивные расстройства, дебютирующие в молодом возрасте: возможности диагностики и лечения

Д.м.н. О.В. Колоколов, А.Ю. Малеина, к.м.н. А.М. Колоколова

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается актуальная проблема своевременной диагностики додементных когнитивных расстройств (КР), дебютирующих в молодом возрасте. Перечислены критерии клинической диагностики, нейропсихологические подходы, методы нейровизуализации и биомаркеры, позволяющие определить тип КР и этиологию заболевания. Наиболее адекватным подходом в сложных ситуациях считается направление пациентов в клиники, которые специализируются на диагностике КР.

Приведены сведения о взаимосвязи нарушений сна, депрессии, системного воспаления и КР. Акцентируется внимание на том, что коррекция нарушений сна и депрессии в ряде случаев позволяет добиться восстановления когнитивных функций.

Констатируется, что лечение додементных КР, дебютирующих в молодом возрасте, во многом зависит от этиологии заболевания. В одних случаях своевременное назначение этиотропной терапии позволяет добиться восстановления нарушенных функций, в других – может оказаться неэффективным. Приведены собственные данные в отношении использования препарата Диваза у пациентов в возрасте моложе 65 лет, страдающих хронической цереброваскулярной болезнью (ЦВБ). Применение препарата Диваза, обладающего ноотропным, вазоактивным и антиоксидантным действием, в сочетании с базисной терапией позволяет добиться восстановления качества ночного сна и уменьшения выраженности умеренных КР.

Ключевые слова: когнитивные функции, деменция, умеренные когнитивные расстройства, деменция с дебютом в молодом возрасте, нейровизуализация, биомаркеры, белок S100, Диваза.

Для цитирования: Колоколов О.В., Малеина А.Ю., Колоколова А.М. Додементные когнитивные расстройства, дебютирующие в молодом возрасте: возможности диагностики и лечения // РМЖ. 2017. № 14. С. 1014–1020.

ABSTRACT

Early dement cognitive impairments with debut at a young age: the possibilities of diagnosis and treatment

Kolokolov O.V., Maleina A.Yu., Kolokolova A.M.

Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky

The article discusses the urgent problem of timely diagnosis of early dement cognitive impairments (CIs), debuting at a young age. The criteria for clinical diagnosis, neuropsychological approaches, methods of neuroimaging and biomarkers that allow determining the type of CI and the etiology of the disease are listed. The most appropriate approach in complex situations is the referral of patients to clinics that specialize in CI diagnosis.

Data are presented on the relationship between sleep disorders, depression, systemic inflammation and CI. Attention is focused on the fact that correction of sleep disorders and depression in some cases allows to achieve restoration of cognitive functions.

It is stated that the treatment of early dement cognitive impairments, debuting at a young age, largely depends on the etiology of the disease. In some cases, the timely administration of etiotropic therapy allows recovery of impaired functions, in others it may not be effective.

The authors provide their own data on the use of the drug Divaza in patients younger than 65 years with chronic cerebrovascular disease (CVB). The use of the drug Divaza, which has the nootropic, vasoactive and antioxidant action, in combination with basic therapy, allows to restore the quality of night sleep and reduce the severity of moderate cognitive impairments.

Key words: cognitive functions, dementia, mild cognitive impairments, dementia with debut at a young age, neuroimaging, biomarkers, S100 protein, Divaza.

For citation: Kolokolov O.V., Maleina A.Yu., Kolokolova A.M. Early dement cognitive impairments with debut at a young age: the possibilities of diagnosis and treatment // RMJ. 2017. № 14. P. 1014–1020.

В мире в настоящее время, по данным ВОЗ, проживают около 47,5 млн людей, страдающих деменцией. Ежегодное число новых случаев заболевания составляет 7,7 млн. Термином «деменция» принято обозначать синдром, при котором происходит деградация когнитивных функций, что сопровождается ухудшением контроля над эмоциональным состоянием, а также нарушением поведения и мотивации пациентов. Деменция наиболее распространена среди пожилых людей, но она не является признаком физиологического старения. Очевидно, деменция, являясь одной из основных причин инвалидности пожилых людей, в будущем будет приобретать все большее медицин-

ское и социально-экономическое значение во всем мире, особенно в стареющих популяциях, поскольку она оказывает негативное воздействие не только на самих пациентов, но и на их окружение, в особенности на лиц, обеспечивающих уход [1].

Достижение стойкого эффекта от терапии, назначенной по поводу тяжелых полифункциональных когнитивных расстройств (КР), остается нерешенной задачей. По этой причине особую актуальность приобретает разработка алгоритмов ранней диагностики КР на начальных стадиях заболеваний и в более молодом возрасте, когда КР еще не достигли степени деменции, а попытки их коррекции могут оказаться наиболее успешными.

В норме когнитивные функции обеспечивают процесс рационального познания мира и целенаправленное с ним взаимодействие [2]. Основными компонентами процесса познания считают память (запоминание и хранение информации), гнозис (восприятие информации), исполнительные (обработку и анализ информации) и экспрессивные (речь и праксис) функции.

О нарушениях когнитивных функций можно говорить в случае ухудшения познавательных способностей по сравнению с индивидуальной нормой или исходным уровнем. Одно из первых определений додементных (не достигающих степени деменции) КР было сформулировано V.A. Kral, который, наблюдая пациентов с приступами апноэ во время сна и обнаружив у них рассеянность внимания, снижение способности к запоминанию, раздражительность и нарушение социальных взаимодействий, назвал это расстройство «доброкачественной старческой забывчивостью» [3]. Позднее эксперты Mayo Clinic предложили термин «Mild Cognitive Impairment» (MCI) – «умеренные когнитивные расстройства» (УКР), который в настоящее время включен в МКБ-10 (F06.7) [4]. Актуальные критерии УКР сформулировали J. Touchon и R. Retersen, они включают:

- жалобы на когнитивное снижение со стороны самого пациента и (или) людей из его окружения;
- снижение когнитивных функций в течение 1 года;
- отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность;
- умеренный когнитивный дефицит по данным нейропсихологического исследования;
- сохраненный общий уровень интеллекта и отсутствие клинических признаков деменции.

В соответствии с рекомендациями МКБ-10, УКР (F06.7) диагностируют при наличии:

- снижения памяти;
- трудности обучения;
- снижения способности концентрироваться на выполнении какой-либо задачи на длительное время;
- выраженной психической утомляемости при попытке решить умственную задачу.

Необходимо иметь в виду, что при УКР ни один из перечисленных симптомов не является столь выраженным, чтобы можно было диагностировать деменцию.

Согласно современным данным зарубежных авторов, частота УКР составляет от 11 до 20% среди лиц старше 65 лет [5–7]. Результаты эпидемиологических исследований в отношении распространенности УКР варьируют в разных регионах, зависят от характера выборки, методов исследования и квалификации специалистов. В эпидемиологическом исследовании «ПРОМЕТЕЙ» (РФ, 2005–2007 гг.) установлено, что частота встречаемости УКР и так называемых «легких» КР среди пожилых пациентов, обратившихся к неврологу, составляет 43% [8].

Для обозначения когнитивных нарушений, которые развиваются у лиц, не достигших 65-летнего возраста, в современной литературе принято использовать термин «Young Onset Dementia» (YOD) – «деменция с дебютом в молодом возрасте» (ДДМ). Частота ДДМ, как и деменции в старших возрастных группах, увеличивается с возрастом. По данным A. Withall et al., в возрасте 30–44 лет деменцией страдает 1 из 1500 человек, а в возрасте 45–64 лет – 1 из 750 [9].

Этиология и патогенез

ДДМ характеризуется более низкой долей случаев, обусловленных дегенеративными заболеваниями нервной системы, нежели деменция с поздним началом. Безусловно, болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной когнитивных нарушений и в более молодом возрасте, но доля ее при ДДМ существенно ниже (15–40%) по сравнению с таковой при деменции с поздним началом (50–70%) [10]. Большинство случаев деменции, обусловленной БА, у людей в возрасте до 45 лет генетически детерминированы и наследуются аутосомно-доминантно [11–13]. Такие дегенеративные заболевания, как лобно-височная деменция (ЛВД) и хорей Гентингтона, более часто наблюдаются среди людей более молодого возраста, в то время как распространенность болезни телец Леви и болезни Паркинсона среди них меньше. Доля случаев деменции, развившейся вследствие цереброваскулярной патологии в упомянутых выше возрастных группах, по оценкам большинства авторов, примерно одинакова [10–12].

Вторичные деменции более часто (около 20% случаев) встречаются в более молодом возрасте, среди причин ДДМ – злоупотребление алкоголем (5–10% случаев), ВИЧ-инфицирование, рассеянный склероз, черепно-мозговая травма и широкий диапазон метаболических, инфекционных, неопластических и аутоиммунных расстройств, многие из которых крайне редки, некоторые из них генетически детерминированы [9–12]. Важно, что некоторые случаи вторичной деменции, возникшие у лиц моложе 65 лет, могут быть потенциально излечимы, однако адекватная терапия должна быть проведена на ранних этапах заболевания (например, лечение пенициллином нейросифилиса, лечение кортикостероидами обострения рассеянного склероза или церебрального васкулита, отказ от употребления алкоголя совместно с назначением тиамина при алкоголизме).

Клиническая картина

Отчасти из-за более широкого этиологического спектра клинические проявления при ДДМ более разнообразны, нежели при деменции с поздним началом. К субъективным и объективным проявлениям когнитивных нарушений, являющихся ядром клинической картины заболевания, довольно часто присоединяются такие расстройства, как депрессия, нарушения поведения и очаговая неврологическая симптоматика (расстройство походки, эпилептические приступы, признаки поражения периферической нервной системы, снижение зрения и др.) [11, 12]. Нередко именно эти, не связанные с когнитивным дефицитом, признаки обнаруживают неврологи в дебюте заболевания.

Клинические проявления БА мало отличаются в разных (до и старше 65 лет) возрастных группах. В некоторых случаях пациенты активно предъявляют жалобы, связанные с ухудшением памяти. В других случаях когнитивное снижение первыми замечают коллеги по работе, что имеет важное значение, поскольку при ДДМ люди более молодого возраста стремятся сохранять профессиональную и социальную активность, по крайней мере в начале заболевания. На рабочем месте они испытывают нарастающие трудности организационного характера, ухудшаются их отношения с коллегами, возникают проблемы в решении задач, которые ранее не вызывали каких-либо затруднений.

В большинстве случаев при ДДМ наблюдаются симптомы депрессии [14]. С другой стороны, нередко расстройства, которые первоначально трактовали как депрессивные, впоследствии могут оказаться проявлениями лобной деменции. D. Souery et al. обращают внимание на актуальность пересмотра диагноза депрессии в случаях формирования резистентности к лечению антидепрессантами [15].

При ЛВД и КР, ассоциированных с употреблением алкоголя, поведенческие расстройства и изменения личности являются частыми и ранними признаками заболевания. Характерны апатия, снижение социальной активности, сексуальная расторможенность, компульсивное поведение, извращение аппетита. Изменения личности включают в себя раздражительность, эгоизм и утрату эмпатии. Описанные выше изменения обычно развиваются постепенно, на протяжении нескольких лет [16].

Среди очаговых неврологических нарушений, характерных для группы заболеваний, называемых «деменция-плюс» (ЛВД, сосудистая деменция, болезнь телец Леви, паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, хорея Гентингтона, алкоголизм, рассеянный склероз, ВИЧ-инфекция, нейросифилис, посттравматическая деменция, нормотензивная гидроцефалия, церебральный васкулит и др.), наиболее распространены расстройства походки, гиперкинезы, эпилептические приступы, паркинсонизм, пирамидная недостаточность, атаксия. Нередко системные проявления болезни включают поражение кожи, нарушения обмена веществ, снижение зрения, анемию.

Диагностика

Таким образом, к числу клинических ситуаций, когда проявления болезни у лиц в возрасте моложе 65 лет должны насторожить клинициста и мотивировать его в отношении проведения более тщательной оценки когнитивных функций с использованием стандартизированных инструментов когнитивного скрининга, а также получения дополнительных сведений об истории заболевания от членов семьи больного и (или) его друзей, следует отнести [17]:

- резистентную к лечению депрессию и (или) тревогу, особенно если присутствуют жалобы на когнитивное снижение;
- проблемы с памятью и (или) мышлением, возникшие в молодом возрасте, особенно при наличииотягчающего семейного анамнеза;
- ситуацию, когда близкий член семьи выражает озабоченность по поводу нарушений когнитивных функций у пациента;
- изменение поведения, несоответствующее преморбидной личности пациента;
- алкоголизм и (или) злоупотребление психоактивными веществами на протяжении 5 или более лет;
- ВИЧ-инфицирование;
- прогрессирующий неврологический дефицит;
- указание в анамнезе на развитие деменции в молодом возрасте среди членов семьи;
- хронические системные заболевания.

Представляют особый интерес и создают значительные диагностические сложности такие клинические ситуации, когда у лиц моложе 65 лет развиваются легкие и умеренные КР. Диагностический поиск может занимать длительный период. Достоверный диагноз деменции, тип деменции и точный этиологический диагноз могут оставаться

неопределенными на протяжении 1–2 и более лет. В таких случаях очевидно, что с пациентом что-то не так, но информации, необходимой для соблюдения критериев диагностики деменции, определения ее типа и установления этиологии КР, может быть недостаточно. Некоторые клиницисты испытывают соблазн «поставить» диагноз БА и назначить лечение ингибиторами холинэстеразы. Однако этого следует избегать, поскольку, помимо отсутствия надежных доказательств долгосрочной эффективности ингибиторов холинэстеразы при лечении умеренных КР, существует также риск ошибочного диагноза КР вообще со всеми вытекающими последствиями этой ошибки. Ожидается, что биомаркеры, разрабатываемые для диагностики БА, со временем позволят надежно идентифицировать это заболевание еще на стадии УКР у лиц моложе 65 лет, но в настоящее время наиболее перспективные из них (например, визуализация распределения амилоида) недоступны в рутинной практике.

Описанные выше сложности затруднительно преодолеть в условиях амбулаторно-поликлинических медицинских организаций. В ряде стран в таких ситуациях рекомендуют направлять пациентов в клиники, специализирующиеся на диагностике КР, что существенно ускоряет диагностический процесс. В тех случаях, когда такие клиники недоступны, рекомендуют обращаться к докторам, имеющим собственный опыт в области диагностики и лечения деменции. Проведение исследований, таких как позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная томография, углубленное нейропсихологическое тестирование и визуализация распределения амилоида, не везде доступны и требуют времени. Последнее может негативно сказываться на эмоциональном состоянии и способствовать снижению качества жизни не только самого пациента, но и его окружения.

Удовлетворительные результаты, полученные при тестировании с использованием скрининговых шкал, ориентированных на выявление нарушений памяти, таких как MMSE, не всегда позволяют адекватно и своевременно оценить сложившуюся клиническую ситуацию, что может привести к поздней диагностике деменции. Это диктует необходимость использования комплекса разных тестов и разработки новых, например, Addenbrookes Cognitive Examination (ACE), продемонстрировавшего высокую чувствительность и специфичность при дифференциальной диагностике БА и ЛВД [18].

План обследования, необходимый при подозрении на ДДМ, несколько отличается от того, который требуется при деменции с поздним началом, и включает детальный анализ истории болезни (с использованием информации, исходящей не только от самого пациента, но и от его окружения), тщательный осмотр больного с особым акцентом на неврологический статус, применение более широкого спектра тестов для оценки когнитивных функций, оценку поведения и психологического статуса, более широкое использование методов функциональной диагностики и нейровизуализации [19]. При необходимости перечень исследований может быть расширен. При наличии симптомов и признаков неврологической патологии необходимы регулярное наблюдение неврологом и исключение редких, в т. ч. генетически детерминированных, неврологических расстройств, которые могут проявляться ДДМ, среди которых: CADASIL, болезнь Фабри, синдром FXTAS, болезнь Гоше, болезнь Куфса, нейроакантоцитоз, болезнь Ниммана

– Пика (тип С), спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Вильсона – Коновалова; а также инфекции (болезнь Уиппла, сифилис), болезнь Крейтцфельда – Якоба, лимбический энцефалит и др.

Действительно, при ДДМ существует более высокий риск того, что КР имеют генетическую природу, при этом семейные формы деменции наиболее вероятны, если два или более членов семьи в возрасте до 65 лет страдают деменцией. Ауто-сомно-доминантное наследование встречается в 5% случаев БА и в 10–15% случаев ЛВД, характерно для синдрома CADASIL и хореи Гентингтона [12]. В этих ситуациях члены семьи пациента по понятным причинам обеспокоены в связи с высоким риском развития у них деменции. Во избежание суицидов и других проблем генетическое тестирование всегда должно сопровождаться медико-генетическим консультированием с участием квалифицированных генетиков.

Другие редкие, не связанные с генетическими проблемами, этиологические причины деменции также наиболее вероятны, когда заболевание дебютирует в возрасте до 45 лет. Многие из них связаны с нарушениями обмена веществ и инфекциями (см. выше). Большинство из них проявляется симптомами, характерными для соматических или психических заболеваний, причем нередко за многие годы до того, как становится заметным снижение познавательных способностей. В таких случаях очень важно детально изучить историю болезни, чтобы найти связь между соматическими, психическими и когнитивными проблемами, проследить их эволюцию с течением времени и установить правильный диагноз [17].

В настоящее время накоплено достаточно свидетельств, позволяющих судить о взаимосвязи расстройств сна и КР, а именно ассоциации ранних и прогрессирующих нарушений циркадианного ритма, изменения качества и архитектуры сна с увеличенным риском развития деменции [20–22]. Нарушения сна влекут за собой нарушение консолидации памяти и, вследствие этого, когнитивное снижение. С другой стороны, коррекция расстройств сна приводит к восстановлению когнитивных функций и улучшению качества жизни [23].

По данным National Institutes of Health (NIH), частота встречаемости нарушений сна в популяциях США составляет 6–10%, а среди больных с неврологической патологией достигает 40–83%, что зависит от формы заболевания [24]. К наиболее частым нарушениям сна у пациентов с УКР относят инсомнию, повышенную дневную сонливость, нарушение циркадианного ритма сон – бодрствование с вечерней спутанностью, нарушение дыхания во сне, включая обструктивные апноэ во сне (ОАС), синдром первичного центрального апноэ сна, синдром центрального апноэ сна при дыхании Чейна – Стокса, синдром гиповентиляции/гипоксемии во сне при патологии паренхимы или сосудов легких, парасомнии, в частности: расстройство поведения во время быстрого сна, синдром беспокойных ног.

При решении вопросов диагностики и лечения нарушений сна у пациентов с УКР необходимо тщательно проводить объективный осмотр. В частности, важно оценить риск возникновения обструктивного апноэ во сне с учетом данных заболеваний, особенностей строения ЛОР-органов, шеи, хронических легочных заболеваний, неврологического статуса. Выявление соматических и психических расстройств, в т. ч. тревоги и депрессии, требует специализированного обследования и лечения [25].

Значительный спектр возможностей нейропсихологического тестирования, а также высокая частота нарушений сна у больных УКР диктуют необходимость создания алгоритма диагностики указанных расстройств и способов их коррекции, ориентированных на широкий круг врачей. В определенной мере это реализовано сотрудниками Italian Dementia Research Association (SINDem), разработавшими рекомендации по коррекции нарушений сна у пациентов с УКР [26].

Таким образом, с одной стороны, для лиц, предъявляющих жалобы на снижение познавательных функций, целесообразно не только использовать шкалы, ориентированные на выявление КР, но и проводить дообследование на предмет выявления нарушений сна. При назначении лечения важно учитывать, что коррекция инсомнии способствует замедлению темпа нарастания КР. С другой стороны, очевидна необходимость проводить скрининг КР и более детальное обследование (прежде всего ориентированное на выявление соматических и психических заболеваний) пациентов, страдающих нарушениями сна вне зависимости от эффективности/неэффективности гипнотиков. Своевременное распознавание КР на ранних стадиях позволяет начать их адекватное лечение и избежать прогрессирования КР и дезадаптации пациентов.

Множество исследований свидетельствуют о взаимосвязи когнитивных нарушений и расстройств дыхания во сне. Установлено, что наиболее часто (40%) у пациентов с БА и другими деменциями регистрируются ОАС, способствующие нейродегенерации в связи с фрагментацией сна и транзиторной гипоксией. Наряду с этим ОАС ассоциируются с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т. ч. гипертонической болезнью, коронарной патологией и инфарктом мозга.

У пациентов с УКР наряду с нарушением сна часто диагностируют неврозоподобные, астенические, тревожные и депрессивные нарушения [22, 27, 28]. Это связано с дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем организма [29–31]. Риск возникновения тревожных и депрессивных расстройств, равно как и изменение продолжительности сна, коррелируют с активностью системного воспаления [32]. Общие нейрохимические процессы, лежащие в основе расстройств сна и развития депрессии, опосредованы повышенным уровнем С-реактивного белка (hs-CRP), белка S100 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) [33, 34]. Воспаление относят к наиболее значимым факторам риска возникновения КР [23, 35], наиболее достоверная взаимосвязь между маркерами воспаления и КР установлена в отношении hs-CRP [36]. В ряде случаев воспалительные изменения могут быть опосредованы наличием ССЗ [37, 38]. Дополнительным подтверждением описанной выше взаимосвязи инсомнии, депрессии, системного воспаления и КР можно считать результаты исследования M. Heinzelmann et al., показавшие, что при нормализации сна снижается уровень hs-CRP в крови, при этом снижается и уровень депрессии [39].

Как было указано выше, традиционно диагностика УКР базируется на анализе жалоб пациента, субъективной оценке неврологом и психиатром клинических проявлений заболевания, результатах инструментальных исследований и нейропсихологического тестирования. Для повышения объективности диагностики КР при оценке когнитивных функций рекомендуют использовать специальные

шкалы, одной из которых является MoCA. В последующие годы разработаны и внедрены разнообразные методики тестирования, включая ACE, CAMCOG, CAMDEX, CDT, IQ-CODE, VFT и др. [40]. Но в повседневной клинической практике применение детального нейропсихологического тестирования может оказаться ограниченным из-за отсутствия квалифицированных специалистов, высокой стоимости и большой продолжительности обследования. Широкий спектр методик нейропсихологического тестирования, их недостаточная чувствительность и специфичность одновременно с высокой частотой КР диктуют необходимость разработки алгоритмов и методик диагностики УКР, которые были бы ориентированы на применение в практическом здравоохранении, высокочувствительны и специфичны, доступны и рентабельны, легко интерпретируемы и результативны, применимы ко всем клиническим формам УКР. В связи с этим представляется перспективным применение специальных компьютерных программ для диагностики и оценки УКР, например, CANS-MCI, SANTAB, которые адаптированы и валидизированы в регионах их разработки [41]. Однако и эти методики имеют пока ограниченное применение. С точки зрения практикующего врача, выявление пациентов с УКР, а также оценка риска прогрессирования КР до степени деменции по-прежнему во многом зависят от клинического суждения и результатов исследования когнитивного статуса доступными методами.

Сложность ситуации усугубляется тем, что в настоящее время не существует высокоспецифичных клинических критериев оценки ранних проявлений КР [42]. Механизмы возникновения КР, на первый взгляд представляющиеся различными, могут оказаться звеньями единого патологического процесса [5]. Многие полагают, что наиболее адекватным и перспективным методом ранней диагностики КР все-таки является определение биологических маркеров [35, 43–47], при этом проведение количественной оценки биомаркеров позволяет определить прогноз заболевания [47]. Установлено, что одним из универсальных факторов риска возникновения КР служит воспалительный процесс [23, 35]. Результаты исследований P.V. Gorelick et al. свидетельствуют о взаимосвязи маркеров воспаления, в частности, в частности, hs-CRP и КР [36]. Наряду с этим известно, что медиаторы воспаления могут свидетельствовать о высоком риске возникновения ССЗ [30] и сахарного диабета 2-го типа [28, 31, 48–50].

Одним из биомаркеров поражения нервной системы служат белки S100, представляющие собой семейство низкомолекулярных Ca^{2+} -связывающих белков, ведущее положение среди которых занимает S100β. Белок S100β синтезируется в глиальных клетках, в дальнейшем транспортируется в нейроны, где может находиться в свободном виде или быть ассоциированным с интрацеллюлярными компонентами. Он участвует во многих внутри- и внеклеточных процессах, в частности, стимулирует дифференцировку, пролиферацию нейронов, рост дендритов, увеличивает выживаемость нейронов, а также регулирует энергетический метаболизм клетки [51, 52]. Обозначенные эффекты способствуют стабилизации импульсной активности нейрона и более дифференцированному ответу на стимуляцию. Впервые S100β был обнаружен в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больного рассеянным склерозом [53]. Затем его выявили в биологических жидкостях (периферическая кровь, ЦСЖ, амниотическая жидкость,

сплюна) пациентов с повреждениями мозга различной этиологии (острый энцефаломиелит, боковой амиотрофический склероз, внутричерепные опухоли и др.). Белок S100β используют в качестве диагностического маркера различных заболеваний: гипоксически-ишемического повреждения мозга (в частности, ишемии при инсульте) и БА [54]. Показано, что уровень S100β в плазме крови повышен при депрессии [55]. Этот факт свидетельствует в пользу гипотезы о значительной роли нейродегенеративных процессов в патогенезе тревожно-депрессивного расстройства. Накоплено достаточно информации и об участии белков S100 в патогенезе тревоги. Так, трансгенные мыши с повышенной экспрессией белка S100 демонстрировали высокий уровень тревоги в тестах «открытое поле» [56], а мыши, нокаутные по S100, напротив, обладали пониженной тревожностью [57]. Интересно, что увеличение количества S100β имеет место в крови и моче здоровых людей в результате продолжительной умственной и физической активности [58]. Из вышеизложенного следует, что белки S100 являются перспективной фармакологической мишенью для терапии неврологических, психоэмоциональных расстройств, коррекции нейродегенеративных процессов, а также регуляции работы организма в состоянии стресса.

Лечение

В связи с вышеперечисленными диагностическими сложностями при лечении УКР, особенно среди лиц моложе 65 лет, особое место занимает этиотропная (если она возможна – например, антибактериальная терапия при нейроинфекциях, вызванных бактериями; антигипертензивная терапия при ЦВБ на фоне артериальной гипертонии) и универсальная патогенетическая терапия.

Одним из перспективных ноотропных и вазоактивных препаратов с антиоксидантным действием, использование которого целесообразно у пациентов с КР, является Диваза. Активные компоненты препарата Диваза представлены релиз-активными формами антител к белку S100 (PA AT S100) и релиз-активными формами антител к эндотелиальной NO-синтазе (PA AT eNOS). Получение PA AT осуществляется с применением принципиально новой технологии (US Patent 8,535,664 B2, 2013), обеспечивающей наличие у таких форм общего отличительного свойства – способности оказывать модифицирующее действие на исходное вещество (или структурно схожие биологические молекулы) посредством изменения его пространственной структуры, что влечет изменение физических, химических и биологических свойств [59].

Таким образом, молекулярной мишенью PA AT S100 является белок S100, участвующий в сопряжении синаптических и метаболических процессов в ЦНС. Влияние PA AT S100 способствует более стабильному связыванию белка S100 с Ca^{2+} , что запускает приток Na^{+} внутрь клетки и отток Ca^{2+} во внеклеточное пространство. Изменение трансмембранного потенциала генерирует потенциал действия, в результате чего нервный импульс распространяется по направлению к соседним нейронам. Показано модулирующее влияние PA AT S100 на синаптическую передачу различных рецепторов, в том числе ГАМК, серотониновых, сигма1-, NMDA. PA AT S100, оказывая ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, повышают активность стресс-лимитирующих систем, способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности. Та-

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

ким образом, широкий спектр фармакологической активности PA AT S100 обеспечивает ноотропный, нейропротекторный, мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффекты. Механизм действия второго компонента препарата Диваза – PA AT eNOS направлен на восстановление функции эндотелия (эндотелиопротективный эффект) и на регуляцию работы каскада: NO-синтаза → NO-гуанилатциклаза → цГМФ (вазоактивный эффект). Диваза увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы, а также повышает продукцию цГМФ, который активирует внутриклеточные протеинкиназо-опосредованные реакции в ответ на связывание с клеточной мембраной пептидных гормонов.

Ранее [17] нами было проведено исследование с целью оценки клинко-лабораторной эффективности и безопасности применения препарата Диваза (прием по 2 таблетки 3 р./сут на протяжении 12 нед. дополнительно к базисной терапии) в сравнении с базисной терапией у пациентов (n=80) в возрасте моложе 65 лет, страдающих хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), основными клиническими проявлениями которой были КР. Исходно у большинства пациентов (77%) были установлены признаки когнитивного снижения умеренной степени выраженности (23–25 баллов по результатам MoCA теста). У подавляющего большинства (93%) пациентов были выявлены нарушения сна (суммарный балл по опроснику LSEQ < 300).

На фоне приема препарата Диваза произошло достоверное улучшение когнитивных функций, о чем свидетельствовало уменьшение доли больных с умеренными когнитивными нарушениями. В начале исследования таковых было 77%, через 12 нед. лечения – лишь 3%. У подавляющего большинства (97%) больных результат MoCA теста составил 26–28 баллов. Улучшение когнитивных функций, согласно оценке средних, было статистически значимым ($p < 0,05$) – средний балл результата MoCA теста увеличился от $24,67 \pm 0,25$ до $26,30 \pm 0,15$.

Вместе с тем на фоне терапии препаратом Диваза отмечено восстановление ночного сна у большинства пациентов. По данным анализа балльной оценки субъективных характеристик сна при использовании опросника LSEQ, через 12 нед. после начала лечения значимые нарушения сна (суммарный балл LSEQ < 300) сохранились лишь у незначительной (17%) части больных. При этом доля пациентов с нарушениями сна средней степени выраженности значительно уменьшилась только в группе, получавших препарат Диваза: при оценке параметра GTS (трудность засыпания) – с 67 до 10%; QOS (качество сна) – с 57 до 3%; AFS (трудность пробуждения) – с 63 до 17% и BFW (целостность поведения после пробуждения) – с 57 до 0%. Отмечена корреляция ($r=0,60$) между купированием тревоги и восстановлением ночного сна.

Заключение

Таким образом, следует признать, что проблема своевременной диагностики додементных (не достигающих степени деменции) КР, дебютирующих в молодом возрасте, в настоящее время не решена. Наиболее адекватным подходом во всем мире являются направление пациентов в клинику, специализирующуюся на диагностике КР, или обращение к докторам, имеющим собственный опыт в области диагностики и лечения деменции.

Во многих исследованиях доказана взаимосвязь нарушения сна, депрессии, системного воспаления и КР. При-

чем коррекция нарушений сна и депрессии в ряде случаев позволяет добиться восстановления когнитивных функций и улучшения качества жизни.

Лечение додементных КР, дебютирующих в молодом возрасте, во многом зависит от этиологии заболевания. В одних случаях (нейроинфекции) своевременное назначение этиотропной терапии позволяет добиться полного восстановления нарушенных функций, в других (генетически детерминированные заболевания) лечение может оказаться совершенно неэффективным.

Использование препарата Диваза, обладающего ноотропным, вазоактивным и антиоксидантным действием, у пациентов в возрасте моложе 65 лет, страдающих хроническими ЦВБ, в сочетании с базисной терапией позволяет добиться восстановления качества ночного сна и уменьшить выраженность основных клинических проявлений заболевания – додементных КР.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Деменция. Интернет-ресурс: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru> [Vsemirnaja Organizacija Zdravooohranenija. Demencija Internet-resurs: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru> (in Russian)].
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с. [Zaharov V.V., Jahno N.N. Kognitivnyye rasstrojstva v pozhilom i starcheskom vozraste: Metodicheskoe posobie dlja vrachej. M., 2005. 71 s. (in Russian)].
3. Kales A., Caldwell A., Cadieux R et al. Severe obstructive sleep apnea – II: Associated psychopathology and psychosocial consequences // Journal of Chronic Diseases. 1985. Vol. 38(5). P. 427–434. doi:10.1016/0021-9681(85)90138-9.
4. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 3-е изд. М., 2014. 320 с. [Zaharov V.V., Voznesenskaja T.G. Nervno-psihicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy. 3-e izd. M., 2014. 320 s. (in Russian)].
5. Forlenta O., Diniz B., Stella F. et al. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia // Rev Bras Psiquiatr. 2013. Vol. 35(2). P. 178–185. doi:10.1590/1516-4446-2012-3503.
6. Ravaglia G., Forti P., Montesi F. et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population // J Am Geriatr Soc. 2008. Vol. 56. P. 51–58.
7. Luck T., Riedel-Heller S.G., Kaduszkiewicz H. et al. Mild cognitive impairment in general practice: agespecific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe) // Dement Geriatr Cogn Disord. 2007. Vol. 24. P. 307–316.
8. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (результаты Всероссийского исследования "ПРОМЕТЕЙ") // Consilium Medicum. 2012. Т. №10. № 2. С. 25–29 [Zaharov V.V. Rasprostranennost' i lechenie kognitivnykh narushenij v neurologicheskoy klinike (Rezultaty Vserossijskogo issledovanija "PROMETEJ") // Consilium Medicum. 2012. Т. №10. № 2. С. 25–29 (in Russian)].
9. Withall A., Draper B., Seeher K., Brodaty H. The prevalence and causes of younger onset dementia in Eastern Sydney, Australia // Int Psychogeriatrics. 2014. Vol. 26. 1955–1965.
10. Vieira R.T., Caixeta L., Machado S. et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature // Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2013. Vol. 9. P. 88–95.
11. Rossor M.N., Fox N.C., Mummery C.J. et al. The diagnosis of young-onset dementia // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. P. 793–806.
12. Masellis M., Sherborn K., Neto P.R. et al. Early-onset dementias: diagnostic and aetiological considerations // Alzheimers Res Ther. 2013. Vol. 5. P. 7.
13. Kelley B.J., Boeve B.F., Josephs K.A. Young-onset dementia. Demographic and etiological characteristics of 235 patients // Arch Neurol. 2008. Vol. 65. P. 1502–1508.
14. Rosnes T.A., Barca M.L., Engedal K. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients // Int J Geriatr Psychiatry. 2010. Vol. 25. P. 704–711.
15. Souery D., Papakostas G.I., Trivedi M.H. Treatment-resistant depression // J Clin Psychiatry. 2006. Vol. 67. P. 16–22.
16. Ridley N., Draper B., Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence // Alzheimers Res Ther. 2013. Vol. 5. P. 3.
17. Фатеева В.В., Колоколов О.В., Захарова Н.Б. и др. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции // Лечащий врач. 2016. № 5. С. 16 [Fateeva V.V., Kolokolov O.V., Zaharova N.B. i dr. Narushenie sna i kognitivnykh funkciy kak proyavlenie hronicheskoy ishemiya golovnogo mozga i patogeneticheskie osnovy ih korrekciy // Lechashhij vrach. 2016. № 5. С. 16 (in Russian)].
18. Mioshi E., Dawson K., Mitchell J. et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening // Int J Geriatr Psychiatry. 2006. Vol. 21. P. 1078–1085.
19. Brodaty H., Connors M., Pond D. et al. Dementia: 14 essentials of assessment and care planning // Medicine Today. 2013. Vol. 14. P. 18–27.

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

Применение различных форм нимесулида у пациентов с поясничной болью

Профессор П.Р. Камчатнов¹, профессор М.А. Евзельман², к.м.н. А.В. Чугунов¹

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

²ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева. Медицинский институт»

РЕЗЮМЕ

Поясничная боль (ПБ) – распространенный скелетно-мышечный болевой синдром, характеризующийся высокой частотой рецидивов. Для лечения пациентов с ПБ наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие мощным противоболевым действием. Целью лечения является не только устранение ПБ, но и обеспечение максимально возможного уровня повседневной активности пациента, при этом необходимо соблюдение безопасности терапевтического процесса. Рассматриваются возможность применения нимесулида (Найз®) для лечения пациентов с ПБ, вопросы эффективности и безопасности терапии с использованием лекарственных форм для перорального и трансдермального (Найз гель) применения. Анализируются современные сведения о потенциальных рисках применения нимесулида в клинической практике, в частности, с учетом сведений о его неблагоприятном влиянии на функцию печени. Отмечено, что опубликованные результаты рандомизированных клинических и когортных исследований, проведенных за последние годы, подтвердили высокую эффективность препарата, низкий ulcerогенный и сердечно-сосудистый риски, относительную безопасность применения в отношении функции печени. Для повышения безопасности лечения подчеркивается необходимость строго следовать инструкциям по применению препарата Найз, учитывать особенности состояния здоровья пациента, которому предполагается назначить препарат, проанализировать возможность как достижения положительного эффекта от лечения, так и развития побочных эффектов. Отмечено, что наличие как энтеральных, так и трансдермальных форм препарата Найз обеспечивает возможность выбора дозы препарата и формы введения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Ключевые слова: поясничная боль, нимесулид, Найз®, Найз гель, лечение, побочные эффекты.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Применение различных форм нимесулида у пациентов с поясничной болью // РМЖ. 2017. № 14. С. 1021–1025.

ABSTRACT

The use of various forms of nimesulide in patients with lumbar pain

Kamchatnov P.R.¹, Evzelman M.A.², Chugunov A.V.¹

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

²Oryol State University named after I.S. Turgenev. Medical Institute

Lumbar pain (LP) is a common musculoskeletal pain syndrome characterized by a high relapse rate. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which have a powerful analgesic effect, are the most widely used drugs for the treatment of patients with LP. The goal of treatment is not only to eliminate LP, but also to ensure the highest possible level of daily activity for the patient, with the necessary safety of the therapeutic process. The article discusses the possibility of using nimesulide (Nize®) for the treatment of patients with LP, the efficacy and safety of therapy with the use of oral and transdermal forms (Nize gel). Current information on the potential risks of using nimesulide in clinical practice is analyzed, in particular, taking into account the information on its adverse effect on liver function. It is noted that the published results of randomized clinical and cohort studies conducted in recent years have confirmed the high efficacy of the drug, low ulcerogenic and cardiovascular risks, relative safety of application in relation to liver function. It is emphasized that to increase the safety of treatment, it is necessary to follow closely the instructions for the use of Nize, to consider the peculiarities of the health state of the patient to whom the drug is prescribed, to take into account the possibility of both achieving a positive effect from treatment, and the development of side effects. It was noted that the availability of both enteral and transdermal forms of Nize provides the opportunity to choose the dose of the drug and the form of administration depending on the specific clinical situation.

Key words: lumbar pain, nimesulide, Nize®, Nize gel, treatment, side effects.

For citation: Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. The use of various forms of nimesulide in patients with lumbar pain // RMJ. 2017. № 14. P. 1021–1025.

Поясничная боль – один из наиболее распространенных скелетно-мышечных болевых синдромов (БС). Частые рецидивы ПБ, нередко наблюдающееся затяжное течение, обострение являются частой причиной временной утраты трудоспособности, связанной со значительными материальными потерями. Для лечения пациентов с ПБ наиболее часто применяются НПВП, назначение которых ассоциировано с развитием широкого спектра нежелательных побочных эффектов. Характер возможных осложнений лечения в значительной степени связан со способностью представителей класса НПВП ингибировать циклооксигеназу

(ЦОГ) 1 или 2 типов. Правильный выбор лекарственного препарата, учет потенциального риска развития соматических осложнений способны обеспечить безопасность лечебного процесса.

Селективным ингибитором ЦОГ-2 является нимесулид (Найз®), на протяжении нескольких десятилетий широко применяемый для купирования острых БС различного происхождения. Механизм противоболевого и противовоспалительного действия нимесулида связан с уменьшением выработки простагландина H₂, вследствие чего снижается концентрация в крови продукта его метаболизма – простагландина E₂, который является неотъемлемым компонентом

реализации процесса воспаления. В результате снижается уровень активации простагландинных рецепторов EP-типа, наступают обезболивающий и противовоспалительный эффекты. Кроме того, нимесулид уменьшает поступление в ткани некоторых медиаторов воспаления, синтез которых не связан с метаболизмом арахидоновой кислоты, а также угнетает синтез урокиназы и ряда металлопротеиназ, подавляет высвобождение фактора некроза опухоли- α . Сочетанием указанных свойств объясняются отсутствие повреждающего действия нимесулида на протеогликаны и коллаген хрящевой ткани даже при длительном применении и реализация хондропротективного эффекта (даже длительное применение препарата, в отличие от ряда других НПВП, не сопровождается разрушением хрящевой ткани).

Эффективность

Также представляет интерес не только способность нимесулида угнетать выработку медиаторов воспаления непосредственно в очаге воспаления, но и возможность подавления образования и высвобождения простагландина E_2 , субстанции P, транслокации протеинкиназы C [1]. Вследствие этих эффектов нимесулид оказывает блокирующее действие на систему ноцицепции на уровне заднего рога спинного мозга и более высоко расположенных нейронных структур, обеспечивающих проведение болевых импульсов [2]. В данной ситуации нимесулид оказывает угнетающее действие на негативные процессы нейропластичности, опосредованные эффектами простагландина E_2 , по сути дела, способствующие формированию в нервной системе генератора патологической активности, поддерживающего хронический БС [3]. Эти данные, с одной стороны, позволяют с новой точки зрения рассматривать механизмы противоболевого действия нимесулида и, вероятно, ряда других НПВП, а с другой – дают основания для обсуждения вопроса о расширении имеющихся показаний для применения препарата.

Мощный противоболевой эффект и экономическая доступность обусловили широкое применение нимесулида в клинической практике. Уже первые исследования изучения эффективности препарата продемонстрировали его способность уменьшать интенсивность послеоперационного БС вне зависимости от характера оперативного вмешательства [4]. Выраженность противоболевого эффекта при назначении нимесулида существенным образом не отличалась от таковой при назначении других НПВП и достоверно превосходила эффект плацебо. Вследствие того, что для купирования послеоперационной боли назначение нимесулида ограничивалось короткими сроками, уже в ранних исследованиях было отмечено крайне редкое возникновение нежелательных побочных эффектов.

Нимесулид широко применяется при лечении пациентов со скелетно-мышечными БС, эффективность его в данной ситуации была продемонстрирована в целом ряде РКИ. Так, результаты открытого проспективного сравнительного исследования оценки эффективности перорального применения нимесулида у больных с гонартрозом и коксартрозом продемонстрировали достоверно более раннее и более полное устранение БС по сравнению с пациентами группы сравнения (получали диклофенак) [5]. Также в ходе исследования было установлено, что прием нимесулида оказался ассоциирован с меньшей потребностью в дополнительном приеме других противоболевых препаратов.

Достаточно подробно изучена эффективность применения нимесулида у пациентов с ПБ. В ходе одного из проспективных рандомизированных двойных слепых исследований, посвященных изучению возможности его применения у пациентов с острой ПБ, больные основной группы ($n=104$) получали нимесулид по 100 мг 2 р./сут на протяжении 10 сут, тогда как пациенты группы сравнения – ибупрофен по 600 мг 3 р./сут [6]. Выраженный положительный эффект в виде полного купирования БС или значительного уменьшения его интенсивности был достигнут в обеих группах. Также было установлено, что прием нимесулида чаще оказывал более выраженный противоболевой эффект, и купирование БС наступало в более короткие сроки именно у пациентов основной группы. Уменьшение интенсивности БС сопровождалось восстановлением ограниченной вследствие боли повседневной двигательной активности, а также нормализацией осанки (нормализация нарушенного двигательного стереотипа). Побочные эффекты (в первую очередь – гастроинтестинальные) чаще наблюдались в группе сравнения (в 21%), тогда как в основной группе они были зарегистрированы только у 13% включенных в исследование пациентов. Противоболевой эффект у пациентов с ПБ был установлен при назначении не только оригинального нимесулида, но и его дженериков. Этот факт представляет большой практический интерес, т. к. обеспечивает возможность выбора оптимального для конкретного пациента препарата на основании не только его эффективности, но и экономической доступности [7].

Имеется отечественный опыт применения нимесулида у пациентов с ПБ, в частности, страдающих дорсопатией с корешковым БС [8]. Исследование носило дизайн открытого несравнительного, в ходе его 54 пациента с ПБ на протяжении 10 сут принимали нимесулид (Найз®) по 200 мг/сут. На фоне проводимой терапии было зарегистрировано значительное достоверное уменьшение интенсивности БС, наблюдавшееся как в покое, так и при физических нагрузках. Противоболевой эффект в виде снижения интенсивности ПБ регистрировался, начиная с 5-х сут лечения и нарастал в последующем. Также важно, что помимо устранения непосредственно дорсопатии наблюдалось уменьшение выраженности радикулопатического БС, имевшего нейропатический компонент. В результате исследования установлена хорошая переносимость препарата – только у 1 больного имело место повышение в крови активности печеночных трансаминаз, еще у 2-х отмечались диспептические расстройства; назначение нимесулида на протяжении указанного периода времени не оказывало влияния на показатели центральной гемодинамики.

Безопасность

Выраженная противоболевая эффективность нимесулида у пациентов с различными БС, в т. ч. обусловленными суставно-мышечной патологией, ПБ, на сегодняшний день подтверждена результатами многочисленных клинических исследований и не вызывает сомнений. Вместе с тем, учитывая важность обеспечения безопасности лечения пациентов с ПБ, характеризующейся длительным течением и высокой частотой рецидивирования, на протяжении длительного периода времени детально проводилось изучение переносимости приема нимесулида и безопасности его применения. Риск развития нежелательных побочных эффектов применения препарата на сегодняшний день до-

статочко детально изучен в ходе многочисленных РКИ, а также когортных исследований, нередко более точно отражающих ситуацию в реальной клинической практике. В частности, было установлено, что назначение нимесулида характеризуется низким риском поражения ЖКТ. С целью оценки профиля безопасности применения нимесулида был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и печени у 322 больных с ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИ ревматологии РАМН в 2007–2008 гг., не менее 12 мес. до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут [9]. Помимо оценки клинических проявлений возможных побочных эффектов всем больным проводилась гастроскопия, определялась динамика АД и биохимических показателей крови. Было установлено, что ни у одного из пациентов применение нимесулида не привело к развитию тяжелой патологии ЖКТ (кровотечение, перфорация язвы). Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов, что оказалось примерно на 1/3 меньше, чем у сопоставимой по основным демографическим и клиническим показателям группы больных, получавших неселективные НПВП.

Сходные результаты были получены и в ходе массового когортного исследования, в которое в общей сложности были включены результаты анализа 588 827 случаев применения НПВП по различным показаниям в условиях реальной клинической практики [10]. Результаты исследования показали, что риск гастроинтестинальных осложнений при применении нимесулида оказался низким, он был сопоставим с таковым при назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба. Также было установлено, что применение нимесулида оказалось значительно более безопасным по сравнению с применением большинства других НПВП.

Также установлено, что нимесулид обладает хорошим профилем кардиоваскулярной безопасности. Результаты крупного исследования, в которое были включены 29 722 пациента, продемонстрировали, что его назначение, вне зависимости от длительности приема, не связано с повышением риска развития ишемического или геморрагического инсульта [11]. В целом риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных расстройств на фоне применения нимесулида считается относительно невысоким, учет состояния пациента, оценка потенциального риска его назначения способны обеспечить безопасность лечебного процесса [12].

На протяжении длительного периода времени детально обсуждается проблема гепатотоксичности нимесулида. Многие годы он рассматривался в качестве НПВП, обладающего низким риском развития гепатотоксического эффекта. Наиболее часто (в 2/3 случаев) развитие нарушений функции печени при приеме нимесулида наблюдается с 15-х до 90-е сут лечения и уменьшается при дальнейшем продолжении лечения [13]. Появившиеся в последующем сведения (Аргентина, Дания, Финляндия) о связи приема нимесулида и развития печеночной недостаточности послужили основанием для более детального анализа проблемы гепатобезопасности препарата. Итогом совещания по проблеме безопасности применения нимесулида в клинической практике (2006 г.) явилась констатация не только его высокой противоболевой эффективности, но и отсутствия значимой гепатотоксичности [14]. Было установ-

лено, что частота случаев поражения печени при приеме нимесулида с учетом потенциального риска гепатотоксичности существенным образом не отличается от таковой при приеме большинства других НПВП. В последующем были опубликованы результаты многоцентрового исследования SALT, посвященного изучению частоты случаев острой печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени у пациентов, получавших НПВП или ацетаминофен, в которое были включены 9479 человек [15]. Оказалось, что применение нимесулида значительно реже по сравнению с другими НПВП приводило к возникновению тяжелой печеночной недостаточности, при этом опасность его применения оказалась не выше, чем при назначении диклофенака или кетопрофена, и значительно ниже, чем парацетамола. Более поздние исследования показали, что повышение риска поражения печени вследствие приема нимесулида носит дозозависимый характер и наблюдается при приеме препарата в суточных дозах, превышающих рекомендованные, и на протяжении чрезмерно длительного периода времени (более 30 сут) [16]. При этом было отмечено, что поражение печени на фоне приема нимесулида не всегда обусловлено его токсическим воздействием, а может оказаться следствием не диагностированных ранее аутоиммунного гепатита, метастатического поражения печени и некоторых других заболеваний. Поражение печени у пациентов, получающих нимесулид, может быть обусловлено индивидуальными особенностями обмена веществ у конкретного пациента, возможными лекарственными взаимодействиями, в т. ч. приемом других противоболевых препаратов, которые он принимает, не поставив в известность лечащего врача [17].

В октябре 2014 г. в Вене состоялась очередная встреча экспертов, посвященная обсуждению вопросов эффективности и безопасности применения нимесулида в клинической практике [18]. Решение, принятое по итогам встречи, было основано на результатах законченных за последние годы эпидемиологических исследований, а также накопленного опыта клинического применения препарата, в частности, регистрации развития нежелательных побочных эффектов. В итоге были констатированы высокая эффективность препарата, назначаемого с целью купирования БС различного генеза, а также приемлемое соотношение положительного эффекта и возможных рисков его применения.

Вместе с тем, с целью обеспечения безопасности терапии, в настоящее время в странах Евросоюза принято решение ограничить сроки приема нимесулида 15 сут при ежедневном приеме не более 200 мг. Для оценки безопасности такого режима терапии в 9 странах Евросоюза было проведено телефонное анкетирование медицинских специалистов (опрошено 1277 врачей общей практики), которые назначали нимесулид (проанализированы результаты его назначения 31 719 пациентам) [19]. Было установлено, что подавляющее большинство врачей (90%) назначают препарат в строгом соответствии с предусмотренным современной инструкцией двухнедельным сроком терапии в суточной дозе 200 мг, а также с учетом имеющихся рисков развития побочных эффектов. Длительность применения нимесулида варьировала от 4,5 сут в Италии до 13,6 сут в Чехии. Строгое выполнение рекомендаций по назначению препарата обеспечило безопасность его применения, в т. ч. у пациентов, страдающих сопутствующими хроническими заболеваниями.

Способы введения препарата

Для уменьшения лекарственной нагрузки на организм в настоящее время широко используется местное (трансдермальное) введение препаратов. Следует отметить, что опыт применения лекарственных препаратов в виде мазей, кремов, пластырей насчитывает много столетий. Попытки чрескожного введения препаратов с различной степенью эффективности предпринимались в Древнем Египте, Вавилоне, Китае, Древней Греции, ближневосточной и средневековой европейской медицине [20]. Благодаря такому способу доставки лекарственного средства удается добиться терапевтического эффекта за счет создания эффективной местной концентрации препарата непосредственно в области локального воспаления или травмы [21].

Важной особенностью трансдермального введения препарата является отсутствие вероятности его метаболизма в ЖКТ, благодаря чему в ряде случаев удается в значительной степени уменьшить дозу вводимого в организм препарата и, соответственно, лекарственную нагрузку на организм. Оптимальным для проникновения через роговой и подлежащие слои кожи является размер молекулы, не превышающий 500, поскольку размеры щелей между клетками эпидермиса составляют 10–20 нм [22]. При этом способность преодолевать кожу выше у гидрофобных молекул. В связи с этим разрабатываются и совершенствуются новые способы повышения эффективности доставки препаратов через кожные покровы. Интерес к данной проблеме значительно возрос на протяжении последнего десятилетия [23]. Предложено большое количество химических веществ – переносчиков молекул лекарственных препаратов через кожные покровы. Имеются убедительные свидетельства того, что повышению их проницаемости способствует использование некоторых физических факторов. Так, применение ионофореза увеличивает в первую очередь поступление в ткани поляризованных молекул. Вместе с тем ионофорез, изменяя транспорт через кожу ионов натрия и молекул воды, индуцирует эффект электроосмотического тока, благодаря которому через кожные покровы могут перемещаться молекулы, даже не имеющие электрического заряда, а также молекулы массой в несколько сотен кДа [24].

На протяжении длительного времени для повышения эффективности трансдермальных форм лекарственных препаратов используются возможности фонофореза. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволили установить, что применение ультразвукового излучения относительно малой мощности, не вызывающего в тканях явления кавитации, облегчает поступление под кожные покровы липофильных молекул относительно небольшого размера [25]. Считается, что в основе терапевтического действия более мощного ультразвукового излучения, имеющего меньшую частоту и сопровождающегося явлением кавитации, лежит нарушение целостности рогового слоя кожи, облегчающее проницаемость лекарственных препаратов [26]. В настоящее время разрабатываются режимы ультразвукового воздействия, способного обеспечить проницаемость кожных покровов даже для гидрофильных макромолекул массой в десятки кДа [27].

Трансдермальное введение НПВП наиболее эффективно при локальных болевых процессах, обусловленных скелетно-мышечной патологией, в частности, при ПБ. Для оценки эффективности и безопасности применения транс-

дермальных форм НПВП при лечении пациентов с острыми локальными БС, опорно-двигательного аппарата был проведен систематизированный обзор РКИ, в которые в общей сложности было включено 3455 пациентов [28]. Авторы всех проанализированных исследований отметили, что безопасность применения всех НПВП в виде трансдермальных форм оказалась достоверно выше, чем при их энтеральном или парентеральном введении, о чем свидетельствовала крайне низкая частота зарегистрированных значимых нежелательных побочных эффектов.

В последующем были опубликованы результаты систематизированного обзора 34 исследований (всего включено 7688 пациентов), посвященных изучению эффективности применения трансдермальных лекарственных форм НПВП для лечения пациентов с хроническим БС, обусловленным поражением опорно-двигательного аппарата [29]. Продолжительность лечения составила от 8 до 12 нед. В результате анализа было установлено, что эффективность трансдермальных лекарственных форм НПВП достоверно превышала таковую у плацебо (применялось только вещество, обеспечивающее проникновение НПВП через неизмененные кожные покровы). Частота серьезных нежелательных побочных эффектов, в т. ч. со стороны ЖКТ, не превышала таковую при применении плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами оказались местные изменения кожных покровов. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о целесообразности применения указанных лекарственных форм для лечения пациентов с хроническим БС, обусловленным в первую очередь остеоартритом.

Для лечения пациентов со скелетно-мышечными БС, в частности, с ПБ, возможно применение нимесулида в виде геля (Найз гель) для локального применения. Преимуществом такой лекарственной формы является использование в качестве основы быстровсасывающихся компонентов, через несколько минут после нанесения оставляющих чистыми кожные покровы. Лекарственная форма препарата Найз гель убедительно продемонстрировала свою эффективность в ортопедической и ревматологической практике, в частности, при лечении пациентов с остеоартрозом коленного и некоторых других суставов [30]. В условиях клинических исследований показано, что применяемый в виде геля нимесулид в достаточном для достижения обезболивающего эффекта количестве проникает в синовиальные сумки суставов, в частности, коленного, его концентрация достигает терапевтической, что обеспечивает существенный обезболивающий и противовоспалительный эффект [31]. Важно, что при этом системное воздействие препарата и, соответственно, риск развития побочных эффектов оказываются минимальными.

Приведенные сведения позволяют рассматривать нимесулид (Найз®) в качестве эффективного и безопасного противоболевого и противовоспалительного средства у пациентов с неспецифической ПБ, обусловленной дегенеративным поражением позвоночника и периартикулярных мягких тканей. Для минимизации риска при его назначении следует учитывать характер имеющихся коморбидных состояний и сопутствующей медикаментозной терапии для предупреждения возможных осложнений. Правильное установление диагноза, проведение комплексной терапии с учетом коморбидных состояний, адекватные сроки курса терапии способны обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения.

Выпуск нимесулида в виде различных лекарственных форм обеспечивает возможность выбора терапии, адекватной состоянию пациента с ПБ, в частности, с учетом длительности и интенсивности БС. Наличие острой интенсивной ПБ требует перорального приема препарата, при необходимости – в сочетании с применением Нимесулида геля. По мере снижения интенсивности БС возможно применение только трансдермальной формы препарата, при необходимости пациент может принимать препарат перорально в случае обострения ПБ. Обязательным являются своевременное начало реабилитационных мероприятий, использование возможностей лечебной гимнастики, мануальной терапии, рефлексотерапии.

Литература

- Vellani V., Franchi S., Prandini M. et al. Nimesulide inhibits protein kinase C epsilon and substance P in sensory neurons – comparison with paracetamol // J Pain Res. 2011. Vol. 4. P. 177–187. doi: 10.2147/JPR.S21931.
- Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug // Curr Med Chem. 2008. Vol. 15(3). P. 278–283.
- Dean S., Knutson J., Krebs-Kraft D., McCarthy M. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period // Eur J Neurosci. 2012. Vol. 35(8). P. 1218–1229. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08032.x.
- Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery // Clin J Pain. 2007. Vol. 23(7). P. 565–570.
- Omololu B., Alonge T., Ogunlade S., Aduroja O. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints // West Afr J Med. 2005. Vol. 24(2). P. 128–133.
- Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // Spine 2000. Vol. 25(12). P. 1579–1585.
- Ilic K., Sefik-Bukilica M., Jankovic S., Vujanovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis // Reumatismo. 2009. Vol. 61(1). P. 27–33.
- Шихжеримов Р.К. Применение нимесулида у пациентов с поясничной болью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 116(5). С. 28–32 [Shihkerimov R.K. Primenenie nimesulida u pacientov s pojasnichnoj bol'ju // Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2016. № 116(5). S. 28–32 (in Russian)].
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике // РМЖ. 2009. № 17(21). С. 1466–1472 [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. Ocenka chastoty razvitiya pobochnykh jeffektov pri dlitel'nom primenenii nimesulida v real'noj klinicheskoy praktike // RMZh. 2009. № 17(21). S. 1466–1472 (in Russian)].
- Nagata N., Niikura R., Yamada A. et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study // PLoS One. 2016. Vol. 11(3). P. e0151332. doi: 10.1371/journal.pone.0151332.
- Lapi F., Piccinni C., Simonetti M. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study // Intern Emerg Med. 2016. Vol. 11(1). P. 49–59.
- Fanelli A., Ghisi D., Aprile P., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // Ther Adv Drug Saf. 2017. Vol. 8(6). P. 173–182. doi: 10.1177/2042098617690485.
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? // World J Gastroenterol. 2010. Vol. 16(45). P. 5651–5661.
- Rainsford K. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr Med Res Opin. 2006. Vol. 22(6). P. 1161–1170.
- Gulmez S., Larrey D., Pageaux G. et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study // Drug Saf. 2013. Vol. 36(2). P. 135–144.
- Donati M., Conforti A., Lenti M. et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy // Br J Clin Pharmacol. 2016. Vol. 82(1). P. 238–248.
- Schmeltzer P., Kosinski A., Kleiner D.E. et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States // Liver Int. 2016. Vol. 36(4). P. 603–609.
- Kress H.G., Baltov A., Basi ski A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge - the role of nimesulide // Curr Med Res Opin. 2016. Vol. 32(1). P. 23–36.
- Franchi S., Heiman F., Visentin E., Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries // Drug Healthc Patient Saf. 2015. Vol. 7. P. 51–55.
- Pastore M., Kalia Y., Horstmann M., Roberts M. Transdermal patches: history, development and pharmacology // Br J Pharmacol. 2015. Vol. 172(9). P. 2179–2209. doi: 10.1111/bph.13059.

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

Найз®



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

150.000.000

упаковок препарата

Доверие, основанное на опыте



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

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб, д. 20 стр. 1.
Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: inforus@drreddys.com
С полной инструкцией по медицинскому применению препарата «Найз»
Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

Легочная артериальная гипертензия при системных ревматических заболеваниях: алгоритмы ведения больных

Профессор М.З. Каневская

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

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается проблема диагностики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при системных заболеваниях соединительной ткани. Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний и синдромов, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Критерий ЛГ – выявленная при катетеризации правых отделов сердца величина среднего давления в легочной артерии > 25 мм рт. ст. в покое. Представлены определение и диагностические критерии ЛГ, данные о частоте ее выявления при ревматических заболеваниях. Указывается на необходимость ранней диагностики, тщательного проведения дифференциального диагноза и его верификации с применением инвазивных способов оценки центральной гемодинамики. ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, – синдром, патогенетически сходный с идиопатической ЛАГ, но развившийся как клиническое проявление системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), прежде всего системной склеродермии. ЛАГ-СЗСТ входит в группу I по современной классификации ЛГ и, по данным различных регистров, занимает 1-е место по частоте среди всех ассоциированных форм. Представлена модель скрининга больных с системной склеродермией и СЗСТ, упрощающая показания для обследования больных. Описаны современные подходы к проведению лекарственной терапии, представлен алгоритм назначения и проведения ЛАГ-специфической терапии, улучшающей качество жизни пациентов и выживаемость при этой очень тяжелой и прогностически неблагоприятной патологии.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани, системная склеродермия, терапия ЛАГ, бозентан.

Для цитирования: Каневская М.З. Легочная артериальная гипертензия при системных ревматических заболеваниях: алгоритмы ведения больных // РМЖ. 2017. № 14. С. 1026–1032.

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension in systemic rheumatic diseases: patients management algorithms

Kanevskaya M.S.

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

The article considers the problem of diagnosis of pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases. Pulmonary hypertension is a group of diseases and syndromes characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance, which leads to the development of right ventricular heart failure and premature death of patients. The criteria of PH is the mean pulmonary artery pressure > 25 mm Hg at rest, detected by right heart catheterization. The definition and diagnostic criteria of pulmonary hypertension, data on the frequency of its detection in rheumatic diseases are presented. The need for early diagnosis, careful differential diagnosis and its verification using invasive methods for assessing central hemodynamics is indicated. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic connective tissue diseases is a syndrome pathogenetically similar to idiopathic pulmonary arterial hypertension, but it evolves as a clinical manifestation of systemic connective tissue diseases, first of all, primarily systemic scleroderma. PAH-SCTD is included in group I according to the modern classification of pulmonary hypertension and according to the data of various registers is the first in frequency among all associated forms. The author presents a model for screening patients with systemic scleroderma and systemic connective tissue diseases, which simplifies the indications for the examination of patients. Modern approaches to drug therapy are described, as well as an algorithm for the appointment and conduct of PAH-specific therapy that improves the quality of life of patients and the survival rate for this very severe and prognostically unfavorable pathology.

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic connective tissue diseases, systemic scleroderma, PAH therapy, bosentan.

For citation: Kanevskaya M.S. Pulmonary arterial hypertension in systemic rheumatic diseases: patients management algorithms // RМJ. 2017. № 14. P. 1026–1032.

Согласно клиническим рекомендациям 2016 г., легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний и синдромов, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1]. Критерий ЛГ – выявление при катетеризации правых отделов сердца величины среднего давления в легочной артерии (ЛА) > 25 мм рт. ст. в покое при давлении заклинивания в легочных

капиллярах ≥ 15 мм рт. ст. и легочном сосудистом сопротивлении > 3 мм рт. ст. [2, 3]. Выделяют 5 типов ЛГ. Прогноз пациентов с ЛГ связан не только с основным заболеванием, но и с функциональным классом дыхательной недостаточности. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), – синдром, патогенетически сходный с идиопатической ЛАГ, но развившийся как клиническое проявление СЗСТ. ЛАГ-СЗСТ входит в группу I по современной классификации ЛГ и, по данным различных ре-

гистров, занимает 1-е место по частоте среди всех ассоциированных форм [3–5]. Для оценки выраженности ЛАГ используют рекомендации ВОЗ (2003) с выделением 3-х групп по степени повышения давления в легочной артерии: легкую – 25–45 мм рт. ст., среднюю – 46–65 мм рт. ст., выраженную – выше 65 мм рт. ст.

Наиболее распространенной является идиопатическая ЛАГ (>40% случаев). На долю ревматических заболеваний (РЗ) приходится 15–20% [5, 6]. Патогенетические механизмы ЛГ при РЗ различны, и поэтому выявленное заболевание может относиться к любому виду ЛГ. Наряду с ЛАГ развиваются веноокклюзионная болезнь легких, патология левых отделов сердца, ЛГ при патологии легких, хроническая тромбоэмболическая болезнь [6, 7].

Этиология и патогенез

Независимо от нозологической формы РЗ основной причиной ЛГ является ремоделирование сосудистой стенки вследствие различных причин: эндотелиальной дисфункции, избыточной пролиферации клеток, гиперплазии интимы, гипертрофии мышечного слоя, нарушений апоптоза, фиброза сосудистой стенки, тромбозов [8]. В патогенезе ЛГ при различных РЗ имеют значение многие факторы. При васкулопатии большую роль играют изменения уровня ангиогенных факторов (трансформирующего ростового фактора β , фактора роста тромбоцитов, эндотелиального ростового фактора), что способствует развитию вазоконстрикции, повышению сосудистого сопротивления и ухудшению кровотока. У больных СКВ наибольшее значение имеет иммунный васкулит, при антифосфолипидном синдроме – рецидивирующие тромбоэмболии сосудов легких [9, 10]. По сравнению с пациентами с ИЛАГ пациенты с ЛАГ-СЗСТ – преимущественно женского пола (женщины : мужчины – 4:1), возраст на момент постановки диагноза – >60 лет, могут иметь сопутствующие заболевания или проявления основного заболевания и меньшую выживаемость [11, 12]. Нескорректированный риск смерти у больных с ЛАГ-ССД в сравнении с ИЛАГ выше в 2,9 раза [13]. У пациентов с ЛАГ-ССД часто снижена диффузионная способность легких (ДСЛ) [9, 14, 15].

Наибольшее значение ЛГ имеет при системной склеродермии (ССД). ССД или системный склероз – системное аутоиммунное полиорганное заболевание, прогноз которого определяется поражением внутренних органов (сердца, легких, почек), тяжелыми вазоспастическими сосудистыми реакциями [8]. ЛАГ развивается при ССД наиболее часто и в зависимости от применяемого метода диагностики (эхокардиография или катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии) и варианта заболевания колеблется от 5 до 32%, достигая 50% при CREST-синдроме [6, 9]. При системной красной волчанке (СКВ) частота ЛГ составляет 5–10%, еще реже ЛГ развивается при РА, дерматомиозите/полимиозите, синдроме Шегрена, антифосфолипидном синдроме [16–18]. При ССД сочетание ЛАГ и интерстициальной болезни легких (ИБЛ) встречается также более часто, что существенно ухудшает прогноз больных [15, 19].

Диагностика ЛГ

Ранняя диагностика ЛАГ – ключ к оптимальному терапевтическому прогнозу. При отсутствии лечения прогноз больных с ЛАГ крайне неблагоприятен, при ССД 60% больных клинически значимой ЛАГ умирают в первые 2 года.

В настоящее время смертность, связанная с ЛГ, сравнялась со смертностью при ИБЛ и составляет около 30% в структуре летальных исходов при РЗ [15, 16, 19]. Своевременное выявление ЛАГ способствует ранней терапии с последующим более благоприятным течением [6, 20, 21].

Для диагностики ЛГ, ассоциированной с ССД, проводят комплексное обследование с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ЛГ, функционального и гемодинамического статуса пациента. Выделяют следующие этапы дифференциально-диагностического процесса:

1. Подозрение на наличие ЛГ (скрининг).
2. Исключение наиболее частых причин ЛГ.
3. Установление диагноза ЛАГ.
4. Оценка ЛАГ (функциональный класс, особенности гемодинамики).

Диагностика ЛГ при ССД, как и при других заболеваниях, основана на комплексе клинических и инструментальных исследований, среди которых «золотым стандартом» является определение давления в ЛА при ее катетеризации. Необходимо помнить о скрининговых методах обследования, поскольку больные ССД составляют группу риска при развитии этого проявления [20, 22]. На рисунке 1 представлен алгоритм скринингового обследования пациентов [2, 3]. Одышка – первое проявление ЛГ, которое требует проведения дифференциальной диагностики и обычно развивается уже при наличии правожелудочковой сердечной недостаточности.

При скрининге и определении риска развития ЛГ у больного ССД проводят исследование **функции внешнего дыхания** с определением ДСЛ. Показана прогностическая роль этого метода помимо общепринятых клинико-иммунологических признаков в определении группы риска по развитию ЛГ. Изолированное снижение ДСЛ до уровня <55–60% нормы явилось более значимым предиктором развития ЛГ, чем другие доступные скрининговые методики – ЭКГ или Эхо-КГ. При этом необходимо исключить интерстициальный фиброз, сопутствующую хроническую болезнь легких или анемию [15].

V. Streen et al. показали, что пациенты с ЛАГ и лимитированной ССД имеют значительно более низкую ДСЛ за несколько лет до установления диагноза в сравнении с больными, не имевшими в дальнейшем ЛАГ и ИБЛ [16]. Уровень ДСЛ > 60% имеет высокую специфичность для исключения ЛАГ [16], поэтому уровень ДСЛ < 60% должен рассматриваться в качестве признака возможной ЛАГ. Снижение ДСЛ у больных ССД связывают с частой ассоциацией ЛАГ с веноокклюзионной болезнью. При морфологическом исследовании легочной ткани у больных с ЛАГ-ССД признаки поражения венул обнаруживают чаще, чем при ИЛГ [16].

ЭхоКГ кроме выявления косвенных признаков ЛГ и расчета среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) помогает в дифференциальной диагностике вариантов ЛГ, связанной с поражением левого желудочка, в частности, с нарушением его сократимости и клапанными поражениями. Выявление трансстрикуспидального градиента давления >2,5 м/с недостаточно для верификации диагноза и требует подтверждения. Более точная диагностическая модель алгоритма DETECT предполагает использование ЭхоКГ, исследуются площадь правого предсердия и скорость трикуспидальной регургитации [22, 23]. В исследовании DETECT предложена композитная балльная оценка

ранней диагностики ЛАГ при СЗСТ всем пациентам с ССД проводить скрининг с целью обнаружения ЛАГ. Скрининг пациентов без клинических проявлений ЛАГ не рекомендуется для СЗСТ или других системных аутоиммунных заболеваний без признаков ССД. Проведение КПКС необходимо для диагностики ЛАГ, а проведение острого вазореактивного теста у пациентов с ССД, СЗСТ или другими системными заболеваниями не требуется. Кроме того, скрининговая программа у пациентов с ССД или системными аутоиммунными заболеваниями с чертами ССД обязательно должна включать исследование ДСЛ. Должны проводиться трансторакальная ЭхоКГ, алгоритм DETECT [21, 22], если ДСЛ <60% и длительность заболевания >3 лет. При ССД или системных аутоиммунных заболеваниях с чертами ССД трансторакальная ЭхоКГ и оценка ДСЛ должны проводиться ежегодно, а при возникновении симптомов выполняются трансторакальная ЭхоКГ, оценка ДСЛ и определение уровня NTproBNP. К наиболее значимым для диагностики ЛАГ ЭхоКГ-параметрам относятся скорость трикуспидальной регургитации и площадь правого предсердия.

Верификация ЛГ при ССД требует последующего дифференциально-диагностического обследования. Для уточнения типа ЛГ необходимо проводить весь комплекс обследования каждому больному, поскольку возможно сочетание нескольких причин. Диагноз ЛАГ при ССД может быть установлен только после проведения всех диагностических процедур. ЛАГ может быть связана с портальной гипертензией, развившейся на фоне первичного билиарного цирроза, который встречается при лимитированной ССД существенно чаще, чем в популяции.

Случаи ЛГ, связанной с васкулитом легочных сосудов, описаны при смешанном заболевании соединительной ткани (СМЗСТ), при котором признаки ССД определяют одинаковые подходы к диагностике ЛГ и ЛАГ. Терапевтические подходы должны определяться нозологической принадлежностью ЛАГ и другими возможными причинами [3, 6]. При выявлении признаков ЛАГ-СЗСТ все пациенты должны направляться в экспертные центры для проведения дифференциальной диагностики, установления диагноза ЛАГ и проведения ЛАГ-специфической терапии.

Как предиктор продолжительности жизни больных используют функциональную классификацию ЛАГ. Так, при I и II ФК средняя продолжительность жизни пациентов – 6 лет, при III ФК – 2,5 года, а при IV ФК – 6 мес. Кроме того, у больных ССД важна количественная оценка толерантности к физической нагрузке, для чего успешно используется тест 6-минутной ходьбы. Используя этот доступный и высокоинформативный тест, следует учитывать поражение мышц и суставов у больных СЗСТ [2, 3, 6].

Пациенты с очень ранним развитием ЛАГ-ССД имеют значительную скорость прогрессирования болезни (>40%) в относительно короткий период времени.

Терапия ЛГ

За последние десятилетия терапия ЛАГ развивается, становится комплексной и обоснованной. Это касается не только ИЛАГ, но и, безусловно, ЛАГ на фоне РЗ, поскольку для лечения используются аналогичные препараты. Лечебный процесс включает оценку тяжести заболевания и ответа на терапию.

Стратегию лечения пациентов с ЛАГ можно разделить на три этапа [26]. Первый этап включает общие мероприя-

тия (физическая активность, реабилитационные программы, беременность, контрацепция, климакс, гормональная заместительная терапия, психологическая помощь, профилактика инфекций и пр.), поддерживающую терапию (кислородотерапия, диуретики, дигоксин), направление в экспертные центры и проведение катетеризации правого желудочка. В связи с частыми депрессивными расстройствами необходима психосоциальная реабилитация.

Второй этап – это собственно терапия ЛАГ высокими дозами блокаторов кальциевых каналов у пациентов с положительным вазореактивным тестом (ВРТ) или одобренными для лечения ЛАГ препаратами у пациентов с отрицательной пробой. Эта рекомендация в большей степени приемлема для больных с ИЛАГ, поскольку ВРТ у больных с СЗСТ применять нецелесообразно.

Третий этап связан с ответом на лекарственную терапию, определением комплексной терапии одобренными для лечения препаратами или показаний к трансплантации легких.

Рекомендации выделяют значимость раннего выявления патологии (уровень доказательности С) [6, 26, 27], проведение таргетной терапии, включающей имеющиеся ЛАГ-специфические терапевтические средства: антагонисты рецепторов эндотелина, антагонисты эпопростенола и ингибиторы 5-фосфодиэстеразы (А). Эта терапия изначально или в последующем предполагается как комплексная и различными комбинациями лекарственных средств (А). Терапия ЛАГ при СЗСТ проводится аналогично идиопатическим вариантам ЛАГ, однако мониторинг при ЛАГ, связанной с СЗСТ, должен проводиться часто в связи с плохим жизненным прогнозом этих больных. Прогноз у больных РЗ неблагоприятный и существенно хуже, чем при ИЛАГ. Лечение пациентов с ЛАГ-СЗСТ более комплексное по сравнению с лечением ИЛАГ. Иммуносупрессивная терапия комбинацией глюкокортикоидов и циклофосфида может улучшить состояние больных с ЛАГ и СКВ или СМЗСТ [19, 27, 28]. Показаниями к началу терапии являются результаты катетеризации правых отделов сердца. На рисунке 2 представлен алгоритм терапии больных ЛАГ-СЗСТ [20].

Главными целями лечения больных ЛГ являются уменьшение клинической симптоматики, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни [3, 29]. Российские рекомендации 2017 г. [27] выделяют условия для проведения терапии ЛАГ у больных ССД. ЛАГ-специфическую терапию применяют только после уточнения диагноза и генеза ЛАГ и проводят в соответствии с международными рекомендациями. ЛАГ-специфическая терапия способствует улучшению переносимости физических нагрузок, замедлению прогрессирования болезни за счет регресса изменений в легочных сосудах, приводит к улучшению качества жизни и выживаемости (уровень доказательности В, экстраполяция данных РКИ, включивших больных ЛАГ, ассоциированной с системными РЗ).

Препараты для ЛАГ-специфической терапии способствуют вазодилатации и снижению давления в ЛА разными механизмами и включают антагонисты рецепторов эндотелина-1 (бозентан, мацитантан, амбризентан), ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил) и риоцигуат. Антагонисты рецепторов эндотелина-1 подавляют его вазоконстриктивное действие за счет связывания с рецепторами А- и В-типа или только с рецепторами А-типа. К первым относятся бозентан и мацитантан, представителем селективных антагонистов является амбризентан.

Бозентан (Бозенекс) рекомендуется в стартовой дозе 62,5 мг 2 р./сут. Через 4 нед. при хорошей переносимости увеличивают дозу до 125 мг 2 р./сут. Бозентан является пероральным антагонистом эндотелиновых рецепторов А-и В-типа и первой синтезированной молекулой этого класса и применяется при ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ. Бозентан продемонстрировал улучшение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение ФК, улучшение гемодинамики, показателей ЭхоКГ и увеличение времени до ухудшения [2, 27, 30, 31]. У 10% пациентов наблюдается увеличение уровня печеночных ферментов, поэтому необходим ежемесячный лабораторный контроль. Бозентан является индуктором изоэнзимов СYP3A4, СYP2C9 и цитохрома P450, поэтому он может снижать плазменные концентрации лекарств, метаболизирующихся этими энзимами. Бозентан также метаболизируется этими энзимами, поэтому их ингибирование может привести к повышению концентрации бозентана.

Мацитентан изучался в управляемом клиническом исследовании [6, 27, 32] у 742 пациентов с ИЛАГ. Уменьшалась частота прогрессирования заболевания и летальности, увеличивались физические возможности пациентов. Мацитентан применяется в дозе 10 мг 1 р./сут. Он продемонстрировал меньшую выраженность гепатотоксичности, однако пока он применялся у весьма ограниченного количества больных с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ.

Ингибиторы ФДЭ-5 подавляют инактивацию циклического гуанозинмонофосфата в клетках. Силденафил применяют в суточной дозе 50–200 мг. К применению одобрена доза силденафила 20 мг 3 р./сут. Тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ5, его принимают 1 р./сут по

2,5–4,0 мг. Варденафил также относится к селективным ингибиторам ФДЭ5 и назначается по 20 мг 2 р./сут [27, 33].

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы повышают синтез гуанозинфосфата. Препаратом этого класса является риоцигуат, который назначают внутрь по 1 мг 3 р./сут (максимальная суточная доза – 7,5 мг). У пациентов с поражением легких при ССД риоцигуат улучшал ФК, легочное сосудистое сопротивление и сердечный индекс, улучшение сохранялось в течение 2-х лет. Двухлетняя выживаемость была такой же, как и у пациентов с ИЛАГ. Риоцигуат при ССД имел аналогичный профиль безопасности по сравнению с общей популяцией больных [6]. Сочетание стимуляторов гуанилатциклазы и ингибиторов ФДЭ5 противопоказано из-за артериальной гипотензии и других серьезных побочных эффектов.

Для лечения ЛАГ применяют аналоги простаглицина (уровень доказательности В). Илопрост для лечения ЛАГ доступен в форме внутривенной инфузии, перорального использования и аэрозоля. Ингаляционный илопрост эффективно снижает давление в ЛА. В сутки требуется от 6 до 12 ингаляций для поддержания стабильного эффекта. Продолжительность действия препарата – 45–60 мин. При использовании ультразвукового небулайзера продолжительность ингаляции – 5 мин. Аналогами простаглицина являются эпопростенол в инфузионной форме (уровень доказательности А) и трепростинил (для внутривенного, подкожного введения и в виде аэрозоля).

Выбор терапии зависит от клинического состояния и тяжести, которые классифицируются по функциональной шкале ВОЗ [27]. У больных I–III ФК препаратами первой линии являются бозентан и силденафил. Кроме этих пре-

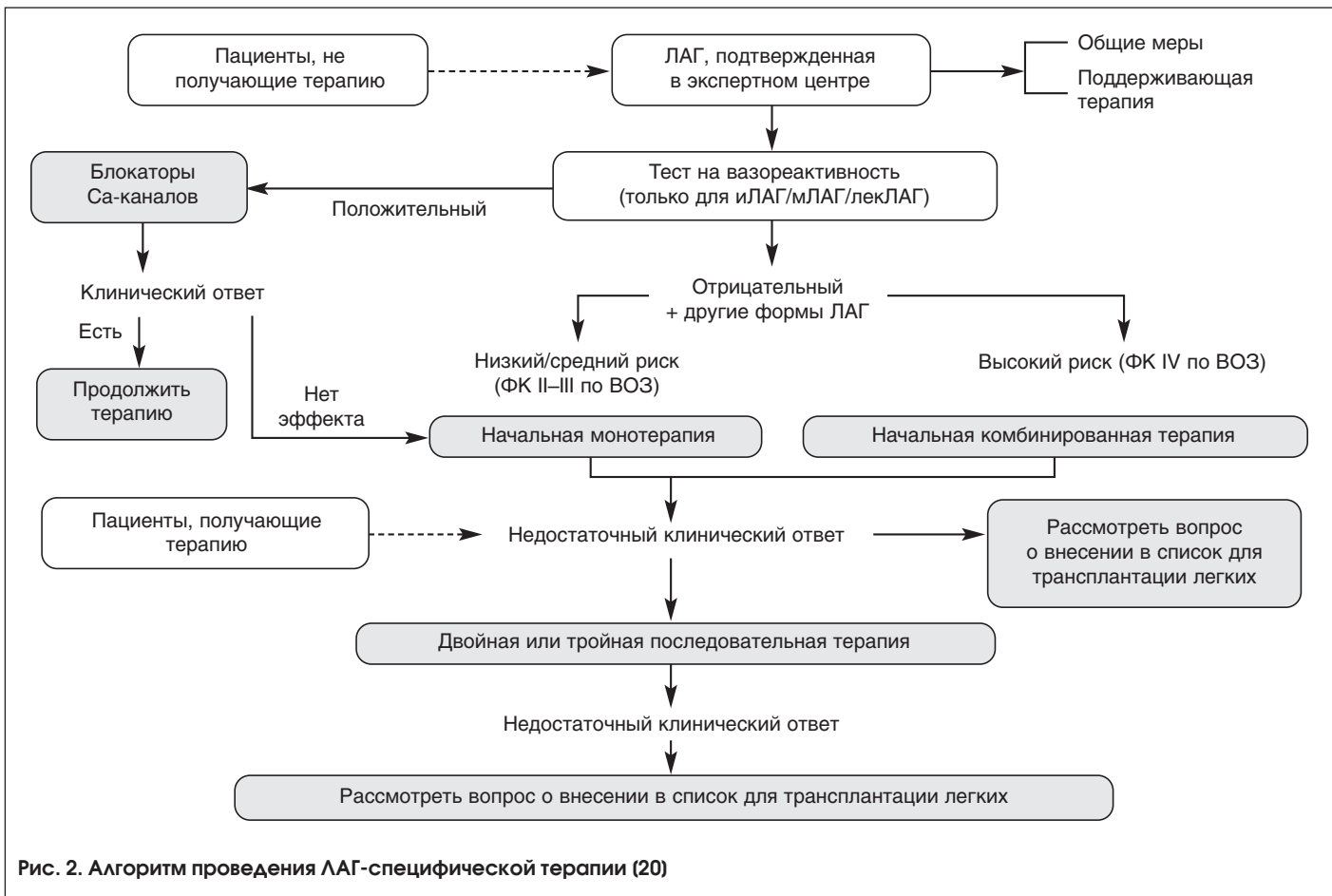


Рис. 2. Алгоритм проведения ЛАГ-специфической терапии (20)

БОЗЕНЕКС®

МНН Бозентан



Способствует улучшению ключевых гемодинамических параметров и толерантности больных к физическим нагрузкам*



Пролонгирует время до клинического ухудшения*



Позитивно влияет на клинические исходы*

*данные из инструкции по медицинскому применению



Регистрационное удостоверение ЛП-004208 21.03.2017 г.
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

паратов у больных с III ФК может быть применен ингаляционный илопрост. При развитии IV ФК, как правило, назначают комбинированную терапию этими препаратами [34]. Комбинированная терапия из двух и более препаратов разных групп может быть назначена последовательно или одновременно. Предпочтительна целевая терапия, когда исходно определены цели лечения. Ключевое отличие целевой терапии в том, что пациенты, достигшие стабильного состояния или даже незначительного улучшения, но не достигшие поставленной цели, могут получать дополнительную терапию.

На рисунке 3 представлена схема терапии ЛАГ СЗСТ после катетеризации сердца [35]. Распределение программ лечения основано на ФК (величине сердечного индекса), но во всех случаях исходно включаются иммуносупрессивная терапия для пациентов II–III ФК и сочетание такой терапии с ЛАГ-специфическими средствами для больных с высоким ФК (III–IV) и оценкой клинического и гемодинамического эффекта через 4–6 мес. При отсутствии эффекта продолжение иммуносупрессивной терапии представляется нецелесообразным. У больных, ответивших на терапию, она продолжается и проводится сочетанием ЛАГ-специфических и иммуносупрессивных средств (мофетила микофенолат, азатиоприн, циклофосфамид).

При сердечной недостаточности назначают петлевые диуретики в сочетании с *антагонистами альдостерона* (альдактон, верошпирон) под контролем АД, ОЦК и уровня электролитов, исследуют уровень мочевины. При сочетании сердечной недостаточности с наджелудочковыми нарушениями ритма назначают *сердечные гликозиды*. При лечении парентеральными простаноидами у пациентов с нестабильной гемодинамикой и в терминальной стадии ХСН используют инотропные препараты [27, 29].

Важное значение в терапии больных с дыхательной недостаточностью, часто тяжелой, имеет *кислородотерапия*,

что увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни больных, дает возможность сократить время их пребывания в стационаре.

Антикоагулянты (варфарин под контролем МНО) при РЗ в отличие от ИЛАГ применяют только при тромботических осложнениях. При развитии веноокклюзионной болезни на фоне СМЗСТ и СКВ могут быть эффективны иммуносупрессивные препараты [36, 37]. Антикоагулянты больным веноокклюзионной болезнью не показаны из-за увеличения частоты инфарктов легкого, а при назначении вазодилататоров нередко возникает отек легкого. Единственным методом лечения в этих случаях является трансплантация легкого или комплекса сердце – легкие, что может быть невыполнимо из-за тяжести состояния больного [6, 38, 39]. Однако не следует рассматривать ССД как противопоказание к трансплантации легких [38]. Рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход до и после хирургического вмешательства [38].

Риск венозного тромбоэмболизма при ССД не отличается от популяционного, но является независимым предиктором выживаемости больных ССД. Наличие ЛАГ, поражение периферических артерий, антител к SCL-70 и к кардиолипину являются факторами риска венозного тромбоэмболизма.

Заключение

Основой лечения ЛГ является фармакотерапия. Ни один из современных препаратов генно-инженерной базисной терапии не доказал свою эффективность при ЛГ в контролируемых исследованиях, но разработки в этих направлениях ведутся. Следует отметить, что первичное заболевание, вызвавшее ЛАГ, на выбор тактики терапии не влияет. У пациентов с ЛАГ-СЗСТ рекомендуется тот же алгоритм лечения, как и у больных с ИЛАГ. ЭхоКГ в состоянии покоя рекомендуется в качестве скринингового метода у бессимптомных больных ССД, с последующим ежегодным скрининговым исследованием, исследованием ДСЛ и иммунологическими тестами. Выполнение КПКС рекомендуется во всех случаях подозрения на наличие ЛАГ-СЗСТ. Терапия оральными антикоагулянтами может обсуждаться на индивидуальной основе при подозрении на наличие тромбофилии. У больных ССД необходимо обращать особое внимание на наличие патологии ЖКТ (ГЭРБ, патология кишечника), сердечно-сосудистой системы, почек, легких, кожи. Наибольшая частота развития ЛАГ и сложный прогноз остаются до настоящего времени для больных ССД, СМЗСТ с наличием признаков ССД. Своевременная и по возможности ранняя диагностика этого тяжелого проявления заболевания, своевременное направление таких пациентов в экспертные центры и далее проведение иммуносупрессивной и ЛАГ-специфической терапии позволят улучшить прогноз таких больных.

Литература

1. Легочная гипертензия/ под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015. 928 с. [Legochnaja gipertenzija / pod red. I.E. Chazovoj, T.V. Martynjuk. M.: Praktika, 2015. 928 s. (in Russian)].
2. Nazzareno G., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // European Respiratory Journal. 2015. P. 903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
3. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. // Рос. кардиол. журн. 2016. № 5(133). С. 5–64 [Rekomendacii ESC/ERS po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii 2015 g. // Ros. kardiolog. zhurn. 2016. №5(133). S. 5–64 (in Russian)].

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



Базисные противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога

К.Б.н. С.С. Сологова¹, профессор В.Н. Чубарев¹, профессор М.Л. Максимов², Е.М. Григоревских¹, к.м.н. Н.А. Лапкина³

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

²Казанская ГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

³ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены возможности воздействия современной фармакотерапии на патогенез развития и симптомы ревматоидного артрита (РА) как одного из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний человека. В соответствии с патогенезом РА в лечении данного заболевания применяется медикаментозная симптоматическая и патогенетическая терапия. Для улучшения качества жизни применяют два основных направления лечения: снижение интенсивности воспаления до полного его устранения, а также коррекцию иммунных нарушений. На передний план выступают всевозможные комбинации известных, а также новых препаратов. Наиболее часто в медикаментозной терапии используются следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные препараты, синтетические базисные противовоспалительные препараты и средства таргетной терапии, которые в настоящее время представлены генно-инженерными биологическими препаратами. Рассматривается возможность повышения эффективности противоревматической терапии при использовании комбинации препаратов лефлуноmid и метотрексат с учетом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик данных лекарственных средств. Комбинация этих препаратов способствует снижению синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований и доставке их в лимфоциты. Угнетается пролиферация лимфоцитов. Снижается взаимодействие макрофагов с лимфоцитами, ослабевает воспалительная реакция.

Ключевые слова: базисные противоревматические препараты, противовоспалительные средства, ревматоидный артрит, лечение, лефлуноmid, метотрексат, комбинация препаратов, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП.

Для цитирования: Сологова С.С., Чубарев В.Н., Максимов М.Л. и др. Базисные противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. 2017. № 14. С. 1033–1038.

ABSTRACT

Basic antirheumatic drugs: the view of a clinical pharmacologist

Sologova S.S.¹, Chubarev V.N.¹, Maksimov M.L.², Grigorevskikh E.M.¹, Lapkina N.A.³

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

²Kazan State Medical Academy - a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³Yaroslavl State Medical University

The review describes the possibilities of modern pharmacotherapy in effecting the pathogenesis of development and the symptoms of rheumatoid arthritis (RA) as one of the most common chronic inflammatory diseases. Depending on the pathogenesis of RA, pharmacological symptomatic and pathogenetic therapy is used in the treatment of this disease. To improve the quality of life, the treatment is performed in two main directions: reducing the intensity of inflammation up to its full elimination, and correcting the immune disorders. For this purpose all combinations of known and new drugs are used. The most commonly used medicines are the following groups of drugs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroid preparations, synthetic basic anti-inflammatory drugs and targeted therapy, which are currently represented by genetically engineered biological products. The article considers the possibility of increasing the effectiveness of antirheumatic therapy by using a combination of leflunomide preparations and methotrexate taking into account the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of these drugs. The combination of these drugs reduces the synthesis of purine and pyrimidine bases and their delivery to lymphocytes. The proliferation of lymphocytes is inhibited. The interaction of macrophages with lymphocytes decreases, the inflammatory reaction weakens.

Key words: basic antirheumatic drugs, anti-inflammatory drugs, rheumatoid arthritis, treatment, leflunomide, methotrexate, combination of drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs.

For citation: Sologova S.S., Chubarev V.N., Maksimov M.L. et al. Basic antirheumatic drugs: the view of a clinical pharmacologist // RMJ. 2017. № 14. P. 1033–1038.

Введение

Одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний человека является ревматоидный артрит (РА). Его распространенность составляет 0,5–1% (до 5% у пожилых). От 5 до 50 человек на 100 тыс. населения заболевают каждый год (среди женщин 65 лет – около 5%). Соотношение женщин к мужчинам – 2–3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик начала заболевания – 40–55 лет [1]. Фармакоэпидемиологические и научные исследования

показали, что РА является иммунным заболеванием, при котором поражаются преимущественно мелкие суставы по типу эрозивно-деструктивного полиартрита [2, 3].

Этиология и патогенез

Механизм развития болезни и отдельных ее проявлений обусловлен развитием аутоиммунного ответа, когда организм начинает воспринимать собственные ткани как чужеродные и повреждать их [4]. Поэтому РА носит комплексный или системный характер. Патофизиология РА связана с ин-

фильтрацией CD4+ Т-лимфоцитами и моноцитами, делением клеток синовиальной оболочки, фибробластов, эндотелиальных клеток и патологическим разрастанием сосудов. Сосудисто-волоконистая ткань (паннус) поражает и разрушает кость и хрящи. Специализированные клетки соединительной ткани приобретают характер макрофагов и выделяют небольшие пептидные информационные молекулы – провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, -2, -6, -8), они, в свою очередь, вызывают активацию Т-лимфоцитов, усиливающих иммунный ответ (рис. 1).

Воспалительный процесс в организме условно можно разделить на две формы: острый и хронический. Острый воспалительный процесс является первоначальным ответом на повреждение тканей и опосредуется выделением медиаторов воспаления: гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов и лейкотриенов. При хроническом воспалении высвобождается целый ряд медиаторов, не играющих важной роли в процессе острого воспаления: интерлейкинов, интерферонов, ФНО- α . Все типы воспалительного процесса связаны с активацией иммунной системы, но именно в случае хронического наибольшую роль в развитии играют иммунокомпетентные клетки.

При повреждении клеток в первую очередь страдают клеточные мембраны, содержащие фосфолипиды, из которых под действием фосфолипазы A2 образуется арахидоновая кислота – предшественник воспалительных эйкозаноидов [5].

Диагностика

Для подтверждения диагноза рекомендуется применение классификационных критериев RA ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria) [6], табл. 1.

Терапия

В соответствии с патогенезом РА в лечении данного заболевания преобладает медикаментозная симптоматическая и патогенетическая терапия [7, 8]. Используется принцип «лечение до достижения цели» (Treating to target или T2T) со следующими постулатами:

1. Терапия РА проводится согласованно пациентом и лечащим врачом (ревматологом).

2. Главная цель такого лечения – обеспечить долгосрочное сохранение высокого качества жизни больного, его социальной активности путем контроля симптомов заболевания, предотвращения структурного поражения суставов и нормального их функционирования.

3. Наиболее эффективный метод достижения этой цели – полное устранение воспаления.



4. Лечение до достижения цели осуществляется путем регулярного измерения активности заболевания и коррективной терапии для достижения ремиссии [9].

Это следующие группы лекарственных средств [10–12]: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикостероидные препараты (ГКС), синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и средства таргетной терапии, которые в настоящее время представлены генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Немедикаментозные методы терапии являются дополнением к медикаментозным и применяются у определенных групп пациентов по конкретным показаниям.

НПВС являются главным образом симптоматическими средствами, подавляющими боль, воспаление, но не оказывающими влияния на нарушение целостности и структуры кости и хряща и в целом на развитие болезни. Противовоспалительный эффект обусловлен нарушением биосинтеза простагландинов, которые повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов (сенсibilизируют их) к медиаторам боли. Анальгетическое действие НПВС в основном обусловлено периферическим действием, связанным с блокадой синтеза простагландинов E2 и I2 и уменьшением действия брадикинина на ноцицепторы (простагландины E2 и I2 сенсibilизируют нервные окончания к действию брадикинина). НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера. Основными нежелательными побочными явлениями, связанными с применением НПВС, являются осложнения со стороны ЖКТ (неселективные НПВС) и сердечно-сосудистые осложнения (селективные ингибиторы ЦОГ-2) (рис. 2).

Глюкокортикостероиды (ГКС) применяют главным образом для подавления раздражения в раздраженном суставе. Обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Противовоспалительное действие обусловлено

Таблица 1. Классификационные критерии ревматоидного артрита по ACR/EULAR 2010 г.

Критерии	Баллы
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0–5 баллов)	
1 крупный сустав	0
2–10 крупных суставов	1
1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (0–3 балла, требуется как минимум 1 тест)	
Отрицательны	0
Слабопозитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
- Высокопозитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
С. Острофазовые показатели (0–1 балл, требуется как минимум 1 тест)	
Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
Повышение СОЭ или СРБ	1
Д. Длительность синовита (0–1 балл)	
<6 нед.	0
≥6 нед.	1

Сокращения: РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

повышением синтеза и секреции белка липокортина, угнетающего фермент фосфолипазу A₂, который участвует в арахидоновом цикле. При этом нарушается синтез простагландинов и лейкотриенов (рис. 3), участвующих в развитии воспаления и аллергии. ГКС, влияя на альтернативную и экссудативную фазы воспаления, улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, стабилизируют клеточные мембраны и предотвращают выход лизосомальных ферментов. Под влиянием ГКС сокращается накопление в зоне воспаления лейкоцитов, снижается активность макрофагов и фибробластов. Иммуносупрессивное действие ГКС обусловлено уменьшением количества и активности Т-лимфоцитов, циркулирующих в крови, снижением продукции иммуноглобулинов и влиянием Т-хелперов на В-лимфоциты, понижением содержания комплемента в крови, образованием фиксированных иммунных комплексов и ряда интерлейкинов, угнетением образования фактора, ингибирующего миграцию макрофагов. Прием ГКС сопровождается развитием побочных эффектов, требующих тщательного мониторинга. Применение ГКС при РА должно быть ограничено строгими

показаниями и осуществляться ревматологами. Часто используется препарат преднизолон в виде мази. Данная лекарственная форма вызывает меньше соматических побочных эффектов [11].

Если не помогают НПВП и ГКС в низких дозах, то следует принимать **синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП)**, которые будут подавлять развитие болезни, замедлять прогрессирование и изменять течение самого заболевания. БПВП используются наиболее часто при системных генерализованных воспалительных аутоиммунных заболеваниях. К препаратам этой группы относятся [13–16]: сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, пеницилламин, цитотоксические препараты, циклоспорин, антималярийные препараты 4-аминохинолинового ряда, биологические препараты, ритуксимаб. Все эти препараты используются в качестве патогенетической терапии (табл. 2). В отличие от симптоматической терапии группа БПВП действует гораздо медленнее, и эффект проявляется не сразу.

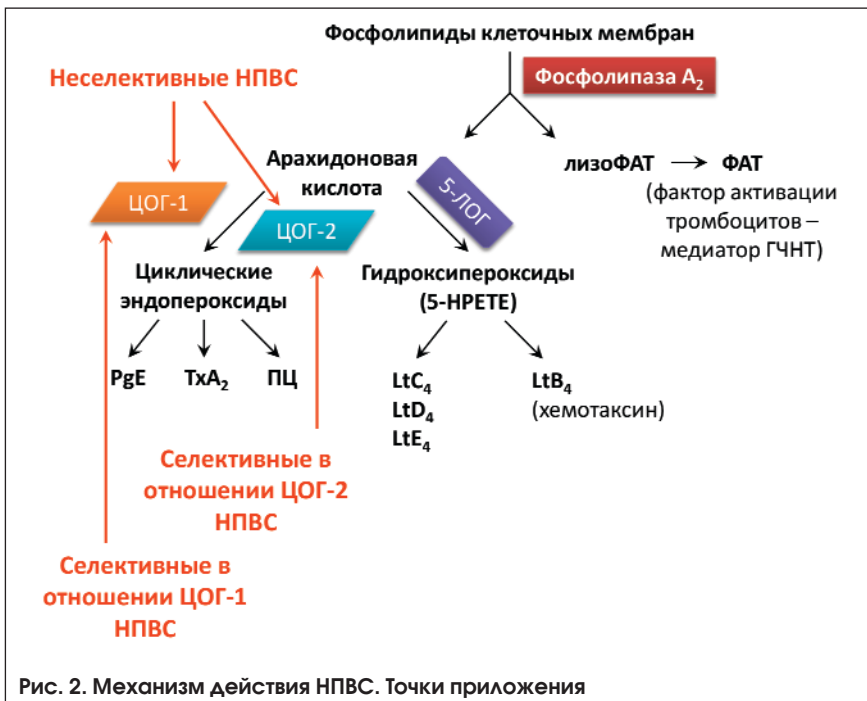


Рис. 2. Механизм действия НПВС. Точки приложения

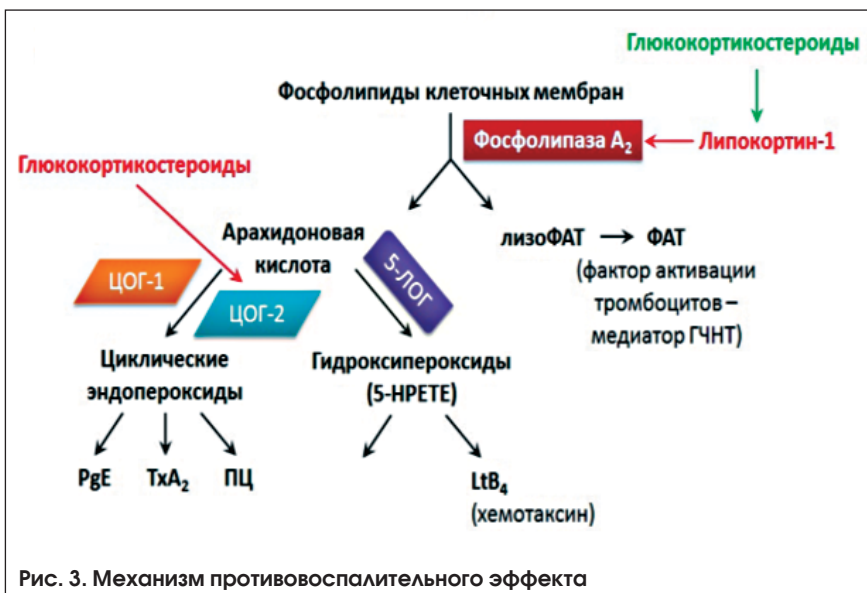
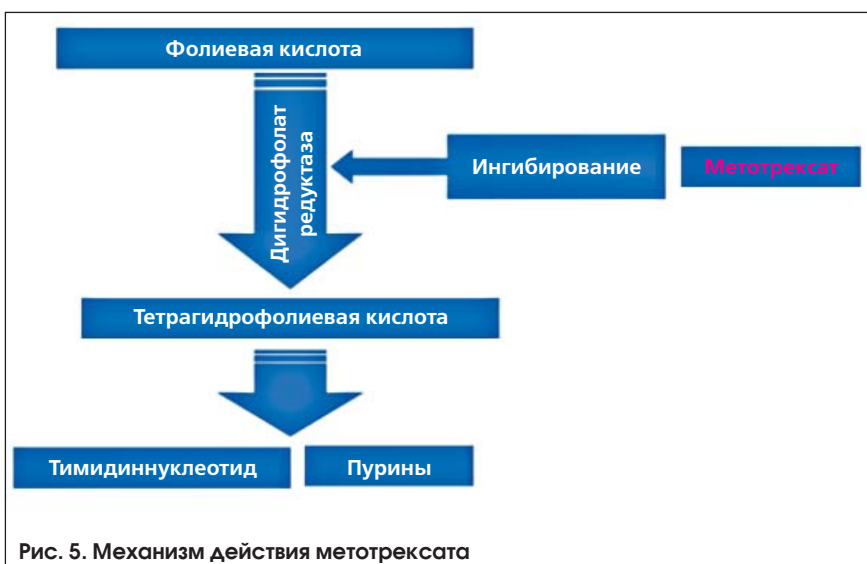
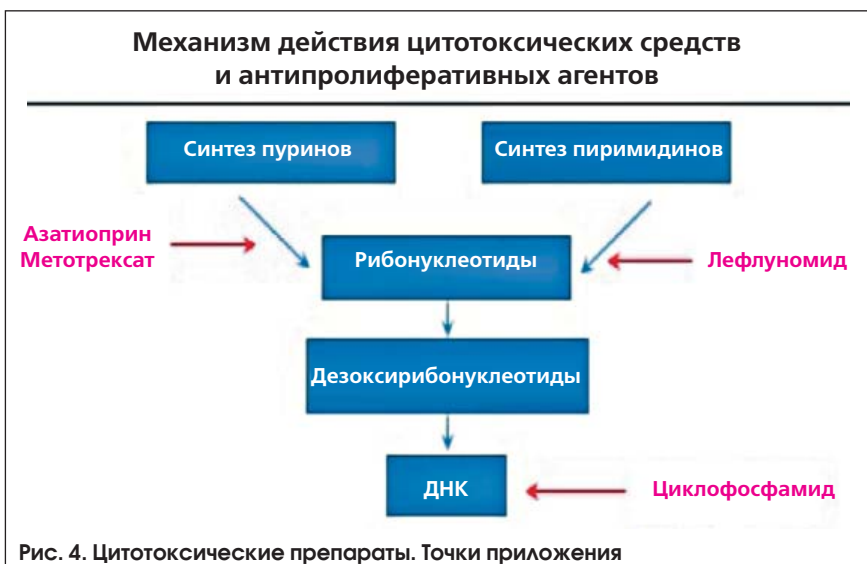


Рис. 3. Механизм противовоспалительного эффекта

Цитотоксические препараты имеют общие механизмы действия на иммуновоспалительные процессы. Метаболиты циклофосфамида и азатиоприна (фосфорамид и 6-тиоинозиновая кислота соответственно) подавляют функции Т- и В-лимфоцитов (рис. 4).

Метотрексат [19] является антагонистом фолиевой кислоты (рис. 5). Препарат ингибирует дигидрофолатредуктазу и таким образом нарушает синтез пуриновых нуклеотидов.

Предполагают, что полная ингибиция дигидрофолатредуктазы, приводящая к снижению синтеза ДНК, происходит главным образом при назначении сверхвысоких доз метотрексата (100–1000 мг/м²) и является основой антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных. При использовании низких доз метотрексата фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глютаминированных метаболитов, ингибирующих активность 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотида, что ведет к избыточному накоплению аденозина. Пуриновый нуклеозид аденозин, образующийся после внутриклеточного расщепления трифосфата аденозина, обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и модулировать иммунные и воспалительные реакции [10]. Метотрексат широко используется в лечении РА, также он показал себя эффективным в предотвращении развития данного заболевания в недавнем исследовании у пациентов с недифференцированным артритом [20]. При комбинации метотрексата с базисными препаратами наблюдается возрастание эффективности терапии [21]. Метотрексат в комбинации с ингибиторами фактора некроза опухоли (TNFi) у пациентов способствовал улучшению значений DAS28 (метод исследования болезненности и припухлости 28 суставов) по сравнению с таковыми у группы пациентов, у которых применялась монотерапия TNFi [22].



Лейфлуноמיד (Арава) [23, 24] является иммуносупрессорным препаратом с доказанной эффективностью в отношении РА. Лейфлуноמיד метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и плазме, превращается в активный метаболит А77-1726. Данный метаболит подавляет действие фермента дигидрооротат-дегидрогеназы (рис. 6). Фермент является важным для биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов. Замедляет клеточный цикл, тормозит пролиферацию аутоиммунных Т-лимфоцитов и продукцию аутоантител В-клетками. Лимфоциты не могут делиться, если заблокирован путь синтеза пиримидиновых оснований. Таким образом, лейфлуноמיד селективно ингибирует пролиферацию лимфоцитов.

По данным источников [23, 27–29], механизм действия лейфлуномида в опытах *in vitro* и *in vivo* связан с тем, что активный метаболит А77-1726 подавляет пролиферацию активированных Т-лимфоцитов, ингибирует Т-зависимый синтез IgG и IgA антител В-клетками. На молекулярном уровне А77-1726 предотвращает переход клеток в фазу репликации ДНК (S-фаза). Одним из основных молекулярных механизмов действия является ингибция *de novo* синтеза пиримидиновых нуклеотидов в поздней G-фазе клеточного цикла.

В результате крупномасштабных исследований [30, 31] было выявлено, что лейфлуноמיד продуктивно уменьшает отек суставов и болезненность на протяжении 12 мес. Препарат повышает физические показатели и снижает активность проявлений заболеваний после измерения DAS28 и HAQ-DI [32]. Проводились исследования по приему лейфлуно-

Таблица 2. Сравнительная характеристика фармакокинетических и фармакодинамических параметров противоревматических препаратов

Препарат	Фармакокинетика	Фармакодинамика	Значимые побочные эффекты
Сульфасалазин	Под влиянием кишечных бактерий расщепляется на 5-аминосалициловую кислоту и сульфапиридин. Экскретируется с мочой и желчью. Очень высокая способность связываться с белками	Противовоспалительной активностью обладает сульфапиридин. В терапевтических концентрациях сульфасалазин ингибирует синтез ФНО- α посредством индукции апоптоза макрофагов, хемотаксис, пролиферацию эпителиальных клеток, экспрессию молекул адгезии, ИЛ-8 и моноцитарного хемотаксического фактора	<ul style="list-style-type: none"> • Сыпь/язвы слизистых • тошнота/рвота/диспепсия • боли в животе/диарея • головокружение/головные боли/слабость/раздражительность • нарушение функции печени • лейкопения
Пеницилламин [17, 18]	Хорошо всасывается при пероральном приеме (40–70%), хорошо адсорбируется в верхних отделах ЖКТ, выделяется с мочой в виде окисленных метаболитов. Обладает способностью длительно задерживаться в тканях после прекращения лечения	Противовоспалительные эффекты: <ul style="list-style-type: none"> • ингибирование активности CD4+Т-лимфоцитов (Т-хелперов); снижение синтеза гамма-интерферонов и ИЛ-2 CD4+Т-лимфоцитами; • снижение синтеза РФ, образование ЦИК и диссоциация РФ-содержащих иммунных комплексов; • антипролиферативное действие на фибробласты 	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоцитопения • лейкопения • протеинурия/нефротический синдром
Лейфлуноמיד	Препарат метаболизируется до А771726 (активный метаболит). Биодоступность таблетированной формы – 80%. Выводится почками или с желчью	Противовоспалительное, иммунодепрессивное, противоревматическое, антипролиферативное действия. Механизм развития эффектов обусловлен ингибированием дигидрооротатдегидрогеназы (фермента, участвующего в синтезе пиримидинов)	<ul style="list-style-type: none"> • Диарея • увеличение активности печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) • алопеция • сыпь



Препарат первого выбора
базисной терапии
ревматоидного
и псориатического
артрита*



RULEF 13.09.01

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРАВА®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ЛЕФЛУНОМИД

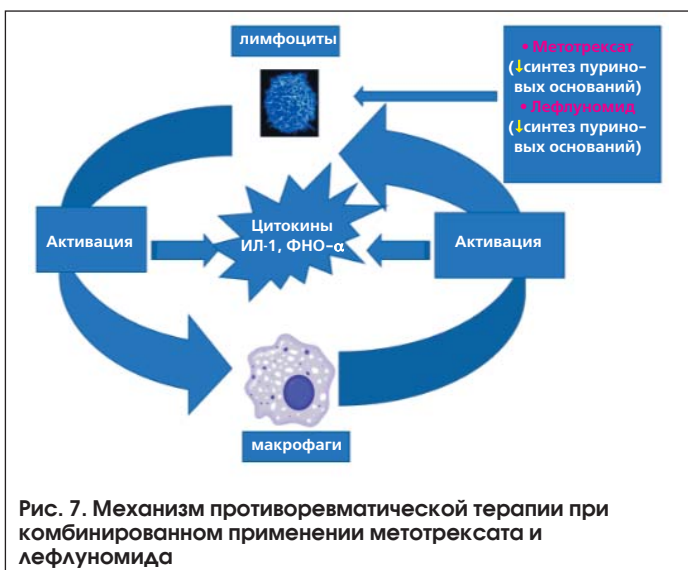
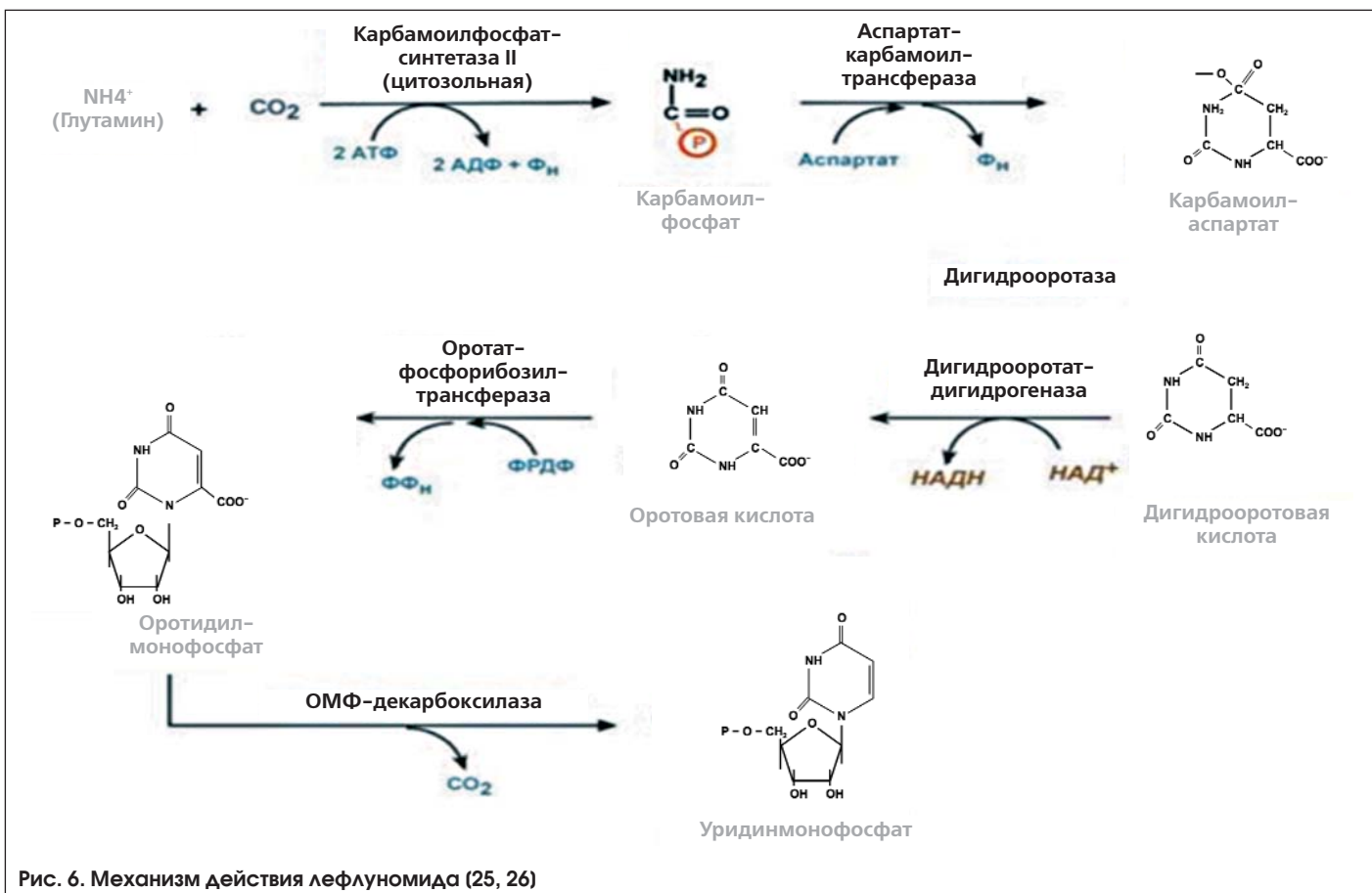
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Содержит лефлуномид 10 мг, 20 мг или 100 мг и вспомогательные вещества. Активное вещество: Лефлуномид. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство. Код АТХ: L04AA13. Регистрационный номер: П1 N013684/01 – 210812. **Показания к применению:** как базисное средство для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов. Активной формы псориатического артрита. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к лефлуномиду или любому другому вспомогательному веществу. Нарушения функции печени. Тяжелый иммунодефицит. Серьезные нарушения костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) в результате других причин. Тяжелые неконтролируемые инфекции. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность. Выраженная гипоталламическая беременность, детородный возраст у женщин. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом. Период кормления грудью. Мужчины, собирающиеся зачать ребенка. Во время лечения необходимо использовать надежные способы контрацепции. Возраст пациента менее 18 лет. С осторожностью: пациенты с интерстициальными заболеваниями легких. Пациенты с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нарушениями костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) или получающие одновременно лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием. Возраст более 60 лет; одновременный прием нейротоксических препаратов и сахарный диабет. Почечная недостаточность легкой степени. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение ревматоидного артрита обычно однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. Возможно увеличение применения нагрузочной дозы, а также снижение поддерживающей дозы до 10 мг. Лечение псориатического артрита: однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. **Побочные действия** (см. полную инструкцию по применению). Указаны часто встречающиеся): повышение артериального давления, диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки рта, боли в животе, слабое повышение КФК, снижение массы тела, головная боль, головокружение, парестезии, усиленное выпадение волос, знобя, зуд, сухость кончиков пальцев, легкое аллергическое реакция, нейтропения, повышение печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, астения. **Передозировка:** Возможно действие при гипернатриемии, активированного углерода, гемодиализ не эффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Усиление побочных эффектов в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксических или иммуносупрессивных препаратов. Особые указания (см. Полную инструкцию по применению). Только после тщательного медицинского обследования. Перед началом лечения поинформировать о возможном увеличении числа побочных эффектов у пациентов, ранее получавших базисную терапию препаратами с иммуно- и гематотоксическими действиями. **Форма выпуска:** таблетки 10 мг, 20 мг в полиэтиленовом блистере с выемкой для вскрытия. Таблетки 100 мг по 3 таблетки в блистере из ламинированной алюминиевой фольги в картонной пачке. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Singh J.A. et al. Arthritis Care & Research. 2012. Vol. 64, No 5, p. 625-639
Cossec L. et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 14-12



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
www.sanofi.ru



мида женщинами до и во время беременности (до того, как обнаружили зачатие) [33]. Однозначных данных о безопасности для плода нет, поэтому терапию препаратом нежелательно проводить при беременности (испытания на животных показали тератогенный эффект). Но при непреднамеренном приеме препарата у 93% беременных серьезных отклонений у младенцев не наблюдалось. Препарат довольно длительно выводится из организма, поэтому при обнаружении беременности предпочтительно провести процедуру очищения (wash out procedure) от препарата и его метаболита при помощи колестерамина и (или) активированного угля.

Учитывая фармакодинамические характеристики препаратов лефлуномид и метотрексат, эффективность противоревматической терапии можно повысить, используя

комбинацию этих препаратов [28]. Она способствует снижению синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований и доставке их в лимфоциты (рис. 7), таким образом, угнетается пролиферация лимфоцитов. Снижается взаимодействие макрофагов с лимфоцитами, ослабевает воспалительная реакция. В целом комбинированная терапия лефлуномидом и малыми дозами метотрексата эффективна и хорошо переносится пациентами с РА, может применяться до начала биологической терапии [34, 35]. Однако необходимо наблюдать за пациентами, принимающими такую комбинированную терапию, – может возникнуть вероятность угнетения костного мозга [36].

Также проводились исследования по применению 3-х препаратов: метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина (Cummins). Тройная терапия при первичном РА была достаточно эффективна в течение 39 нед. [37].

Заключение

С каждым годом в связи с увеличением числа пациентов с РА требуются постоянное совершенствование методик терапии и периодический мониторинг населения для выявления тенденции развития РА. Возникает потребность в наблюдении за пациентами в стадии ремиссии и в снижении активности болезни, чтобы предотвратить по возможности возникновение рецидива [32]. Огромное число практикующих врачей на основе клинических исследований пытаются предугадать развитие патологии [9]. Для улучшения качества жизни применяют два основных направления лечения: снижение воспаления до полного его устранения, а также коррекцию иммунных нарушений. С этой целью применяются всевозможные комбинации известных, а также новых препаратов.

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

Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го типа

Р.И. Сагирова, профессор А.Ф. Вербовой

ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В статье анализируются механизмы развития инсулинорезистентности (ИР) как основы развития сахарного диабета (СД) 2-го типа. Важнейшим модифицируемым фактором риска развития СД 2-го типа признано ожирение, которое сопровождается ИР – основным патогенетическим механизмом развития СД 2-го типа. Ожирение – хроническое полиэтиологическое заболевание, которое входит в состав метаболического синдрома и развивается не только из-за нарушения энергетического баланса, но и под влиянием ряда генетических и неврологических факторов, изменения функций эндокринной системы, стиля жизни и пищевого поведения. Уделяется внимание нарушению чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. Подробно обсуждаются нарушение чувствительности к инсулину жировой ткани, которое проявляется ее воспалением (клеточная инфильтрация, фиброз, изменения микроциркуляции, сдвиг секреции адипокинов), возникновение оксидативного стресса. Описана роль провоспалительных цитокинов, секретируемых жировой тканью, в развитии ИР, а также гормонов и биологически активных пептидов жировой ткани (лептин, резистин, адипонектин, интерлейкин 6 (ИЛ-6) и др.). В статье отмечается связь дефицита витамина D₃ с уровнем маркеров воспаления и предрасположенностью к ожирению, а также с нарушениями углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, лептин, резистин, адипонектин, интерлейкины, витамин D₃.

Для цитирования: Сагирова Р.И., Вербовой А.Ф. Инсулинорезистентность – основа сахарного диабета 2-го типа // РМЖ. 2017. № 14. С. 1039–1042.

ABSTRACT

Insulin resistance as the basic cause of diabetes mellitus type 2

Sagirova R.I., Verbovoy A.F.

Samara State Medical University

The article analyzes the mechanisms of insulin resistance development as the basic cause of type 2 diabetes. The most important modifiable risk factor for developing type 2 diabetes is obesity, which is accompanied by insulin resistance, the main pathogenetic mechanism of development of type 2 diabetes. Obesity is a chronic polyetiological disease that is a part of the metabolic syndrome and develops not only because of a disturbance in the energy balance, but also under the influence of a number of genetic and neurological factors, changes in the functions of the endocrine system, lifestyle and eating behavior. Attention is paid to the violation of insulin sensitivity of muscle, adipose and liver tissue. The article provides a detailed discussion of insulin sensitivity disorders in adipose tissue, manifested by adipose tissue inflammation (cellular infiltration, fibrosis, changes in microcirculation, shift of adipokines secretion), and the oxidative stress.

The role of pro-inflammatory cytokines secreted by adipose tissue in the development of insulin resistance, as well as hormones and biologically active peptides of adipose tissue (leptin, resistin, adiponectin, interleukin 6 (IL-6), etc.) is described. The article notes the connection between vitamin D₃ deficiency and inflammatory markers, as well as a predisposition to obesity, and carbohydrate metabolism disorders.

Key words: diabetes mellitus type 2, obesity, insulin resistance, oxidative stress, leptin, resistin, adiponectin, interleukins, vitamin D₃.

For citation: Sagirova R.I., Verbovoy A.F. Insulin resistance as the basic cause of diabetes mellitus type 2 // RMJ. 2017. № 14. P. 1039–1042.

В настоящее время ожирение является хронической неинфекционной эпидемией. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 1,9 млрд людей с избыточным весом и ожирением [1]. Около 25% трудоспособного населения Российской Федерации имеют эту проблему [2].

Ожирение является хроническим полиэтиологическим заболеванием, которое развивается не только из-за нарушения энергетического баланса, но и под влиянием ряда генетических и неврологических факторов, изменения функций эндокринной системы, стиля жизни и пищевого поведения [3]. Известно, что данная патология входит в состав метаболического синдрома и является фактором риска возникновения СД 2-го типа.

Почти 90% больных СД 2-го типа имеют ожирение, которое признано важнейшим модифицируемым фактором

риска диабета [4]. Риск заболеть СД 2-го типа увеличивается в 2 раза при наличии ожирения I степени, в 5 раз – при ожирении II степени и более чем в 10 раз – при наличии тяжелой, III степени ожирения (WHO Study Group, 1997).

По данным Международной диабетической федерации (The International Diabetes Federation (IDF)), число людей, страдающих СД, в 2013 г. достигло 382 млн, а к 2035 г. прогнозируется увеличение количества этих больных до 592 млн, в основном за счет больных СД 2-го типа [5]. По данным Государственного регистра, в настоящее время в России зарегистрировано более 3,7 млн больных СД. По оценкам IDF, реальное количество больных с учетом недиагностированных случаев достигает 12,7 млн человек.

Ожирение сопровождается развитием инсулинорезистентности (ИР), которая является основным патогенетическим механизмом развития СД 2-го типа.

Наибольшее клиническое значение имеет нарушение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей [6].

Инсулинорезистентность мышечной ткани связана с увеличением количества триглицеридов и изменением метаболизма свободных жирных кислот (СЖК), вследствие чего в миоцитах происходит нарушение поступления и утилизации глюкозы. СЖК являются также субстратом для синтеза триглицеридов, тем самым приводя к развитию гипертриглицеридемии. Повышение уровня триглицеридов усиливает ИР, т. к. триглицериды являются негормональными антагонистами инсулина. Кроме того, происходят изменение функции и уменьшение количества глюкозных транспортеров – GLUT-4, что было доказано при исследовании биоптатов мышц *in vitro* [7].

Печеночная ИР обусловлена тем, что инсулин не оказывает ингибирующего действия на глюконеогенез, в связи с чем продукция глюкозы клетками печени повышается [8]. В результате избыточного поступления СЖК происходит ингибирование процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы, а также активации глюконеогенеза [9, 10]. Эти процессы приводят к снижению чувствительности к инсулину. В условиях ИР происходит изменение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, приводящее к увеличению синтеза и секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), нарушению их элиминации. Происходят увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Повышенный уровень СЖК в крови приводит к аккумуляции липидов в островковых клетках поджелудочной железы, липотоксическому воздействию на β -клетки и, как следствие, нарушению их функции [9, 11, 12].

Нарушение чувствительности к инсулину жировой ткани проявляется снижением антилиполитического действия инсулина [9]. Важную роль в ее развитии играет воспаление жировой ткани [13]. При ожирении структурные элементы жировой ткани находятся в состоянии нарастающей гипертрофии, происходят клеточная инфильтрация, фиброз, изменения микроциркуляции, сдвиг секреции адипокинов, повышение в крови уровня неспецифических маркеров воспаления: СРБ, фибриногена, лейкоцитов [10, 14]. Жировая ткань является местом скопления и продукции иммунных комплексов и цитокинов, которые могут запускать процесс воспаления (ФНО- α , ИЛ-6). Поэтому избыточное накопление висцерального жира может сопровождаться асептическим воспалительным процессом в адипоцитах. Воспалительный процесс может наблюдаться не только в висцеральной, но и в подкожной жировой клетчатке. Это было показано в работе C. Aroviian et al. (2008), которые провели иммуногистохимический анализ образцов подкожного жира у 77 женщин с ожирением (средний ИМТ – 44 кг/м², средний объем талии (ОТ) – 110 см). В результате была установлена инфильтрация жировой ткани макрофагами у 50 пациенток [15]. По мнению S.H. Kim, J.H. Chung, S.W. Song et al. (2016), именно в глубокой подкожной жировой клетчатке наблюдаются изменения, сходные с таковыми в висцеральной жировой ткани. Авторами обнаружена связь глубокого подкожного жира с воспалением и оксидативным стрессом [16].

Одним из ведущих патогенетических механизмов воспаления жировой ткани является избыточное поступление энергетических субстратов с пищей, в основном насыщен-

ных жирных кислот. Следствием воспалительной реакции являются нарушения жирового метаболизма.

Возникновение *оксидативного стресса* также благоприятствует развитию ИР. Дело в том, что стимуляция глюконеогенеза приводит к увеличению продукции глюкозы клетками печени. Повышение уровня глюкозы в свою очередь увеличивает продукцию активных форм кислорода и развитие оксидативного стресса, при этом нарушается как действие инсулина, так и его секреция.

Воспалительные цитокины, в частности ФНО- α и ИЛ-6, вырабатываемые жировой тканью, также оказывают влияние на резистентность к инсулину. Так, ФНО- α оказывает регулирующее действие на содержание инсулина в организме и замедляет проведение инсулинового сигнала путем активации серин-треонинкиназы. Обнаружено, что повышение экспрессии гена ФНО- α в адипоцитах при ожирении сопровождается повышением степени выраженности ИР [17].

Висцеральными адипоцитами секретируется провоспалительный цитокин – ИЛ-6, который способствует высвобождению глюкозы, стимулирует расщепление гликогена и снижает чувствительность тканей к инсулину. Доказано, что в печеночных и жировых клетках ИЛ-6 способствует развитию ИР, а в мышечных клетках он усиливает эффекты инсулина [18]. В работе А.Ф. Салихова, Л.М. Фархутдинова (2013) было показано, что уровень ИЛ-6 выше у пациентов с ожирением и гипогликемией по сравнению с пациентами с нормогликемией [19].

Таким образом, развитие воспалительной реакции неинфекционной природы в жировой ткани является одним из факторов формирования ИР.

Важное значение в развитии резистентности к инсулину имеют также гормоны жировой ткани – адипокины. Исследования последних лет показали, что жировая ткань – это сложный метаболически высокоактивный эндокринный орган, он секретирует и выделяет факторы, выполняющие важные эндокринные, а также ауто- и паракринные функции. Это место синтеза значительного количества гормонов и биологически активных пептидов, к которым относятся лептин, резистин, адипонектин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и многие другие [20].

Одним из гормонов жировой ткани является лептин, обладающий широким спектром действия: уменьшает аппетит, стимулирует термогенез, повышает окисление жирных кислот, снижает уровень глюкозы и способствует снижению массы тела [21]. Рядом авторов обнаружено увеличение уровня лептина при ожирении и СД 2-го типа [21, 22], что свидетельствует о наличии лептинорезистентности у этих больных [23].

При избытке массы тела и ожирении показана определенная взаимосвязь содержания инсулина с концентрацией лептина. Указанная ассоциация зависит от количества жировой ткани и ИМТ [17]. Н. Larsson et al. (1996) выявили прямую зависимость между уровнем лептина и степенью ИР с учетом изменений объема жировой ткани у женщин в постменопаузе. Авторы предположили, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и β -клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему [24]. В работе китайских исследователей также установлена взаимосвязь лептина с резистентностью к инсулину у мужчин [25]. Позже I. Osegbe, Н. Okpara, Е. Azinge (2016) обнаружили положительную корреляцию между уровнем лепти-

на и степенью ИР у женщин при различных значениях ИМТ [26]. Таким образом, лептин играет определенную роль в развитии резистентности к инсулину при ожирении и СД 2-го типа.

Изучению влияния *резистина* на развитие ожирения и резистентности к инсулину также посвящено много работ, однако результаты исследований довольно противоречивы. Так, рядом авторов не обнаружено влияния резистина на развитие ИР, связанной с ожирением. Концентрация резистина не была ассоциирована с процентным содержанием жировой ткани, ИМТ и величиной адипоцитов [27–30]. А в исследовании А.Ю. Майорова (2011) уровень резистина был даже ниже у пациентов с СД 2-го типа по сравнению со здоровыми лицами [31].

Однако в других работах установлено, что уровень резистина сыворотки крови повышен у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, при этом обнаружена прямая взаимосвязь с показателями ИР [32]. В исследованиях S. Kumar (2002) и R.V. Cherneva et al. (2013) также было показано, что при СД концентрация резистина выше, а у пациентов без СД содержание этого адипокина было связано с выраженностью ожирения. Представленные данные могут свидетельствовать о роли резистина в патогенезе нарушений углеводного обмена [33, 34].

Отечественными авторами также продемонстрировано влияние резистина на развитие СД 2-го типа. Так, О.И. Кадькова (2012) в своей работе выявила повышение уровня резистина в группе пациентов с гипертонической болезнью и СД 2-го типа по сравнению с таковым у больных без СД и контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о том, что резистин может быть пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с СД 2-го типа [35]. В исследовании О.О. Кирилловой и соавт. (2014) было установлено повышение концентрации резистина у пациентов с ожирением I степени по сравнению с контролем, а у больных с ожирением II–III степени увеличение уровня резистина по отношению к контрольной группе возрастало до статистически значимого. Также были установлены положительные корреляции между содержанием глюкозы и резистина у больных во всех группах [36].

Таким образом, на современном этапе биологические и патофизиологические эффекты резистина в организме человека до конца не выяснены, и изучение действия этого адипокина остается темой дальнейших научных исследований.

Адипонектин также играет важную роль в регуляции энергетического метаболизма и обладает широким спектром действия [20, 37]. Продукция адипонектина клетками жировой ткани превышает секрецию других адипокинов. Секреция этого адипокина во многом зависит от количества жировой ткани – при ожирении и абдоминальном типе распределения жира концентрация адипонектина снижается. Одним из основных эффектов адипонектина считают уменьшение ИР. Многими авторами было продемонстрировано, что снижение концентрации этого адипокина ассоциировано с резистентностью к инсулину [38, 39], а также с СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе [40]. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину путем ускорения захвата глюкозы, стимуляции ее утилизации и окисления жирных кислот в скелетных мышцах и печени, а также подавления глюконеогенеза печени, увеличения способности инсулина подавлять про-

дукцию глюкозы печенью и повышения чувствительности инсулиновых рецепторов [41]. Однако до конца неясна причина снижения уровня адипонектина при ожирении. Возможно, это связано с усилением оксидативного стресса и секрецией жировой тканью воспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ-6, которые угнетают выработку адипонектина. Кроме того, на концентрацию адипонектина может влиять гиперинсулинемия, поскольку инсулин также снижает выработку адипонектина.

В течение последних нескольких лет отмечен рост числа исследований, посвященных возможной роли *нарушенного обмена витамина D₃* в формировании разнообразной патологии у человека [42–45]. Долгое время витамину D₃ отводилась роль гормона – регулятора гомеостаза кальция и фосфора в организме, однако за последнее время появились данные о его участии в клеточном росте и дифференцировке, гистогенезе, воспалении, реакции врожденного и адаптивного иммунитета, углеводном обмене [46].

Результаты недавних исследований указывают на связь между дефицитом витамина D₃ и резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к углеводам, развитием метаболического синдрома и СД 2-го типа [47]. В работах K.C. Chiu, A. Chu, V.L. Go et al. (2004) и B.J. Boucher (2012) была выявлена отрицательная корреляция концентрации витамина D₃ с риском развития метаболического синдрома, а также с частотой и тяжестью его компонентов [48, 49]. Показано также, что дефицит витамина D₃ сопровождается гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и снижением концентрации холестерина ЛПВП [50].

Связь дефицита 25-ОН-D₃ с нарушениями углеводного обмена подтверждается во многих работах. Так, А.Ф. Вербовой и соавт. (2012) установили достоверное снижение концентрации витамина D₃ и у мужчин, и у женщин с СД 2-го типа относительно контрольной группы [42]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований, проведенного A.G. Pittas et al. (2007), больные, имеющие наиболее низкий уровень кальцидиола в крови, в 2 раза чаще страдают СД 2-го типа, чем лица с нормальным содержанием кальцидиола [51]. Также Pilz S. et al. (2008) в своей работе обнаружили, что люди с потреблением витамина D₃ менее 160 МЕ/сут заболевают СД 2-го типа в 2 раза чаще, чем потребляющие более 510 МЕ/сут. При этом увеличение суточного потребления витамина D₃ до 600–1200 МЕ сопровождается достоверным снижением частоты развития СД 2-го типа на 18% [52]. В двойном слепом рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что у лиц с гипергликемией натощак на момент включения в исследование 3-летний прием 700 МЕ холекальциферола и 500 мг кальция в сутки приводил к достоверному снижению уровня глюкозы натощак и уменьшению ИР [53]. Аналогичные данные приводят T. Takiishi et al. (2010), которые обнаружили, что при СД 2-го типа витамин D₃ увеличивает чувствительность клеток к инсулину и снижает воспаление в тканях поджелудочной железы [54].

Влияние 25-ОН-D₃ на ИР подтверждается взаимосвязью с воспалением жировой ткани и адипонектином. Обнаружено, что недостаточность витамина D₃ связана с повышением таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок и ИЛ-10 [55]. В исследовании A. Kalin et al. (2012) выявлена положительная корреляция между уровнем адипонектина и концентрацией витамина D₃ у больных с СД 2-го типа. Авторы также установили, что содержание вита-

мина D₃ тесно связано с маркерами воспаления и предрасположенностью к ожирению. На основании этих данных сделан вывод, что дефицит витамина D₃ усиливает ИР при СД 2-го типа [56]. Аналогичные данные представлены в работе А. Bohdanowicz-Pawlak et al. (2012), где было установлено, что низкий уровень витамина D₃ коррелирует с высоким содержанием жировой ткани, ИЛ-6 и низким уровнем адипонектина [57].

Таким образом, в формировании ИР и СД 2-го типа участвуют воспаление жировой ткани, а также секретируемые ею адипокины и витамин D₃.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. 2015, январь [Electronic resource]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения 1.10.2016) [Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija. Janvar' 2015 [Electronic resource]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (data obrashhenija 1.10.2016) (in Russian)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд-е 6-е. М., 2013. 118 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabtom. Izd-e 6. M., 2013. 118 s. (in Russian)].
3. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф // PMЖ. 2003. № 6. С. 23–28 [Lupanov V.P. Ozhirenie kak faktor riska razvitiya serdecno-sosudistykh katastrof // RMZh. 2003. № 6. S. 23–28 (in Russian)].
4. Ali A.T., Ferris W.F., Naran N.H., Crowther N.J. Insulin resistance in the control of body fat distribution: a new hypothesis // Horm Metab Res. 2011. Vol. 43(2). P. 77–80.
5. The International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas, five edition. 2015. [Electronic resource]. Available at: <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>.
6. Stumvoll M., Wahl H.G., Jacob S. et al. Two novel prevalent polymorphisms in the hormone-sensitive lipase gene have no effect on insulin sensitivity of lipolysis and glucose disposal // J. Lipid Res. 2001. Vol. 42(11). P. 1782–1788.

7. Garvey W.T., Maianu L., Zhu Ju-Hong et al. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 transporters in skeletal muscle is a cause of human insulin resistance // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. P. 2377–2386.
8. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetologia. 1995. Vol. 38. P. 3–13.
9. Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2 // Фарматека. 2010. № 16(210). С. 18–24 [Demidova T.Ju. Jetiopatogeneticheskaja rol' insulinorezistentnosti v razvitiij metabolicheskikh i sosudistykh narushenij pri saharom diabete tipa 2 // Farmateka. 2010. № 16(210). S. 18–24 (in Russian)].
10. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани: враг или друг? // Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12. № 1-2. С. 13–21 [Shvarc, V.Ja. Vospalenie zhirovoj tkani: vrag ili drug? // Citokiny i vospalenie. 2013. T. 12. № 1-2. S. 13–21 (in Russian)].
11. Аметов А.С., Парнес Е.А., Черникова Н.А., Ермакова Е.А. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2014. № 2. С. 17–26 [Ametov A.S., Parnes E.A., Chernikova N.A., Ermakova E.A. Serdechno-sosudistye riski pri saharom diabete // Jendokrinologija. Novosti. Mnenija. Obuchenie. 2014. № 2. S. 17–26 (in Russian)].
12. Graciano M.F., Nogueira T.C., Carvalho C.R. et al. Palmitate activates insulin signaling pathway in pancreatic rat islets // Pancreas. 2009. Vol. 38. P. 578–584.
13. Lawler H.M., Underkofler C.M., Kern P.A. et al. Adipose Tissue Hypoxia, Inflammation and Fibrosis in Obese Insulin Sensitive and Obese Insulin Resistant Subjects // Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 12. jc20154125. [Epub ahead of print].
14. Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 3. С. 7–10 [Sveklina T.S., Talanceva M.S., Barsukov A.V. Metabolicheskij sindrom i vospalenie: aktual'nye voprosy patogeneza // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2013. № 3. S. 7–10 (in Russian)].
15. Apovian C., Bigomia S., Mott M. et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 2008. Vol. 9(28). P. 1654–1659.
16. Kim S.H., Chung J.H., Song S.W. et al. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study [Electronic resource] // Diabetol. Metab. Syndr. 2016 Vol. 8. P. 10.

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

Реклама

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
Московская городская ассоциация эндокринологов
Кафедра эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» МЗ РФ



С оптимизмом в будущее -
40 лет кафедре эндокринологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

10 октября 2017

Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, д.36

Юбилейная научно-практическая конференция
«Современные проблемы и инновации в эндокринологии»



МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

Патогенетическое обоснование включения таурина в лечение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Профессор М.Е. Стаценко, профессор С.В. Туркина, к.м.н. И.А. Тыщенко, Е.Е. Горбачева

ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен обоснованности применения препарата таурин у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Таурин – незаменимая аминокислота, обладающая важными биологическими свойствами, участвующая в процессах: нейромодуляции; стабилизации нейрональных и синаптических мембран; распределения внеклеточных и внутриклеточных потоков ионов кальция; осморегуляции; конъюгации желчных кислот, ретиноидов и ксенобиотиков; антиоксидантной и противовоспалительной защиты [4]. Приведены данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований о положительном влиянии таурина как на течение СД2, так и на коморбидную патологию (заболевания сердца, почек). Практически все эффекты таурина, отмеченные в экспериментальных моделях СД, получили подтверждение в клинических исследованиях, проведенных, прежде всего, в России, что связано с возможностью использования лекарственного препарата на основе таурина (Дибикор 250 и 500 мг, «ПИК-ФАРМА»). Физиологическая роль таурина, а также результаты доказательных исследований свидетельствуют о том, что эта аминокислота показана для коррекции метаболических нарушений и органопroteкции в комплексной терапии больных СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, таурин, хроническая сердечная недостаточность, липидный обмен, углеводный обмен, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е. Патогенетическое обоснование включения таурина в лечение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2017. № 14. С. 1043–1044.

ABSTRACT

Pathogenetic justification for the inclusion of taurine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E.

Volgograd State Medical University

The review focuses on the use of taurine in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). Taurine is an essential amino acid with important biological properties: neuromodulation; stabilization of neuronal and synaptic membranes; influence on the distribution of extra- and intracellular calcium ion fluxes; osmoregulation; participation in the conjugation of bile acids; conjugation of retinoids and xenobiotics; antioxidant and anti-inflammatory effect [4]. The article presents the data of numerous experimental and clinical studies demonstrating the positive effect of taurine both on the course of DM type 2 and on comorbid pathology (heart disease, kidney disease). Almost all the effects of taurine observed in experimental models of diabetes have been proved in clinical trials conducted primarily in Russia, which is associated with the use of the medicinal product on the basis of taurine (Dibicor 250 and 500 mg, PIK-PHARMA). The physiological role of taurine, as well as the results of the evidence-based studies, indicate that this amino acid is indicated for the correction of metabolic disturbances and organ protection in the complex therapy of type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus type 2, taurine, chronic heart failure, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, insulin resistance.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E. Pathogenetic justification for the inclusion of taurine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus // RMJ. 2017. № 14. P. 1043–1044.

Введение

В настоящее время препараты, влияющие на обменные процессы на клеточном уровне, не случайно назначаются врачами общей практики, эндокринологами, кардиологами, невропатологами. Это – попытка воздействовать на патогенетические механизмы нарушения функций разных органов в рамках их метаболического ремоделирования, возникающего при различных заболеваниях [1–3].

Одним из таких препаратов является аминокислота таурин, которая играет важную роль в организме.

Свойства таурина

Основными биологическими влияниями условно незаменимой аминокислоты таурин являются: нейромодуляция (агонист γ -аминомасляной кислоты и глицина); стабилизация нейрональных и синаптических мембран; распре-

деление внеклеточных и внутриклеточных потоков ионов кальция; осморегуляция; конъюгация желчных кислот, ретиноидов и ксенобиотиков; антиоксидантное и противовоспалительное действие [4]. Кроме того, таурин оказывает ингибирующее действие по отношению к ангиотензину (АТ) II [5], демонстрирует инсулиноподобный эффект, который опосредуется через взаимодействие с рецептором к инсулину при его конкурентном связывании с субъединицей рецептора инсулина с молекулярной массой 138 000 Да [6]. Предполагают, что тауринзависимое снижение уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) может быть связано с протективным действием таурина на β -клетки. E. Carneiro (2009) et al. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали, что 30-дневная диета здоровых мышей, обогащенная таурином, сопровождается, во-первых, регу-

лирующим действием на гены, ответственные за глюкозостимулированную секрецию инсулина. В этом исследовании, в частности, установлено, что островки Лангерганса у мышей, которые получали таурин, проявляли активность: содержали большое количество инсулина; активно отвечали на глюкозостимулированную секрецию инсулина; кроме того, повышалось содержание ионов Ca^{2+} в митохондриях, экспрессия генов к инсулину, рецептору сульфамочевин-1, глюкокиназы, *Glut-2*, проконвертазе и *PDX-1*. Во-вторых, отмечена достоверно более высокая тирозинкиназная активность инсулиновых рецепторов на уровне скелетной мускулатуры как при базальной секреции, так и при инсулиностимулированном ответе [7].

К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный и клинический опыт, свидетельствующий не только о роли таурина в регуляции уровня глюкозы, но и о его положительном влиянии на выраженность инсули-

норезистентности и других нарушений обмена. В работе С. Xiao et al. (2008) [8] в ходе клинического исследования у пациентов без диабета, но имеющих ожирение или избыточную массу тела, перорально вводимый таурин снижал выраженность инсулинорезистентности и улучшал липидиндуцированную функциональную декомпенсацию функционирующих β -клеток за счет уменьшения оксидативного стресса.

Была обнаружена эффективность таурина, поступающего с продуктами питания, в предотвращении гиперхолестеринемии и отложении жировых депо в мезентериальных артериях у крыс линии SHRSP на фоне диеты с высоким содержанием жира и холестерина (ХС). Согласно экспериментальным данным, благоприятные эффекты таурина в отношении гиперхолестеринемии и отложения жировых депо в артериях обусловлены усилением продукции желчных кислот и активацией 7 α -гидроксилазы – фермен-

Таблица 1. Суммарные положительные эффекты таурина у пациентов с ожирением, МС и СД (6, 7, 13–29)

Физиологический эффект	Механизм	Описание механизма
Гипогликемическое действие	Повышение чувствительности к инсулину	Модулируется состояние фосфорилирования IRS-1, IRS-2, Akt и JNK-1 в периферических тканях и/или путем прямого взаимодействия с рецептором инсулина
	Стимуляция секреции инсулина	Повышается уровень экспрессии генов, участвующих в стимуляции секреции инсулина, и/или путем ингибирования АТФ-чувствительных K^+ -каналов
	Антиоксидантный эффект	Защита избыточного образования митохондриального супероксида посредством взаимодействия с ключевой уридиновой частью митохондриального tRNA ^{Leu}
	Противовоспалительный эффект	Подавляется секреция связанных с диабетом цитокинов, включая фактор некроза опухоли и MCP-1
Влияние на жировую ткань	Усиление потребления кислорода	Повышается уровень экспрессии генов, связанных с энергетическими затратами в жировой ткани
Гиполипидемическое действие	Усиление распада ХС	Стимулируется уровень экспрессии генов CYP7A1 и продукции желчной кислоты в печени
	Усиление выведения ЛПНП из крови	Стимулируется связывание ЛПНП с рецептором ЛПНП и/или поглощение ЛПНП
	Ингибирование высвобождения ХС из печени	Увеличивается выделение ХС из печени, и/или подавляется активность АСТ печени
	Подавление всасывания желчных кислот в кишечнике	Модулируется скорость конъюгации желчных кислот
Гипотензивный эффект	Подавление РААС	Путем антагонизма активности ренин-ангиотензин-альдостерона посредством модуляции кальциевого гомеостаза
	Увеличение активности калликреина в крови и периферической ткани	Путем активизации уровня экспрессии гена калликреина
	Подавление симпатической иннервации почек	Снижается уровень адреналина и норадреналина
	Мочегонное и натрийуретическое действие	Подавляется активность ренин-ангиотензин-альдостерона и/или симпатическая иннервация почек
	Вазорелаксирующее действие	Путем открытия калиевых каналов

та, регулирующего процесс метаболизма ХС и синтеза желчных кислот. Активация этого фермента, в свою очередь, обусловлена усилением экспрессии гена ХС-7 α -гидроксилазы [9]. Снижению уровня ХС на фоне богатой таурином диеты соответствует усиление экспрессии этого гена. Кроме того, известно, что прием таурина эффективно повышает содержание рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печеночной ткани, что подтверждается ускорением распада ЛПНП, меченных ¹²⁵I. Таким образом, гиполипидемическое действие таурина может быть обусловлено увеличением содержания рецепторов ЛПНП, ускорением превращения ХС в желчные кислоты, а также снижением активности кишечной ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы [10].

В одном из последних обзоров, посвященных метаболической роли таурина в формировании метаболического синдрома (МС), обсуждаются и другие молекулярные механизмы, опосредующие его влияние на выраженность ожирения, дислипидемию, ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и почечную калликреин-кининовую систему, ингибирование активности симпатической активности, вазодилатирующие свойства. Предотвращение развития дефицита таурина рассматривается как мера профилактики МС [11].

Клиническое применение и эффекты таурина

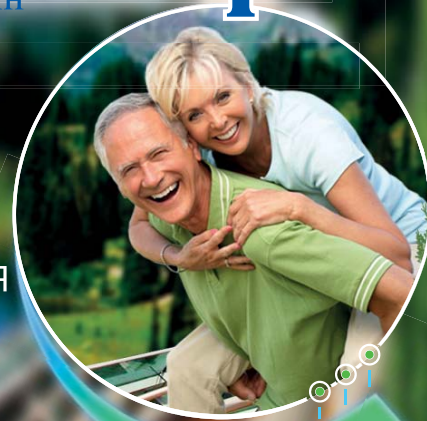
Отмеченные к настоящему времени физиологические эффекты таурина рассматриваются как потенциально клинически важные при его назначении больным СД. По мнению С. De la Puerta et al. (2010) [12], как минимум четыре физиологических механизма влияния таурина определяют его эффективность при СД и его осложнениях: влияние на выработку инсулина, влияние на чувствительность к нему, антиоксидантный и противовоспалительный потенциал, осморегулирующая активность. Суммарные положительные эффекты таурина у пациентов с ожирением, МС и СД представлены в таблице 1 [6,7, 13–29].

Практически все эффекты таурина, отмеченные в экспериментальных моделях СД, получили подтверждение в клинических исследованиях, проведенных, прежде всего, в России, что обуславливает использование лекарственного препарата на основе таурина (Дибикор 250 и 500 мг, «ПИК-ФАРМА»). В исследованиях принимали участие пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с СД 1-го и 2-го типа. Препарат таурина применяли в суточной дозе 1 г перорально (0,5 г 2 р./сут) в сочетании с другими сахароснижающими средствами (инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами – ПССП), а также в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД2. Длительность лечения составила от 1 до 6 мес. Таурин с высокой достоверностью снижал как тощаковую, так и постпрандиальную гипергликемию, а также уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). По данным А.С. Аметова (2007) [30], результаты пяти медицинских центров через 3 мес. лечения препаратом Дибикор показали, что уровень сахара в крови натощак снизился на 1,0 ммоль/л, через 2 ч после еды он снижался примерно на 2 ммоль/л, HbA1c – на 0,9%. У пациентов, получающих инсулин, на фоне компенсации углеводного обмена при добавлении таурина отмечалось снижение потребности в инсулине на 2–17 ЕД/сут. Продемонстрирована возможность снижения HbA1c более чем на 1%, что, безусловно, помогает снизить риск осложнений СД2 [31]. У пациентов с СД2

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



н о р м а

улучшает углеводный
и липидный обмены

оптимизирует артериальное
давление

повышает эффективность
терапии НАЖБП



рег. №001698/01, ЛП 000264

Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

снижение гликемии и HbA1c под влиянием таурина сочеталось с уменьшением инсулинорезистентности по индексу НОМА, причем чем выше были исходные нарушения, тем отчетливее наблюдалась положительная динамика.

Интерес представляют и исследования В.И. Петрова и В.В. Наумова (2014) [32], которые показали, что **гипогликемизирующий эффект** у пациентов с СД2 отмечается в течение часа после приема препарата таурина Дибикор в дозе 1 г, нарастая к 4 и 6-му часу от момента приема, не уступая при этом гипогликемизирующему эффекту глибенкламида в дозе 1,75 мг. Эпизодов гипогликемии не зафиксировано. Терапия глибенкламидом чревата нежелательными эффектами на печень, почки и β -клетки поджелудочной железы. Таурин уменьшал токсические проявления глибенкламида (повышение в крови креатинина и микроальбуминурию), что может быть связано с эффектами таурина на АТФ-зависимые K^+ -каналы. В эксперименте показано, что таурин ингибирует мышечные АТФ-зависимые K^+ -каналы, взаимодействуя с местами связывания глибенкламида на рецепторах к сульфомочевине, или аллостерически меняет места связывания с рецептором. Во время ишемии и гипоксии скелетные и сердечные мышцы претерпевают ряд изменений, например активацию АТФ-зависимых K^+ -каналов, и теряют внутриклеточный таурин. Истощение таурина во время ишемии будет способствовать ранней активации АТФ-зависимых K^+ -каналов и падению внутриклеточного уровня АТФ [33]. Лечение таурином пациентов с СД2, наряду с благоприятным влиянием на углеводный обмен, приводило к улучшению показателей липидного обмена: достоверно снижался уровень общего ХС, триглицеридов (ТГ) и повышался показатель ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), наблюдалась тенденция к снижению ХС ЛПНП.

Так, в исследованиях Г.И. Нечаевой и соавт. (2011) [34], М.Е. Стаценко и соавт. (2014, 2015) [35, 36] показано, что добавление препарата Дибикор в комплексную терапию СД2 и хронической сердечной недостаточности (ХСН) способствует более эффективному **снижению общего ХС (ОХС)**, ТГ и более эффективному повышению ЛПВП.

Таурин представляет 50% всех свободных аминокислот в сердце. Показано (по данным экспериментального исследования), что недостаточное поступление его может сопровождаться уменьшением толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) и его сухого веса, площади поперечного сечения миоцитов, изменять толщину задней стенки ЛЖ и геометрию желудочков. Отмечено формирование диастолической и систолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, у таурин-дефицитных моделей активизировались процессы окислительного повреждения клеток [37]. В исследовании I. Takashi et al. (2014) [38] показано, что мышцы с дефицитом таурина (TauTKO) демонстрируют формирование структурных дефектов и непереносимость физических нагрузок, что связано с нарушениями энергетического обмена, опосредованными дефицитом таурина. Доказано, что диабетическая кардиомиопатия, гипертрофия миокарда и миокардиодистрофия развиваются под влиянием АТ II и реализуются через увеличение экспрессии АТ₂-рецепторов к АТ на кардиомиоцитах и ускорение апоптоза. Таурин в эксперименте, уменьшая количество АТ₂-рецепторов, предотвращает апоптоз кардиомиоцитов и развитие гипертрофии и миокардиодистрофии в сердце [39]. Предполагаемое на основании экспериментальных исследований позитивное влияние таурина на деятельность

сердца (модуляция активности транспортеров кальция и чувствительности кардиомиоцитов к кальцию; участие в клеточной осморегуляции, непрямая регуляция внутриклеточных окислительных процессов – механизм неизвестен; стабилизация клеточных мембран – прямое взаимодействие с фосфолипидами; модуляция активности протеинкиназ и фосфатаз кардиомиоцитов) [40] получило подтверждение при оценке его клинических эффектов у пациентов с ХСН и СД.

Применение таурина на фоне приема сахароснижающих, гиполипидемических, гипотензивных препаратов, соблюдение рекомендаций по правильному образу жизни (диета, физическая активность) у пациентов с СД2 способствовали **улучшению процесса реполяризации миокарда и диастолической функции ЛЖ**, уменьшению числа пациентов с диастолической дисфункцией, достоверному улучшению качества жизни больных при хорошей переносимости препарата [34]. Кроме того, по данным исследований, проведенных М.Е. Стаценко и соавт. (2014) [35], включение таурина в состав базисной терапии ХСН и СД2 достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и уменьшает функциональный класс ХСН, способствует снижению уровня Nt-proBNP и значимо увеличивает фракцию выброса ЛЖ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Кроме того, установлено **вегетонормализующее действие** таурина на синдром кардиальной симпатической дисрегуляции по данным оценки вариабельности ритма сердца. Отмеченные вегетонормализующие эффекты могут сопровождаться антиаритмическим эффектом и возможностью достоверного снижения фатальных аритмий, которые продемонстрированы у пациентов с ХСН II–III функционального класса (NYHA), обусловленной постинфарктным кардиосклерозом [41].

Эндотелиальная дисфункция является одним из важных механизмов формирования как микро-, так и макрососудистых осложнений при СД. По данным экспериментальных исследований, включение таурина в питание положительно влияет на выраженность эндотелийзависимой релаксации сосудов при стрептозоцин-индуцированном СД у крыс [42, 43]. В основе **протективного действия** таурина при дисфункции эндотелия при СД лежит целый ряд молекулярных механизмов. Так, таурин увеличивает биодоступность оксида азота, подавляет активность молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) и молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), индуцированных высоким содержанием глюкозы в культивируемых эндотелиальных клетках [43]. В условиях хронической гипергликемии в эксперименте таурин предотвращает индукцию экспрессии ICAM-1 и рецепторов LOX-1, отвечающих за включение окисленных ЛПНП в клетки аорты [42]. Клиническое изучение эндотелиотропных свойств таурина у пациентов с СД2 и ХСН, проведенное М.Е. Стаценко и соавт. (2016) [44], выявило, что на фоне приема таурина статистически значимо увеличивался уровень оксида азота в крови с одновременным снижением секреции эндотелина-1. Показано, что положительные эндотелиопротективные свойства таурина в составе комбинированной терапии достоверно влияли на уменьшение тяжести ХСН, по данным оценки уровня Nt-proBNP.

Впервые в исследовании, проведенном М.Е. Стаценко и соавт. (2013) [45], продемонстрированы **вазопротективные эффекты** таурина при его использовании в составе

комбинированной терапии пациентов с ХСН и СД2. Большинство больных ХСН и СД2, включенных в исследование, имели патологический гиперемический (43%) и спастический тип микроциркуляции (27%). Прием таурина в течение 16 нед. в дополнение к базисной терапии ХСН и СД2 статистически значимо сопровождался уменьшением числа больных со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции (ГТМ) на 17%, при этом возросло число пациентов с нормоциркуляторным ГТМ. При исследовании параметров жесткости магистральных артерий отмечено положительное влияние препарата на показатели скорости распространения пульсовой волны, снижение индекса артериальной жесткости и достоверное снижение

числа парадоксальных проб при проведении пробы с реактивной гиперемией. Вазопротективные свойства таурина также отмечены в работах иностранных авторов, установивших способность таурина снижать жесткость магистральных сосудов [46, 47] и улучшать эндотелиальную функцию [48].

СД2 как эквивалент сердечно-сосудистого заболевания часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ), которая вносит весомый вклад в кардиальный прогноз жизни пациента и прогрессирование диабетической нефропатии. Выше обсуждались возможные механизмы гипотензивного действия препарата (см. табл. 1). В клинических исследованиях показано, что таурин (Дибикор)

Таблица 2. Исследования, посвященные изучению влияния таурина (Дибикор) на метаболические показатели и его органопротективных свойств у больных СД (31, 32, 34-36, 45, 49, 56, 62-71)

Авторы исследования, годы	Характеристика клинического исследования	Влияние таурина на метаболические показатели и его органопротективные свойства
М.В. Шестакова и соавт., 2007 [62]	35 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, повышение ХС ЛПВП
А.С. Аметов, И.И. Кочергина, Е.П. Елизарова, 2007 [63]	119 пациентов с СД 1-го и 2-го типа, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 1-6 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, ОХС, ТГ, АД, повышение ХС ЛПВП
В.И. Кудинов и соавт., 2007 [64]	45 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, ТГ, АД
А.М. Мкртумян и соавт., 2008 [65]	45 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ИМТ, соотношения ОБ/ОТ, ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ
Л.В. Недосугова и соавт., 2008 [66]	36 пациентов с СД 1-го и 2-го типа, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ
А.С. Адамчик, И.В. Крючкова, 2009 [49]	65 пациентов с ХСН и МС, СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, индексов НОМА, Саго, АД
И.А. Бондарь и соавт., 2009 [67]	20 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 14 нед.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, уменьшение выраженности микроальбуминурии
И.И. Кочергина и соавт., 2010 [31]	39 пациентов с СД2, получающих ПССП (метформин) и инсулин гларгин Дибикор 1 г/сут 6 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, индекса НОМА
Н.В. Воробихина и соавт., 2010 [68]	40 пациентов с СД2 и МС, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ИМТ, соотношения ОБ/ОТ, ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП
Т.И. Северина и соавт., 2011 [69]	40 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, АД
Т.А. Перцева и соавт., 2011 [70]	Пациенты с СД типа 1 (n=30) и СД типа 2 (n=30), получающие инсулин и ПССП Дибикор 1 г/сут 3 мес.	Достоверное снижение ИМТ, ОТ, ГКН, НbA1c, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, уменьшение степени выраженности МАУ
А.В. Мановицкая, 2012 [71]	32 пациента с СД2 и МС, получающие ПССП Дибикор 1 г/сут 6 мес.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, НbA1c, уровня базального инсулина, ОХС, ТГ, повышение ХС ЛПВП
В.И. Петров, В.В. Наумов, 2014 [32]	105 пациентов с СД2, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 4 нед.	Достоверное снижение ГКН, ГКП, ОХС, б-ЛП, креатинина, МАУ
М.Е. Стаценко и соавт., 2013-2016 [35, 36, 45, 56]	60 пациентов с СД2 и ХСН, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 16 нед.	Достоверное снижение ГКН, ТГ, повышение ХС ЛПВП, снижение АСТ, аланинаминотрансферазы, γ -глутамил-транспептидазы, щелочной фосфатазы, снижение уровня креатинина и числа пациентов с гиперкреатинемией, снижение альбуминурии и числа больных с МАУ >100 мг/сут, СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , увеличение фракции выброса, снижение выраженности диастолической дисфункции, процента больных с SDNN <50 мс, гиперсимпатикотонией; уменьшилось число больных со спастическим ГТМ на 17%, при этом возросло число пациентов с нормоциркуляторным ГТМ
Г.И. Нечаева и соавт., 2015 [34]	80 пациентов с СД2 и ХСН, получающих ПССП Дибикор 1 г/сут 16 нед.	Достоверное снижение ИМТ, соотношения ОБ/ОТ, ГКН, ГКП, НbA1c, ОХС, ТГ, выраженность диастолической дисфункции

Примечание. ГКН – глюкоза крови натощак, ИМТ – индекс массы тела, ОБ – объем бедер, ОТ – объем талии, ГКП – глюкоза крови постпрандиальная, МАУ – микроальбуминурия, б-ЛП – б-липопротеиды.

повышает эффективность гипотензивной терапии у больных СД2. В исследовании, проведенном А.С. Адамчик и И.В. Крючковой (2009) [49], показано, что использование препарата Дибикор способствует более эффективному снижению как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) у пациентов, получающих регулярную гипотензивную терапию эналаприлом и индапамидом. Авторы исследования отмечают достоверно положительно изменившиеся показатели суточного мониторирования АД, что может быть связано с тем, что таурин нормализует повышенный тонус симпатической нервной системы, являющийся одним из ведущих патогенетических звеньев стабилизации АД на фоне инсулинорезистентности. Кроме того, можно предположить, что, уменьшая количество рецепторов к АТ II на мембранах эндотелиоцитов, таурин оказывает гипотензивный эффект, сходный с таковым у антагонистов рецепторов АТ II [39]. Продемонстрированы и вазорелаксирующие возможности таурина без участия АТ II [46].

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о **нефропротективном потенциале** таурина: он уменьшал выраженность альбуминурии и тубулоинтерстициального фиброза, что ассоциируется с подавлением экспансии мезангиального матрикса, TGF- β -индуцированного окислительного стресса клубочков и проксимальных почечных канальцев [50]. В экспериментальном исследовании S. Lin et al. (2010) [51] показано, что назначение высоких доз таурина в течение 10 нед. при экспериментальной диабетической нефропатии сопровождалось снижением уровня экспрессии ламинина (LNB₁) mRNA и улучшением метаболизма клубочковой базальной мембраны. Кроме того, таурин снижает нарушенный клеточный рост и гипертрофию клеток почечных канальцев, индуцируемых высоким уровнем глюкозы, что связано с подавлением активации таких сигнальных путей, как митогенактивируемый протеинкиназный каскад и STAT3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции-3) [52]; уменьшает клеточную гипертрофию и фиброз, индуцируемые конечными продуктами гликозилирования в клетках канальцевого эпителия почек [53]; подавляет индукцию генов, ассоциированных с фиброзом, в клетках канальцевого эпителия почек [54].

Несмотря на то что до настоящего времени не подтверждено, что таурин взаимодействует с АТ II в почках, в сравнительном исследовании ренопротективного действия таурина с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента Cruz et al. (2000) продемонстрировали, что как ингибиторы РААС, так и таурин уменьшает зависимое от возраста увеличение белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген I, IV и трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β) у крыс Fischer 344. Более того, они установили, что таурин ингибирует TGF- β 1-стимулированный синтез белков ЕСМ в культивируемых клетках мезангиума человека, указывая на то, что данная аминокислота может служить альтернативой ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента в профилактике фиброза почек у пожилых людей.

В другом исследовании M. Mozaffari et al. (2003 г.) [55] сравнили длительное лечение таурином, эналаприлом и комбинацией таурина и эналаприла при почечной дисфункции в модели АГ. Все три режима терапии уменьшали экскрецию белка с мочой и улучшали почечную экскреторную функцию. Примечательно, что комбинация таури-

на и эналаприла оказывала наибольшее положительное влияние на скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Убедительно продемонстрирована возможность дополнительной нефропротекции таурином у пациентов с диабетической нефропатией при использовании в составе комбинированной терапии в клинических исследованиях. Так, в исследовании М.Е. Стаценко и соавт. [56] при анализе показателей, характеризующих функциональное состояние почек у пациентов с СД2 и ХСН в ходе 16-недельного приема таурина в дозе 1 г/сут в составе комбинированной базисной терапии этих больных, обращало на себя внимание достоверное уменьшение средних значений креатинина крови, а также значимое снижение числа больных с повышенным содержанием креатинина в крови. Терапия таурином в течение 16 нед. ассоциировалась с улучшением клубочковой функции почек: процент больных с исходно сниженной СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) в данной группе уменьшился на 11,2%, тогда как в группе контроля этот показатель увеличился на 4,9%. Назначение таурина сопровождалось выраженным антипротеинурическим эффектом: снижение альбуминурии составило 6,9% против 36,1% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$). Различия между группами статистически значимо. Выявленные нефропротективные свойства таурина, вероятно, объясняются его способностью улучшать функцию эндотелия, вазоконстрикторными и вазодилаторными, антигипертензивными эффектами и возможностью их автономного контроля [47, 57]. В механизме снижения эндогенного креатинина вероятно прямое ренопротективное действие таурина [58].

Интерес представляют экспериментальные данные, свидетельствующие о **гепатопротективных свойствах** таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Результаты экспериментального исследования С. Gentile et al. (2011) [59] свидетельствуют о способности таурина снижать выраженность стресса эндоплазматического ретикулума, окислительного стресса, подавлять активность каспазы-3 и апоптоз гепатоцитов, а также хроническое системное воспаление в гепатоцитах. Кроме того, таурин подавлял аккумуляцию ТГ в гепатоцитах, что позволяет рассматривать его как перспективный препарат для профилактики и лечения НАЖБП. На модели неалкогольного стеатогепатита у крыс было показано, что при диете, обогащенной жирами, таурин существенно уменьшает массу печени, активность трансаминаз в сыворотке, уровень ТГ и глюкозы, окислительный стресс, количество экспрессируемой mRNA, фактора некроза опухоли α , TGF- β и проколлагена-1; значительно увеличивает экспрессию адипонектина по сравнению с таковой в опытной группе.

Проведен ряд клинических исследований, демонстрирующих клиническую эффективность Дибикора при лечении НАЖБП у пациентов с СД2. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании пациентов с СД2 и НАЖБП О.Н. Овсянникова и Л.А. Звенигородская (2012 г.) [60] показали, что в группе комбинированной терапии с включением таурина (препарат назначался в дозе 0,5 г 2 р./сут за 20 мин до еды в течение 3 мес.) отмечался достоверно более выраженный гиполипидемический эффект (снижение уровня ОХС), чем у больных, получавших плацебо. Терапия способствовала снижению уровня ферментов цитолиза, маркеров воспаления и атерогенных фракций липидов у больных с НАЖБП.

По данным М.Е. Стаценко и соавт. (2014 г.), 4-месячная терапия препаратом Дибикор в составе комбинированной

терапии у пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца позволила не только дополнительно снизить уровень атерогенных липидов, но и способствовала **снижению уровней ферментов цитолиза** на фоне приема статинов. Через 16 нед. приема таурина в составе комбинированной терапии СД2 и ХСН отмечено не только достоверное снижение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы, но и исчезновение у пациентов гиперферментемии, тогда как в группе контроля в 10% случаев сохранился повышенный уровень активности АСТ, статистически значимо уменьшился процент больных с гиперферментемией γ -глутамил-транспептидазы. В исследовании Н.В. Лосевой и Е.Е. Моисеенко [61] таурин также продемонстрировал гепатопротективное и дополнительное липидоснижающее действие у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с ожирением и СД, в виде положительного влияния на динамику маркеров повреждения у пациентов, принимающих статины.

Заключение

Таким образом, физиологическая роль таурина, а также результаты доказательных исследований свидетельствуют о том, что эта аминокислота показана для коррекции метаболических нарушений и органопротекции в комплексной терапии больных СД2. Суммарные данные об органопротективных свойствах таурина при его использовании у пациентов с СД представлены в таблице 2 [31, 32, 34–36, 45, 49, 56, 62–71].

Статья впервые опубликована в Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 4. С. 36–42.

Литература

1. Wang J., Guo T. Metabolic remodeling in chronic heart failure // *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013. Vol. 14(8). P. 688–695.
2. Connor T., Martin S.D., Howlet K.F., McGee S.L. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015. Vol. 42(1). P. 109–115.
3. Hollinshead Kate E.R., Tennant D.A. Mitochondrial metabolic remodeling in response to genetic and environmental perturbations // *WIREs Syst Biol Med*. 2016. Vol. 8. P. 272–285.
4. Lambert I.H., Kristensen D.M., Holm J.B., Mortensen O.H. Physiological role of taurine – from organism to organelle // *Acta Physiol*. 2015. Vol. 213. P. 191–212.
5. Xu Y.-J., Arneja A.S., Tappia P.S., Dhalla N.S. The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease // *Exp Clin Cardiol*. 2008. Vol. 13(2). P. 57–65.
6. Maturio J., Kulakowski E.C. Taurine binding to the purified insulin receptor // *Biochem Pharmacol*. 1988. Vol. 37(19). P. 3755–3760.
7. Carneiro E.M., Latorraca M.Q., Araujo E. et al. Taurine supplementation modulates glucose homeostasis and islet function // *J Nutr Biochem*. 2009. Vol. 20(7). P. 503–511.
8. Xiao C., Giacca A., Lewis G.F. Oral taurine but not N-acetylcysteine ameliorates NEFA-induced impairment in insulin sensitivity and beta cell function in obese and overweight, nondiabetic men // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51(1). P. 139–146.
9. Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K. et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // *J Nutr*. 1999. Vol. 129. P. 1705–1712.
10. Murakami S., Yamagishi I., Asami Y. et al. Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Pharmacology*. 1996. Vol. 52. P. 303–313.
11. Wen Chen Junxia Guo, Yanzen Zhangang, Jing Zhang. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome // *Food Funct*. 2016. Vol. 7. P. 1849–1863.
12. De la Puerta C., Arrieta F.J., Balsa J.A. et al. Taurine and glucose metabolism: a review // *Nutr Hosp*. 2010. Vol. 25(6). P. 910–919.
13. Imae M., Asano T., Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome // *Amino Acids*. 2014. Vol. 46(1). P. 81–88.
14. Wu N., Lu Y., He B. et al. Taurine prevents free fatty acid-induced hepatic insulin resistance in association with inhibiting JNK1 activation and improving insulin signaling in vivo // *Diabetes Res Clin Pract*. 2010. Vol. 90. P. 288–296.
15. Park E.J., Bae J.H., Kim S.Y. et al. Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by taurine through a benzamido-binding site on sulfonylurea receptor 1 // *Biochem Pharmacol*. 2004. Vol. 67. P. 1089–1096.
16. Jong C.J., Azuma J., Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production // *Amino Acids*. 2012. Vol. 42. P. 2223–2232.

17. Liu Y., Quinn M.R. Chemokine production by rat alveolar macrophages is inhibited by taurine chloramine // *Immunol Lett*. 2002. Vol. 80. P. 27–32.
18. Tsuboyama-Kasaoka N., Shozawa C., Sano K. et al. Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147. P. 3276–3284.
19. Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K. et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // *J Nutr*. 1999. Vol. 129. P. 1705–1712.
20. Murakami S., Kondo Y., Toda Y. et al. Effect of taurine on cholesterol metabolism in hamsters: up-regulation of low density lipoprotein (LDL) receptor by taurine // *Life Sci*. 2002. Vol. 70. P. 2355–2366.
21. Yamamoto K., Yoshitama A., Sakono M. et al. Dietary taurine decreases hepatic secretion of cholesterol ester in rats fed a high-cholesterol diet // *Pharmacology*. 2000. Vol. 60. P. 27–33.
22. Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells // *Lipids Health Dis*. 2008. Vol. 7. P. 38.
23. Nishimura N., Yamamoto T., Ota T. Taurine feeding inhibits bile acid absorption from the ileum in rats fed a high cholesterol and high fat diet // *Adv Exp Med Biol*. 2009. Vol. 643. P. 285–291.
24. Takahashi K., Azuma M., Taira K. et al. Effect of taurine on angiotensin II-induced hypertrophy of neonatal rat cardiac cells // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997. Vol. 30. P. 725–730.
25. Azuma M., Takahashi K., Fukuda T. et al. Taurine attenuates hypertrophy induced by angiotensin II in cultured neonatal rat cardiac myocytes // *Eur J Pharmacol*. 2000. Vol. 403. P. 181–188.
26. Ideishi M., Miura S., Sakai T. et al. Taurine amplifies renal kallikrein and prevents salt-induced hypertension in Dahl rats // *J Hypertens*. 1994. Vol. 12. P. 653–661.
27. Mizushima S., Nara Y., Sawamura M., Yamori Y. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone // *Adv Exp Med Biol*. 1996. Vol. 403. P. 615–622.
28. Mozaffari M.S., Abdelsayed R., Patel C., Schaffer S.W. Effects of dietary salt and fat on taurine excretion in healthy and diseased rats // *Adv Exp Med Biol*. 2006. Vol. 583. P. 173–180.
29. Niu L.G., Zhang M.S., Liu Y. et al. Vasorelaxant effect of taurine is diminished by tetraethylammonium in rat isolated arteries // *Eur J Pharmacol*. 2008. Vol. 580. P. 169–174.
30. Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение Дибикора при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*. 2007. №2. С. 40–49 [Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение Дибикора при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии // *Эффективна фармакотерапия в эндокринологии*. 2007. №2. С. 40–49 (in Russian)].
31. Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С. Лантус. Дибикор в лечении сахарного диабета 2-го типа. Ремедиум. Приволжье. 2010. С. 30–31 [Kochergina I.I., Doskina E.V., Ametov A.S. Lantus. Dibikor v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa. Remedium. Privolzh'e. 2010. S. 30–31 (in Russian)].
32. Петров В.И., Наумов В.В. Опыт применения таурина при лечении больных сахарным диабетом типа 2 // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014. №1. С. 44–53 [Petrov V.I., Naumov V.V. Opyt primeneniia taurina pri lechenii bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 // *Endokrinologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2014. №1. S. 44–53 (in Russian)].
33. Tricarico D., Barbieri M., Camerino D.C. Taurine blocks ATP sensitive potassium channels of rat skeletal muscle fibres interfering with the sulphonylurea receptor // *Br J Pharmacol*. 2000. Vol. 130. P. 827–884.
34. Нецаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с СД 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка // *Лечащий врач*. 2011. №11. С. 1–5 [Nechaeva G.I., Druk I.V., Riapolova E.A. Effektivnost' i perenosimost' taurina u patsientov s SD 2-go tipa i diastolicheskoi disfunktsiei levogo zheludochka // *Lechashchii vrach*. 2011. №11. S. 1–5. (in Russian)].
35. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М. Возможности Дибикора в коррекции метаболических и сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека*. 2014. №4. С. 33–40 [Statsenko M.E., Vinnikova A.A., Shilina N.N., Ronskaia A.M. Vozmozhnosti Dibikora v korrektsii metabolicheskikh i sosudistykh narushenii u bol'nykh khronicheskoi serdchnoi nedostatochnost'iu i sakharnym diabetom 2 tipa // *Farmateka*. 2014. №4. S. 33–40 (in Russian)].
36. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Дополнительные возможности таурина в комплексной терапии больных сахарным диабетом типа 2, страдающих хронической сердечной недостаточностью // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2015. №1. С. 52–56 [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Dopolnitel'nye vozmozhnosti taurina v kompleksnoi terapii bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2, stradaushchikh khronicheskoi serdchnoi nedostatochnost'iu // *Endokrinologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2015. №1. S. 52–56 (in Russian)].
37. Pansani M.C., Azevedo P.S., Rafacho B.P.M. et al. Atrophic Cardiac Remodeling Induced by Taurine Deficiency in Wistar Rats // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7(7). P. e41439. doi:10.1371/journal.pone.0041439.
38. Ito T., Yoshikawa N., Schaffer S.W., Azuma J. Tissue Taurine Depletion Alters Metabolic Response to Exercise and Reduces Running Capacity in Mice // *J Amino Acids*. 2014. Vol. 2014. Article ID 964680, 10 p.
39. Li C., Cao L., Zeng Q. et al. Taurine may prevent diabetic rats from developing cardiomyopathy also by downregulating angiotensin II type2 receptor expression // *Cardiovasc Drug Ther*. 2005. Vol. 19(2). P. 105–112.

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

82% ОРВИ*, ВКЛЮЧАЯ
ОСТРЫЙ БРОНХИТ

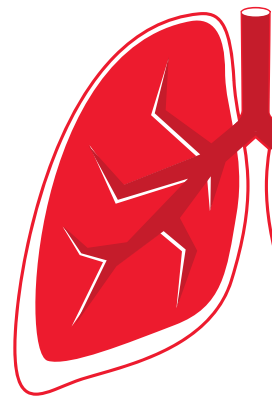
10% БРОНХИАЛЬНАЯ
АСТМА

4% ХРОНИЧЕСКИЙ
БРОНХИТ И ХОБЛ*

ЧАСТОТА
ОСНОВНЫХ
ПРИЧИН КАШЛЯ
В АМБУЛАТОРНОЙ
ПРАКТИКЕ

2% СРЕДОВЫЕ
ФАКТОРЫ

2% РЕДКИЕ ТЯЖЕЛЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ



Часто при простудных заболеваниях встречаются разные виды кашля, что требует назначения нескольких препаратов. **Препарат Ренгалин** можно считать универсальным средством для лечения разных видов кашля.

РЕНГАЛИН

Лечение кашля

РАСТВОР

ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1–2 чайных ложки (5–10 мл) – вне приема пищи. Желательно держать раствор во рту перед проглатыванием для максимального эффекта препарата.

Применять по 1–2 чайных ложки 3 раза в сутки.



ТАБЛЕТКИ

ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1 таблетку (держать во рту до полного растворения).

Применять по 1–2 таблетки 3 раза в сутки вне приема пищи.

В зависимости от тяжести состояния в первые 3 дня частота приема может быть увеличена до 4–6 раз в сутки.



ПРЕИМУЩЕСТВА РЕНГАЛИНА

ПРИ ВЫБОРЕ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

1 КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ²⁻⁴

Облегчает проявления острого фарингита, ларингита и бронхита

Основные фармакологические эффекты:

- ПРОТИВОКАШЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- ПРОТИВООТЕЧНОЕ
- АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ
- СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ
- АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЕ

2 БЫСТРОЕ КУПИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ КАШЛЯ¹

Результаты лечения наблюдаются уже к третьему дню терапии

3 БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Обладает минимальным риском побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия, хорошо переносится и сочетается с лекарственными средствами различных классов³

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕКЛАМА

*Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции.
1. Акопов А.Л. Антибиотики и химиотерапия. 2013 г. Том 60; №1-2, С. 19-26
2. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2013
3. Гелпе Н.А. Антибиотики и химиотерапия 2014 г. Том 59; №7-8, С. 16-24
4. Инструкция по медицинскому применению препаратов





РЕНГАЛИН

Лечение кашля



Инновационный препарат для лечения кашля

(с 3 лет)

Лечение сухого, влажного и остаточного
кашля на всех стадиях инфекционно –
воспалительного процесса

Комплексное противокашлевое,
противовоспалительное и
бронхолитическое действие

Регуляция рефлекторных и
воспалительных механизмов
развития кашля



¹Геппе Н.А. и соавт.. Антибиотики и Химиотерапия, 2014, Т59, №7-8, с. 16-24

РЕКЛАМА: Информация для специалистов здравоохранения. ЛСР - 006927/10. ЛП - 002790
ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» Россия, 127473, Москва,
3-й Самотечный пер., д.9. Тел./факс: +7 (495) 684-43-33
www.materiamedica.ru

materia medica

Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

О.О. Грищенко¹, к.м.н. Т.О. Бродовская², профессор И.Ф. Гришина², профессор Т.Ф. Перетолчина²

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва
²ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Одним из недостаточно изученных факторов, которые могут оказывать влияние на структурно-функциональные изменения сердца и аритмогенез, может быть синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Распространенность СОАС в общей популяции выше среди мужчин, также существует и возрастная зависимость. В статье рассматривается степень тяжести СОАС, которая зависит от индекса апноэ/гипопноэ. Рассматриваются доказательства, подтверждающие выраженную связь между СОАС и атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью и внезапной сердечной смертью. Обсуждается влияние интермиттирующей ночной гипоксии на реполяризацию миокарда, метаболизм кардиомиоцитов, активацию хемо- и барорефлексов, симпатической нервной системы, выброс катехоламинов, что приводит к повышению артериального давления (АД), постнагрузки на сердце, к централизации кровотока, спазму артерий легких, почек, печени. С изменением внутригрудного давления ассоциированы такие процессы, как стимуляция кардиальных механорецепторов и повышение кардиального трансмурального давления, что приводит к изменениям геометрии камер сердца и может predispose к аритмиям посредством механизмов электрической обратной связи, например, преждевременная импульсация может привести к развитию жизнеугрожающих тахикардий, парасимпатикотония может приводить к атриовентрикулярной блокаде, асистолии.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, синдром обструктивного апноэ сна, гипоксия, удлинение интервала QT, электрическая нестабильность миокарда.

Для цитирования: Грищенко О.О., Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // PMЖ. 2017. № 14. С. 1052–1056.

ABSTRACT

Potential arrhythmogenic mechanisms of a sudden death in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Grischenko O.O.¹, Brodovskaya T.O.², Grishina I.F.², Peretolchina T.F.²

¹Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk, Moscow

²Ural State Medical University, Ekaterinburg

One of the insufficiently studied factors that can affect structural and functional changes in the heart and arrhythmogenesis, is the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The prevalence of OSAS in the general population is higher among men, and it is also age-dependent. The study deals with the severity of OSA, which depends on the Apnea Hypopnea Index. The article considers the evidences of the connection between OSAS and atherosclerosis, coronary heart disease (CHD), hypertension (hypertension), heart failure and sudden cardiac death. The authors discuss the effect of intermittent night hypoxia on myocardial repolarization, cardiomyocytes metabolism, activation of chemo- and baroreflex, the sympathetic nervous system, the release of catecholamines, which leads to increased blood pressure (BP), afterload on the heart, to the centralization of blood flow, arterial spasm of the lungs, kidneys and liver. Such processes as stimulation of cardiac mechanoreceptors and an increase in cardiac transmural pressure are associated with the change in intrathoracic pressure, which leads to changes in the geometry of the heart chambers and can predispose to arrhythmias by means of electrical feedback mechanisms, for example, premature impulses can lead to the development of life-threatening tachycardias, parasympathicotonia may cause the atrioventricular blockade and asystole.

Key words: sudden cardiac death, obstructive sleep apnea syndrome, hypoxia, QT interval elongation, electrical instability of the myocardium.

For citation: Grischenko O.O., Brodovskaya T.O., Grishina I.F., Peretolchina T.F. Potential arrhythmogenic mechanisms of a sudden death in patients with obstructive sleep apnea syndrome // RMJ. 2017. № 14. P. 1052–1056.

Согласно современным дефинициям, внезапная смерть – это неожиданное фатальное событие нетравматического генеза, произошедшее в течение 1 ч после дебюта симптомов у ранее здорового человека. Европейская кардиологическая ассоциация совместно с Европейской ассоциацией педиатрической и наследственной кардиологии в рекомендациях по профилактике внезапной сердечной смерти обозначили условия постановки диагноза «внезапная сер-

дечная смерть» (ВСС): 1) известно о врожденном или приобретенном потенциально смертельном заболевании, или 2) установлены сердечные или сосудистые состояния, которые потенциально явились причиной смерти, по данным аутопсии, или 3) не установлено никаких экстракардиальных причин смерти, наиболее вероятным механизмом явились нарушения ритма сердца [1].

Несмотря на определенные успехи в лечении, сердечно-сосудистая патология ежегодно уносит около 17 млн

жизней в мире, 25% из которых подходят под определение ВСС [1–4]. Оценка риска ВСС многогранна и сложна, в особенности среди лиц без установленного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [5]. Проведенные популяционные исследования позволяют предположить, что помимо традиционных факторов риска ВСС существуют и недостаточно изученные состояния, которые могут оказывать влияние на структурно-функциональные изменения сердца и аритмогенез [5, 6].

Одним из таких факторов может быть СОАС [1, 7, 8]. Так, Европейское общество кардиологов в рекомендациях по профилактике ВСС 2015 г. посвятило влиянию СОАС раздел. Между тем Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции к настоящему времени не включает СОАС в перечень факторов риска ВСС [9]. Невозможно переоценить значение 18 лет наблюдений за когортой пациентов с СОАС в Висконсине (США), которые позволили установить повышение общей смертности в 3,8 раза, а сердечно-сосудистой смертности – в 5,2 раза по сравнению с наблюдаемыми без нарушений дыхания во сне [10]. Такая закономерность подтверждается результатами observationalного исследования резидентов западноавстралийского поселения Басселтон, в котором оценивали риск повышения общей смертности среди пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ сна в 4,2 раза, а с легким СОАС – на 50% [11]. В проспективном исследовании A.S. Gami et al., включавшем наблюдения за 10 701 взрослым, средний срок наблюдения составил 15 лет, было установлено, что степень тяжести ночной гипоксии является значимым фактором риска ВСС [12]. Исключение из анализа изученных факторов риска, таких как ИБС, АГ, ХСН, кардиомиопатия, позволило определить, что степень сатурации является независимым индикатором ВСС. Определен порог насыщения крови кислородом – < 93%, при котором риск ВСС увеличивается в 2,9 раза. Важно отметить, что помимо апноэ/гипопноэ (ИАГ) – традиционного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений СОАС существенную роль в риске ВСС сыграли средняя сатурация и надир сатурации кислорода во время сна. Влияние последнего было несколько ниже среднего насыщения крови кислородом, но выше ИАГ, отношение шансов которого составило 1,6, в то время как влияние минимальной сатурации (<78%) было 2,6.

Степень тяжести СОАС, согласно практическим клиническим рекомендациям Американской академии медицины сна, зависит от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), т. е. количества эпизодов остановок дыхания в час. Легкой принято считать степень СОАС при ИАГ 5–15 в час, средней степенью тяжести – 15–30 в час, СОАС тяжелой степени – > 30 в час [13].

Распространенность СОАС в общей популяции составляет 3–7% среди мужчин и 2–5% среди женщин [14, 15]. Наряду с гендерной существует и возрастная зависимость [16].

Растущее число доказательств подтверждает выраженную связь между СОАС и ССЗ, включая атеросклероз, ИБС, АГ, сердечную недостаточность [17, 18] и ВСС [19]. В качестве патофизиологических механизмов ВСС обсуждается влияние таких состояний, как интермиттирующая ночная гипоксия, изменение вегетативной регуляции, ремоделирование ионных каналов, электролитные сдвиги и др.

Влияние интермиттирующей ночной гипоксии

Дыхательные события, а именно прекращение легочной вентиляции из-за коллапса верхних дыхательных путей, сопровождаются эпизодами гипоксии, т. е. существуют условия для дыхательной, легочной гипоксии. Во время эпизодов апноэ возникают предпосылки для накопления избытков угольной кислоты и формирования гиперкапнической гипоксии. Результатом является напряжение биохимических и физиологических механизмов: напряжение буферных систем, перераспределение электролитов во внутриклеточной и внеклеточной жидкостях, изменения гемодинамики, легочной вентиляции [20]. Избыток диоксида карбона в виде угольной кислоты диссоциирует на анион и протон водорода. Сдвиг напряжения последнего активизирует буферные системы организма, в т. ч. гидрокарбонатного буфера, запас которого в основном представлен калиевой и натриевой солями угольной кислоты. Трансмембранный ток протонов водорода происходит в обмен на ионы калия, которые являются важнейшим компонентом потенциала действия кардиомиоцита. Поскольку 3-я фаза потенциала действия клеток миокарда обеспечивается главным образом током ионов калия, то сокращение его содержания внутри кардиомиоцитов приводит к удлинению реполяризации и созданию условий для возникновения ранних постдеполяризаций, триггерной активности.

Одновременно в результате снижения заряда внутренней мембраны кардиомиоцита меняется величина порога возбуждения, создаются условия для преждевременных потенциалов действия, т. е. поздних постдеполяризаций. Описанные механизмы могут вносить определенный вклад в развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС. Одним из доказательств изменения внутриклеточного баланса ионов калия является исследование Dudley et al., предположившего механистические связи между СОАС и удлинением реполяризации. Исследовав матричную РНК пациентов, страдающих СОАС, авторы установили снижение экспрессии генов калиевых каналов KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNJ2 и KCNA5, которое находилось в обратной зависимости от ИАГ. При этом экспрессия KCNQ1, KCNH2 и KCNE1 определялась степенью тяжести гипоксии. После 4 нед. лечения СОАС методом СИПАП-терапии была установлена положительная динамика экспрессии KCNQ1 и KCNJ2. К сожалению, в обсуждаемом исследовании не оценивались характеристики интервала QT, отражающего процессы реполяризации миокарда. Между тем оценка признаков электрической нестабильности миокарда может предоставить доказательства существования такой взаимосвязи.

Электрическая нестабильность миокарда

Национальными рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике определены электрокардиографические критерии электрической нестабильности миокарда, к которым относятся удлинение интервала QT, микроальтернация зубца Т, поздние желудочковые потенциалы [21, 22]. Эти критерии относятся к факторам риска ВСС и рекомендованы к определению Европейским обществом кардиологов [1] и Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции [9]. В целом влияние гипоксии на реполяризацию миокарда остается недостаточно изученным.

Однако имеющиеся в литературе данные дают основания предполагать наличие таких взаимосвязей. Нарушения реполяризации, манифестирующие удлинением интервала QT, были представлены T.D. Latshang et al., которые установили достоверные взаимосвязи между гипоксией и величиной скорректированного интервала QT [23]. Интересно, что в дневное время, в отсутствие эпизодов гипоксии, пациенты с СОАС имели повышенный риск ВСС на фоне пролонгированного QT-интервала, что может отражать, по мнению A. Shamsuzzaman et al., напряжение компенсаторных возможностей буферных, электролитных систем [24]. F. Kilicaslan et al., напротив, не обнаружили существенного удлинения QT, однако выявили увеличение интервала Tr-eI, отношений Tr-e/QT и Tr-e/QTc среди лиц с СОАС [25]. Представляют интерес результаты исследования Н.В. Бородина и соавт., в котором предпринята попытка оценки суточной динамики интервала QT [26]. Авторы обнаружили достоверную разницу между показателями реполяризации здоровых лиц и пациентов с СОАС как во время сна, так и в период бодрствования. Важно, что даже в дневное время сохранялась корреляция между продолжительностью интервала QT и ИАГ, хотя и наблюдалась тенденция к ослаблению связей в период бодрствования.

Анализ динамики интервала QT до и после лечения СОАС методом СИПАП-терапии приводится в исследовании V.A. Rossi et al. [27], которое характеризует тенденцию к значимому удлинению QT-интервала среди пациентов, прекративших СИПАП-терапию. Пациенты, комплаентные к такому виду лечения, имели более низкие показатели продолжительности и дисперсии интервала QT. Представляют интерес результаты экспериментальных исследований. Так, у 11 здоровых добровольцев была вызвана острая гипоксия методом нормобарической гипоксии с применением ингаляции воздушной смеси с пониженным содержанием кислорода (концентрация O_2 составляла 11%) в течение 15 мин [28]. Авторы зарегистрировали удлинение абсолютных значений QT, увеличение скорректированного интервала QT во время гипоксии и отметили нормализацию показателей реполяризации после прекращения подачи обедненной кислородом воздушной смеси. Влияние степени гипоксии на изменения реполяризации установил M. Baumert [29], доказав как прямую зависимость между ИАГ и продолжительностью QT, так и обратную корреляцию между продолжительностью реполяризации и минимальной сатурацией. Такие влияния позволяют рассматривать изменения реполяризации в контексте патогенетической связи с гипоксией и предположить повышенный риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Еще одним фактом, подтверждающим предрасположенность пациентов с СОАС к развитию аритмий, являются результаты исследования A. Chan, в котором было установлено увеличение альтернации зубца Т на фоне СОАС [19]. Тенденцию к повышению альтернации зубца Т при повышении частоты сердечных сокращений (ЧСС) установил метаанализ S. Nematia [30], авторами было высказано предположение о существенном вкладе автономной регуляции в электрическое ремоделирование миокарда. Структурные изменения миокарда могут явиться причиной для возникновения повторного входа волны возбуждения. Однако достоверных различий при оценке усредненной ЭКГ у пациентов с СОАС установлено не было. B. Sanner выявил поздние желудочковые потенциалы в 7,8% случаев, однако различия не были достоверными в

сравнении с обследованными без нарушений дыхания во сне [31]. Четыре года спустя этот же коллектив авторов при накоплении наблюдений за пациентами с СОАС обнаружил пропорциональный рост поздних желудочковых потенциалов с повышением ИАГ. Средний срок наблюдения составил 26,7 мес. За это время у 2 пациентов были диагностированы синкопе, зарегистрирован 1 случай ВСС [32].

Метаболизм кардиомиоцитов

Представленные доказательства электрической нестабильности миокарда у пациентов с СОАС позволяют предположить существование патофизиологических механизмов, лежащих в основе аритмогенеза у пациентов с гипоксией. Рассмотренные гомеостатические сдвиги (изменение экспрессии генов, напряжение буферных систем, электролитные изменения) могут находиться в основе снижения резерва реполяризации и являться одним из ключей к пониманию механизмов аритмогенного ремоделирования сердца на фоне интермиттирующей гипоксии [2]. В основе высокой чувствительности миокарда к дефициту кислорода находятся особенности метаболизма кардиомиоцита. Как известно, большая часть энергетической потребности обеспечивается метаболизмом жирных кислот, меньшая – утилизацией глюкозы [21]. Гипоксия является для метаболизма кардиомиоцита гипоэнергетическим состоянием, т. е. сопровождается сокращением синтеза АТФ, а следовательно, оказывает отрицательный инотропный, батмотропный, дромоторопный, хронотропный эффекты. В условиях гипоксии кардиомиоцита происходят внутриклеточное накопление пировиноградной кислоты, восстановление пирувата до лактата, следовательно, наблюдается сдвиг кислотно-основного баланса цитозоля в кислую сторону, снижение ферментной активности.

Активные формы кислорода

Существенный вклад вносят прооксиданты [33], т. е. активные формы кислорода (АФК), представленные кислородными радикалами и нерадикальными производными кислорода. Не вдаваясь в перечисление АФК, отметим их повреждающее действие на мембраны клеток, инактивацию ферментов, окисление липидов, ДНК. Длительный период полужизни некоторых АФК, например супероксидных радикалов, позволяет им проникать в цитоплазматический ретикулум и повреждать основные энергетические станции клеток – митохондрии. Результирующим эффектом являются повреждение ультраструктуры кардиомиоцита, воспаление, некробиоз и дегенерация миокарда [20], которые, в совокупности с электролитными сдвигами, напряжением трансмембранного транспорта, по всей видимости, лежат в основе аритмогенного ремоделирования миокарда. Таким образом, потенцируются условия для снижения резерва реполяризации, электрической неоднородности миокарда, повторного входа волны возбуждения.

Автономная регуляция сердечного ритма

С другой стороны, снижение парциального давления кислорода в крови на фоне снижения легочной вентиляции из-за коллапса верхних дыхательных путей активирует хемо- и барорефлексы, симпатическую нервную систему, выброс катехоламинов. Результатом являются повышение АД, постнагрузки на сердце, спазм артерий легких, почек, печени, централизация кровотока. Неоднократно

предпринимались попытки оценки состояния вегетативной нервной системы у пациентов с СОАС. В 1984 г. Guillemineault et al. описали взаимосвязь между наиболее продолжительными эпизодами апноэ и неоднородностью интервалов RR, назвав собственные наблюдения «циклической вариабельностью сердечного ритма» [34]. Авторы предложили использовать факт альтернации интервалов RR в качестве основания для скрининга СОАС, однако их наблюдения не нашли широкого применения в практике. Точно так же Le Heuzey et al. описаны визуальное расширение интервала RR и значительно более высокая разница между минимальной и максимальной ЧСС в течение ночи у больных СОАС по сравнению с контрольной группой [35]. Однако эти наблюдения не получили количественного описания в соответствии с критериями классического временного анализа. В то же время оба исследования предложили использовать продолжительность интервала RR в качестве инструмента для предварительной идентификации СОАС. В настоящее время оценка вариабельности сердечного ритма (BCP) стала рутинным этапом систем продолжительного мониторинга ЭКГ. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма был описан Shiomí et al., которые использовали последний с целью оценить преимущества протезирования нижней челюсти в лечении больных СОАС [36]. Лечение снижало мощность очень низких частот без других спектральных изменений. Такие наблюдения позволили предположить, что гипоксия инициирует кратковременную активацию симпатической нервной системы, в отличие от здоровых лиц, у которых изменение спектра сердечного ритма ночью опосредуется в основном парасимпатическими модуляциями. В качестве доказательств таких доводов можно привести данные нескольких исследований [37, 38], которые установили тенденцию к повышению симпатических модуляций и снижению парасимпатического влияния на сердечный ритм во время сна у пациентов с СОАС. Montemurro et al. было замечено, что пациенты с СОАС, которые не жаловались на дневную сонливость, имели более высокие значения ультранизкочастотных модуляций, чем пациенты, которые страдали от избыточной дневной сонливости [39]. Этот факт сделал возможным предположение о повышенном тоне симпатической нервной системы у этой категории пациентов. Подобные примеры повышенной симпатической активности ранее уже были представлены Somers et al. на когорте пациентов с СОАС, у которых оценка BCP проводилась в дневное время, в период бодрствования, в условиях нормоксии [40]. Narkiewicz et al. [41] отметили повышение ЧСС в дневное время у пациентов с СОАС, что может указывать на напряжение симпатической нервной системы. Представляют интерес изменения вариабельности сердечного ритма на фоне лечения СОАС. Так, было установлено [42], что применение СИПАП-терапии уже в первую ночь улучшает автономную регуляцию сердечного ритма, а ингаляция кислорода пациентами с СОАС достоверно снижает вклад симпатических модуляций, АД, ЧСС [43].

Нарушения ритма и проводимости

Результирующим эффектом повышения тону симпатической нервной системы может явиться триггерная активность миокарда, которая в условиях сниженного резерва реполяризации способна привести к возникновению фатальных аритмий. По данным литературы, существуют

доказательства повышения частоты нарушений ритма и проводимости на фоне интермиттирующей гипоксии. Наиболее часто встречающиеся нарушения ритма при СОАС – это желудочковая тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада II степени, синус-арест [45–48], которые описаны у 30–50% пациентов с СОАС и имеют тенденцию к утяжелению по мере прогрессирования апноэ сна и гипоксии. В структуре нарушений ритма 18–30% занимает синусовая брадикардия, около 5–11% – синус-арест, 5–39% – фибрилляция предсердий, 19–25% – желудочковая экстрасистолия, 2–5% – желудочковая тахикардия [49]. В отличие от приведенных выше результатов, Flemons et al. [50] определяли распространенность аритмий методом суточного мониторинга у 263 пациентов с и без апноэ сна, которая составила: желудочковая эктопия (в т. ч. желудочковая тахикардия) – 1,3% по сравнению с 4,1%; частая желудочковая экстрасистолия (>30/ч) – 2,6% по сравнению с 6,2%; атриовентрикулярная блокада II степени – 1,3% против 4,1%, а также синус-арест – 5,2% против 1,0%. Различия были статистически незначимыми, и наличие или отсутствие аритмий, казалось, не имеет отношения к степени тяжести апноэ сна. С целью исследования таких противоречивых данных Becker et al. [51] провели холтер-мониторирование 239 пациентам с нарушениями дыхания во сне. Исследователи сообщили об исключительной хронологической точности между фактами брадиаритмий и эпизодами остановок дыхания во сне. Тенденцию к более частым нарушениям ритма во время сна подтверждают и другие наблюдения [52, 53]. Важные данные продолжительной регистрации ЭКГ представили Simantirakis et al. [54]. В это исследование были включены лица без установленных ССЗ, легочных заболеваний и диабета, которые прошли предварительное обследование, включавшее тесты с физической нагрузкой, инвазивное электрофизиологическое исследование, эхокардиографию, оценку функции внешнего дыхания. Были отобраны 23 человека, которым установили петлевые регистраторы ЭКГ. По результатам 2-месячной записи ЭКГ обнаружили значимые нарушения ритма в 48% наблюдений. Исследователи отметили ограничения метода 24-часового холтер-мониторирования в детекции брадиаритмий в ночное время.

Интересно, что тренд к аритмиям у пациентов с СОАС сохранялся даже на фоне лечения. Так, у лиц с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором частота событий была в 4,7 раза выше на фоне тяжелого СОАС, чем у пациентов с нормальным дыханием во время сна [52]. А возвратные желудочковые нарушения ритма после радиочастотной абляции встречались достоверно чаще среди пациентов с СОАС [53].

Изменения внутригрудного давления

Дополнительным проаритмогенным эффектом, по всей видимости, обладает повышение внутригрудного давления. Форсирование респираторных усилий на фоне апноэ создает отрицательное давление, стимулируя кардиальные механорецепторы и повышая кардиальное трансмуральное давление, таким образом, приводит к драматическим изменениям геометрии камер сердца и может predispose к аритмиям посредством механизмов электрической обратной связи [55]. Желудочковая эктопия наиболее часто ассоциирована с повышением тону симпатической нервной системы. На фоне снижения резерва репо-

ляризации и электрического ремоделирования миокарда преждевременная импульсация может привести к развитию жизнеугрожающих тахикардий. Брадиаритмия, напротив, связана с повышением тонуса блуждающего нерва в результате эпизодов апноэ. Парасимпатикотония может приводить к атриовентрикулярной блокаде, асистолии даже в отсутствие структурных заболеваний сердца [56].

Таким образом, представленные в литературе данные подчеркивают связь между СОАС и нарушениями ритма и проводимости, дают некоторое представление о биохимических и патофизиологических механизмах, потенциально участвующих в этой ассоциации. Накопленные доказательства выступают в пользу поиска СОАС в дифференциально-диагностическом алгоритме аритмий, а наличие апноэ сна и снижение кислородной сатурации, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, можно расценивать в качестве фактора риска ВСС у лиц с нарушениями дыхания во сне. Дальнейшие исследовательские усилия могут быть направлены на разработку алгоритмов профилактики ВСС у пациентов с СОАС.

Литература

1. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36. P. 2793–2867.
2. Chahal A.A., Somers V.K. Ion Channel Remodeling — A Potential Mechanism Linking Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death // *Journal of the American Heart Association*. 2016. Vol. 5. P. 1–5.
3. Chugh S.S., Reinier K., Teodorescu C. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications // *Progress in Cardiovascular Disease*. 2008. Vol. 51. P. 213–228.

Реклама

4. Mansukhani M.P., Wang S., Somers V.K. Sleep, death, and the heart // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2015. Vol. 309. P. 739–749.
5. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function, and time-dependence of risk // *Circulation*. 1992. Vol. 85. P. 2–10.
6. Spooner P.M., Albert C., Benjamin E. Sudden cardiac death, genes, and arrhythmogenesis: consideration of new population and mechanistic approaches from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop, part I // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 2361–2364.
7. Spooner P.M., Albert C., Benjamin E.J. Sudden cardiac death, genes, and arrhythmogenesis: consideration of new population and mechanistic approaches from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop, part II // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 2447–2452.
8. Gami A.S., Somers V.K. Sudden death and obstructive sleep apnea. *Electrical Diseases of the Heart: Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention*. London, UK: Springer, 2007. 941 p.
9. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. ВНОА. Новая редакция. М., 2013. 593 с. [Klinicheskie rekomendacii po provedeniju jelektrifiziologicheskikh issledovanij, kateternoj abljacii i primeneniju implantiруемых antiaritmicheskikh ustrojstv. VNOA. Novaja redakcija. M., 2013. 593 s. (in Russian)].
10. Young T., Finn L., Peppard P.E. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort // *Sleep*. 2008. Vol. 31. P. 1071–1078.
11. Marshall N.S., Wong K.H., Cullen S.R.J. et al. Sleep Apnea and 20-Year Follow-Up for All-Cause Mortality, Stroke, and Cancer Incidence and Mortality in the Busselton Health Study Cohort // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014. Vol. 4. P. 355–362.
12. Gami A.S., Olson J., Shen W.K. et al. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62. P. 610–615.
13. Ramar K., Dort L.C., Katz S.G. et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015 // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015. Vol. 7. P. 773–827.
14. Lindberg E. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing // *Sleep Medical Review*. 2000. Vol. 4. P. 411–433.
15. Young T., Palta M., Dempsey J. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *New England Journal of Medicine*. 1993. Vol. 328. P. 1230–1235.

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

ТРАВМА 2017:
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ПОДХОД

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ТРАВМА
2017
TRAUMA

МОСКВА
3-4 НОЯБРЯ 2017 ГОДА
КРОКУС ЭКСПО

INTERNATIONAL CONFERENCE

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Мультидисциплинарный подход к оказанию помощи больным с сочетанной травмой
- Неотложная хирургия при сочетанной травме: абдоминальная и торакальная травма
- Командное взаимодействие травматолога и анестезиолога-реаниматолога
- Повреждения таза и вертлужной впадины
- Изолированные и множественные повреждения конечностей и их последствия
- Современное применение технологий наружной фиксации
- Заболевания и повреждения суставов
- Травматология и ортопедия пожилого возраста
- Особенности диагностики повреждений у больных с сочетанной травмой
- Непрерывное обучение в травматологии, ортопедии: от студента к специалисту



СЕКРЕТАРИАТ

117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7, ГКБ №1
Коробушкин Глеб Владимирович
телефон: +7 (495) 952-54-61
электронная почта: traumaRSMU@gmail.com

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

Eventarium

телефон: +7 (926) 965-25-05
электронная почта: mail@eventarium.pro

Современный подход к организации мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих непрямые антикоагулянты

К.м.н. М.В. Хруслов¹, к.м.н. А.Е. Бирюков¹, к.м.н. Е.А. Бобровская², Д.С. Щигорев²,
И.В. Пономарева²

¹БМУ «Курская областная клиническая больница»

²ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основными причинами смерти и инвалидности взрослого населения всех экономически развитых стран. Показатели смертности от ССЗ в Российской Федерации – одни из самых высоких в мире. При этом одно из лидирующих мест в структуре смертности от болезней системы кровообращения занимают инсульты. Значительное место среди возможных причин ишемического инсульта занимает фибрилляция предсердий (ФП). Однако кардиоэмболический инсульт в значительной степени можно предотвратить. Многочисленные исследования у пациентов с ФП доказали, что адекватно организованная антитромботическая терапия достоверно снижает риск развития инсульта на 64%. Поэтому совершенствование и использование эффективных методов профилактики ССЗ относятся к числу первоочередных задач современного здравоохранения.

Цель: оценка разных подходов к организации мониторинга пациентов с ФП, принимающих непрямые антикоагулянты.

Материал и методы: проведено сравнение разных подходов к организации мониторинга пациентов с ФП, принимающих варфарин. Одна группа пациентов (165 человек) наблюдалась врачами лечебных учреждений по месту жительства пациентов; вторая группа пациентов (345 человек) наблюдалась в системе централизованного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО). Срок наблюдения составил 2 года. Оценивались частота инсультов, летальность и количество геморрагических осложнений.

Результаты: среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов 1-й группы составило 36,2% времени, во 2-й группе – 69,4% времени. За 2 года наблюдения в 1-й группе было зарегистрировано достоверно больше эпизодов кардиоэмболических инсультов – 15 (9,1%) против 5 (1,4%) во 2-й группе. У 4 пациентов (2,42%) из 1-й группы наступили летальные исходы, сопряженные с инсультом, что было достоверно больше, чем во 2-й группе, где не было зарегистрировано ни одного летального исхода вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Достоверных отличий по геморрагическим осложнениям не было.

Заключение: система централизованного мониторинга МНО является эффективным методом организации вторичной профилактики тромбозноэмболических осложнений у пациентов. Она позволяет достигнуть эффективного снижения сердечно-сосудистых катастроф независимо от удаленности пациента от лечебного учреждения.

Ключевые слова: система мониторинга МНО, инсульты, фибрилляция предсердий, профилактика кардиоэмболий, варфарин.

Для цитирования: Хруслов М.В., Бирюков А.Е., Бобровская Е.А. и др. Современный подход к организации мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих непрямые антикоагулянты // РМЖ. 2017. № 14. С. 1057–1060.

ABSTRACT

A modern approach to monitoring patients with atrial fibrillation taking indirect anticoagulants

Khruslov M.V.¹, Birukov A.E.¹, Bobrovskaya E.A.², Schigorev D.S.², Ponomareva I.V.²

¹Kursk Regional Clinical Hospital

²Kursk State Medical University

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) are the main causes of death and disability of the adult population in all economically developed countries. The CVD mortality rates in the Russian Federation are among the highest in the world. Moreover, strokes take one of the leading places in the structure of mortality from diseases of the circulatory system. A significant role among possible causes of ischemic stroke is played by atrial fibrillation (AF). However, the cardioembolic stroke can be prevented to a large extent. Numerous studies in patients with AF have shown that adequately organized antithrombotic therapy reduces the risk of stroke by 64%. Therefore, the improvement and use of effective methods of preventing cardiovascular diseases is one of the primary tasks of the modern health care.

Aim. Analysis of different approaches to monitoring patients with atrial fibrillation who take indirect anticoagulants.

Patients and methods. The study compares the different approaches to monitoring patients with atrial fibrillation who take warfarin. One group of patients (165 people) got a community-based care; the patients of the second group (345 people) were followed up in the system of centralized monitoring of INR. The observation period was 2 years. The frequency of strokes, lethality and the number of hemorrhagic complications was assessed.

Results. Average time for the presence of INR in the therapeutic range in the patients of the first group was 36.2% of the time, in the second group, 69.4% of the time. In two years of follow-up, in the first group of patients significantly more episodes of cardioembolic strokes were registered - 15 (9.1%) vs. 5 (1.4%) in the second group. There were four (2.42%) deaths associated with a stroke in the first group, which was significantly greater than in the second group, where no deaths were registered due to acute cerebrovascular accident. There were no significant differences in hemorrhagic complications.

Conclusion. The system of centralized monitoring of INR is an effective method of organizing secondary prevention of thromboembolic complications in patients. It allows to achieve effective reduction of cardiovascular disasters, regardless of the remoteness of the patient from the medical institution.

Key words: *system of centralized monitoring, indirect anticoagulants, stroke, atrial fibrillation, prevention of cardioembolic strokes, warfarin.*

For citation: *Khruslov M.V., Birukov A.E., Bobrovskaya E.A. et al. A modern approach to monitoring patients with atrial fibrillation taking indirect anticoagulants //RMJ. 2017. № 14. P. 1057–1060.*

Введение

ССЗ остаются основными причинами смерти и инвалидности взрослого населения всех экономически развитых стран [1]. Показатели смертности от ССЗ в Российской Федерации – одни из самых высоких в мире. Ежедневно в России от ССЗ умирает более 3 тыс. человек [2]. При этом одно из лидирующих мест в структуре смертности от болезней системы кровообращения принадлежит инсультам [3]. Они занимают 1-е место среди причин сокращения продолжительности жизни у женщин (31%) и 3-е место – у мужчин (12%). Ежегодно в России регистрируется до 450 тыс. новых случаев ОНМК, причем 80% из них приходится на долю ишемических инсультов (ИИ), развитие которых сопряжено с множеством различных причин. В настоящее время доля кардиоэмболического инсульта среди ишемических нарушений мозгового кровообращения составляет около 20–30% [4]. Значительную роль в развитии инсульта играет ФП, которая является независимым фактором риска развития инсульта и тромбоэмболий и повышает риск его возникновения в 5–7 раз [5, 6]. ИИ у больных с ФП часто заканчивается смертью, приводит к более выраженной инвалидизации и рецидивирует чаще, чем у больных с инсультом другой природы [7]. Соответственно, риск смерти у больных с инсультом, связанным с ФП, увеличивается в 2 раза, а затраты на лечение – в 1,5 раза [8]. Однако кардиоэмболический инсульт в значительной степени можно предотвратить [9]. Многочисленные клинические рандомизированные исследования у пациентов с ФП доказали, что адекватно организованная антитромботическая терапия достоверно снижает риск развития инсульта на 64% [10]. Поэтому совершенствование и использование эффективных методов профилактики ССЗ относятся к числу первостепенных задач современного здравоохранения.

По данным ВОЗ, ни в одной стране мира нет достаточных финансовых ресурсов для покрытия потребностей национального здравоохранения [11]. Оптимизация расходов средств является всеобщей, мировой проблемой. В России выделяемые на финансирование здравоохранения средства бюджетов и системы обязательного медицинского страхования ограничены. Таким образом, наиболее актуальной проблемой системы здравоохранения является рациональное использование имеющихся ресурсов [12]. Требуется поиск и внедрение эффективных организационных технологий и алгоритмов лечения пациентов группы риска, нацеленных на улучшение качества медицинской помощи с достижением желаемого эффекта [11, 13].

Цель работы состояла в оценке разных подходов к организации мониторинга пациентов с ФП, принимающих непрямые антикоагулянты.

Материал и методы

В основу настоящей работы положены результаты наблюдения за 510 пациентами с ФП в возрасте старше 50 лет, получавшими варфарин с целью профилактики кардиоэмболических инсультов и системных эмболий. Все пациенты наблюдались амбулаторно.

Критериями включения в исследование были:

- возраст старше 50 лет;
- ФП с 2 и более факторами риска по шкале CHA2DS2VASc;
- клиренс креатинина не менее 30 мл/мин;
- отсутствие протеза клапанов сердца;
- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерий исключения:

- наличие хронической сердечной недостаточности IIБ–III стадии.

Исследование носило проспективный и частично ретроспективный характер. В зависимости от согласия администрации лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), к которому был прикреплен пациент, на участие в системе централизованного мониторинга МНО все исследуемые были разделены на две группы:

- 1-я группа – 165 человек (89 мужчин, 76 женщин), средний возраст – 64,7±7,7 года, которые принимали варфарин и патронировались врачами лечебных учреждений по месту жительства пациентов;
- 2-я группа – 345 человек (186 мужчин, 159 женщин), средний возраст – 65,5±8,6 года, которые принимали варфарин и наблюдались в системе централизованного мониторинга МНО [14–16].

Срок наблюдения за пациентами составил 2 года (вторая половина 2013 г. – первая половина 2015 г.).

У пациентов 1-й группы частоту контроля МНО определяли врачи ЛПУ. Один раз в год производился анализ значений МНО за год, указанных в амбулаторной карте пациентов и журнале регистраций анализов МНО в конкретном ЛПУ. Каждые полгода у пациентов проводили сбор анамнеза на предмет выявления тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Если был зафиксирован факт госпитализации пациента в стационар, то дополнительно анализировалась выписка пациента из стационара.

У пациентов 2-й группы в среднем контроль значения МНО осуществлялся 2 раза в месяц: 1 раз – при условии нахождения предыдущих 2-х значений МНО в лечебном диапазоне; 2 и более раз в месяц – при необходимости коррекции дозировки. У всех пациентов из 2-й группы вели электронные истории болезни, в которых регистрировались значения МНО, доза препарата, осложнения. Каждые полгода проводился сбор анамнеза на предмет выявления незарегистрированных тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Летальность оценивалась по данным, указанным в стационарных картах и/или медицинском свидетельстве о смерти.

За все время наблюдения никто из пациентов не выбыл из исследования (за исключением летальных исходов). Первичная конечная точка эффективности – количество кардиоэмболических инсультов в группах. Учитывалась летальность вследствие подтвержденного ишемического инсульта. Оценивалась частота больших геморрагических осложнений, потребовавших госпитализации пациента.

У всех пациентов в конце каждого календарного года и по окончании исследования определялось среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне по методу Rosendaal [17].

Анализ полученных данных проводился при помощи программы Microsoft Office Excel 2011 и общедоступных статистических онлайн-калькуляторов. Клинические характеристики представлены с помощью методов описательной статистики (средние, минимальные и максимальные значения, медианы, доли в процентах). Сравнение долей в группах проводили с помощью критерия Хи-квадрат. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По возрасту и полу различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Достоверных различий между группами по сопутствующим заболеваниям (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая ревматическая болезнь сердца) не выявлено ($p > 0,05$). Среднее значение баллов по шкале CHA2DS2VASc в 1-й группе составило $3,4 \pm 0,99$; во 2-й – $3,7 \pm 1,09$. Достоверных отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Средняя частота определения МНО в месяц у пациентов в 1-й группе составила $1,2 \pm 0,64$; во 2-й – $1,6 \pm 0,72$.

Основные результаты исследования представлены в таблице 1. За 2 года наблюдения в 1-й группе пациентов было зарегистрировано 15 (9,1%) эпизодов кардиоэмболических инсультов, что было достоверно больше, чем во 2-й группе – 5 (1,4%) эпизодов ($p < 0,01$). У 4 пациентов (2,42%) из 1-й группы наступили летальные исходы, сопряженные с инсультом, что было достоверно больше, чем во 2-й группе, где не было зарегистрировано ни одного летального исхода вследствие ОНМК ($p < 0,05$). В обеих группах при анализе летальности по другим причинам было выявлено по 1 случаю острого инфаркта миокарда (ОИМ), произошел 1 случай смерти без установленной объективной причины (смерть на дому, аутопсия не проводилась) во 2-й группе.

При анализе частоты геморрагических осложнений было выявлено, что эпизоды больших кровотечений, которые потребовали госпитализации, отметили 5 (3,0%) человек в 1-й группе и 3 (0,9%) человека из 2-й группы. Достоверных отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Ни одного летального эпизода, сопряженного с геморрагическим ослож-

нением, зарегистрировано не было. Распределение геморрагических осложнений по видам представлено в таблице 2.

При анализе значений МНО у пациентов 1-й группы было выявлено, что среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 36,2%, что говорит о неадекватности проводимой профилактики, т. к. известно, что для эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне должно составлять не менее 60% [11]. Для сравнения: во 2-й группе пациентов среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 69,4% времени, что достоверно больше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Распределение значений МНО представлено на рисунке 1.

Оценивая распределение значений МНО по отношению к целевому диапазону у пациентов разных групп и сопоставляя их с частотой полученных осложнений, можно сделать вывод о том, что положительный эффект от приема антагонистов витамина К в 1-й группе пациентов практически полностью нивелирован.

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают данные зарубежных работ, в которых наглядно иллюстрируется прямая зависимость между снижением эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений и временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне [18].

Обсуждение

Вторичная профилактика инсульта у пациентов с ФП остается одной из актуальных проблем современной медицины [19–21]. ФП является причиной до 20% ИИ, часть которых протекает асимптомно или малосимптомно [22–24]. Длительное (неопределенно долгое) применение пероральных антикоагулянтов – наиболее действенный способ медикаментозного предупреждения кардиоэмболических осложнений при ФП [25–27]. Метаанализ, включивший более 28 тыс. больных с ФП, показал, что использование варфарина в адекватно подобранном целевом диапазоне МНО приводит к снижению относительного риска инсульта на 64% в сравнении с плацебо [10]. Однако, несмотря на значительную доказательную базу и усовершенствование шкал для стратификации риска развития тромбоемболий и инсультов, терапией варфарином часто пренебрегают [28, 29]. Во многом это сопряжено с невоз-

Таблица 1. Частота осложнений в исследуемых группах

Показатель	Группа	1-я группа (n=165)	2-я группа (n=345)
Частота инсультов		15 (4,54% в год)*	5 (0,72% в год)
Летальный исход, причиной которого был инсульт		4 (1,21% в год)*	–
Частота больших кровотечений, потребовавших госпитализации		5 (1,51% в год)	3 (0,43% в год)
Летальность по другим причинам		1 ОИМ	2 (1 ОИМ, 1 – неизвестно)

* – достоверное различие со 2-й группой

Таблица 2. Геморрагические осложнения в исследуемых группах

Показатель	Группа	1-я группа (n=165)	2-я группа (n=345)
Гематурия		2 (1,21%)	1 (0,29%)
Кровотечения из ЖКТ		2 (1,21%)	2 (0,58%)
Субарахноидальное кровотечение		1 (0,6%)	–

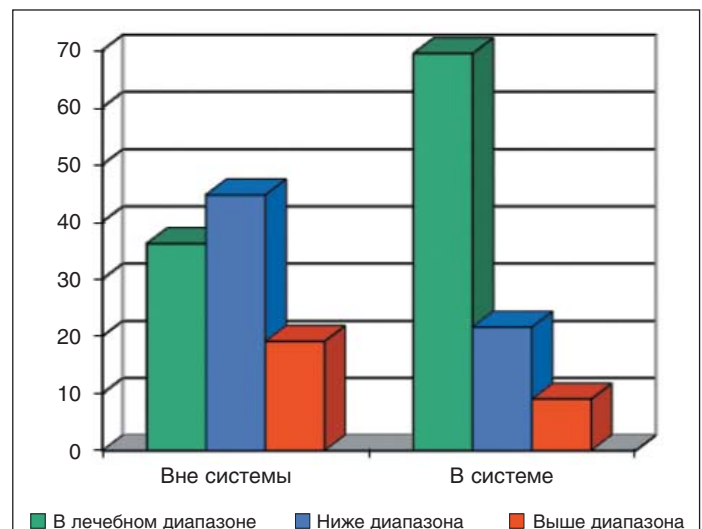


Рис. 1. Время нахождения МНО в лечебном диапазоне в %

возможностью организовать адекватное определение МНО по месту жительства пациентов, особенно проживающих в сельской местности [12]; незнанием врачами правил коррекции дозы варфарина [13]; страхами медперсонала перед возможными геморрагическими осложнениями [30]; множественными межлекарственными взаимодействиями варфарина [31]. Если же непрямые антикоагулянты назначаются, то зачастую результаты среднего времени нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО не позволяют говорить об адекватности вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений. Практика доказала, что эффективным методом патронажа пациентов, принимающих варфарин, является система централизованного мониторинга МНО [15, 16, 32]. Именно при такой организации вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимающих варфарин, можно достигнуть эффективного снижения числа сердечно-сосудистых катастроф, независимо от удаленности пациента от лечебного учреждения.

Вывод: полученный нами успешный опыт организации системы централизованного мониторинга МНО позволяет рекомендовать внедрение подобной системы в других регионах страны.

Литература

- Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики // Федеральный справочник. Здравоохранение России. Т. 13. С. 257–264 [Oganov R.G. Serdechno-sosudistye zabolevaniya v nachale XXI veka: medicinskie, social'nye, demograficheskie aspekty i puti profilaktiki // Federal'nyj spravochnik. Zdravoohranenie Rossii. T. 13. S. 257–264 (in Russian)].
- Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 6. С. 5–10 [Shal'nova S.A., Deev A.D. Tendencii smernosti v Rossii v nachale XXI veka (po dannym oficial'noj statistiki) // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2011. № 6. S. 5–10 (in Russian)].
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. № 8. С. 4–10 [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stahovskaja L.V. Problema insul'ta v Rossijskoj Federacii: vremja aktivnyh sovmestnyh dejstvij // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2007. № 8. S. 4–10 (in Russian)].
- Новикова Н.А., Сорокина Е.Г., Гиляров М.Ю., Саркисова Н.Д. Влияние гендерных факторов на характер антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник неврологии. 2009. № 58. С. 21–24 [Novikova N.A., Sorokina E.G., Giljarov M.Ju., Sarkisova N.D. Vlijanie gendernyh faktorov na karakter antitromboticheskoj terapii u pacientov s fibril'jaciej predserdij // Vestnik nevrologii. 2009. № 58. S. 21–24 (in Russian)].
- Lip G.Y. Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis // Thromb Haemost. 2008. Vol. 100(1). P. 11–13.
- Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомедова М.У. и др. Алгоритм подбора дозы варфарина с учетом носительства полиморфизмов генов цитохрома CYP2C9 и субъединицы 1 витамина К эпиксидредуктазы // Вестник неврологии. 2011. № 63. С. 28–31 [Giljarov M.Ju., Generezov E.V., Magomadova M.U. i dr. Algoritm podbora dozy varfarina s uchetom nositel'stva polimorfizmov genov citohroma CYP2C9 i sub'edinicy 1 vitamina K jepoksidreduktazy // Vestnik nevrologii. 2011. № 63. S. 28–31 (in Russian)].
- Алексеева А.С., Ховасова Н.О. Применение варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий: где грань между эффективностью и ятрогенией? // Доктор.РУ. 2014. № 55(9). С. 55–58 [Aleksееva, A.S., Novasova N.O. Primeneniya varfarina u pacientov s fibril'jaciej predserdij: gde gran' mezhdz jeffektivnost'ju i jatrogeniej? // Doktor.RU. 2014. № 55(9). S. 55–58 (in Russian)].
- Сычев О.С., Бородай А.А., Бородай Э.С., Гетьман Т.В., Федькив С.В. и др. Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии и ее контроль у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценка взаимосвязи данных показателей с "немными" инфарктами головного мозга // Украинский кардиологический журнал. 2014. № 6. С. 17–25 [Sychev O.S., Borodaj A.A., Borodaj E.S., Get'man T.V., Fed'kiv S.V. i dr. Priverzhenost' k dlitel'noj antikoaguljantnoj terapii i ego kontrol' u bol'nyh s fibril'jaciej predserdij neklappannogo proishozhdenija, ocenka vzaimosvjazi dannyh pokazatelej s nemnymi infarktami golovnogo mozga // Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal. 2014. № 6. S. 17–25 (in Russian)].
- Ciurus T., Cichocka-Radwan A., Lelonek M. Factors affecting the quality of anticoagulation with warfarin: experience of one cardiac centre // Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2015. Vol. 12(4). P. 334–340.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke inpatients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann Intern Med. 2007. Vol. 146. P. 857–867.
- Пегова М.А., Мищенко М.А., Гаммель И.В. Оценка рациональности расходования финансовых средств ЛПУ на проведение антигипертензивной терапии // Биомеди-

- цина. 2010. № 4. С. 110–112 [Pegova M.A., Mishhenko M.A., Gammel' I.V. Ocenka racional'nosti rashodovaniya finansovyh sredstv LPU na provedenie antigipertenzivnoj terapii // Biomedicina. 2010. № 4. S. 110–112 (in Russian)].
- Напалкова О.С., Эммануэль В.Л., Карпенко М.А., Лапин С.В. Использование программного обеспечения DAWN AC для контроля назначения варфарина в условиях специализированной антикоагулянтной клиники // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2015. № 2. С. 32–35 [Napalkova O.S., Jemmanujel' V.L., Karpenko M.A., Lapin S.V. Ispol'zovanie programmnogo obespechenija DAWN AC dlja kontrolja naznachenija varfarina v uslovijah specializirovannoj antikoaguljantnoj kliniki // Uchenye zapiski SPBGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2015. № 2. S. 32–35 (in Russian)].
- Сычев Д.А., Кукес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 10. С. 111–115 [Sychev D.A., Kukes V.G. Otechestvennyj opyt primeneniya farmakogeneticheskogo testirovaniya dlja personalizacii dozirovaniya varfarina: real'naja vozmozhnost' dlja rossijskogo vracha // Consilium Medicum. 2013. T. 15. № 10. S. 111–115 (in Russian)].
- Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И. Оценка эффективности системы централизованного мониторинга лечения варфарином // Трудный пациент. 2013. № 4. С. 27–29 [Hruslov M.V., Uhanova I.Ju., Lobachev V.I. Ocenka jeffektivnosti sistemy centralizovannogo monitoringa lechenija varfarinom // Trudnyj pacient. 2013. № 4. S. 27–29 (in Russian)].
- Явелов И.С. Поддержание целевых значений международного нормализованного отношения при применении антагонистов витамина К: клиническое значение и практические подходы // Трудный пациент. 2015. № 3. С. 15–20 [Javelov I.S. Podderzhanie celevyh znaczenij mezhdunarodnogo normalizovannogo otnoshenija pri primeneni antagolistov vitamina K: klinicheskoe znaczenie i prakticheskie podhody // Trudnyj pacient. 2015. № 3. S. 15–20 (in Russian)].
- Ройтман Е.В. Проблема гемостаза в лабораторной диагностике // Поликлиника. 2016. № 1–3. С. 29–36 [Rojtman E.V. Problema gemostaza v laboratornoj diagnostike // Poliklinika. 2016. № 1–3. S. 29–36 (in Russian)].
- Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., van der Meer F.J.M. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy // Thromb. Haemost. 1993. Vol. 39. P. 236–239.
- Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M. et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients // ThrombHaemost. 2011. Vol. 106(5). P. 968–977. doi: 10.1160/TH11-05-0353.
- Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт // Неврология: Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 592–615 [Skvortsova V.I., Gubskij L.V., Stahovskaja L.V. i dr. Ishemicheskij insul't // Nevrologija: Nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.I. Guseva, A.I. Konovolova, V.I. Skvortsovoj. M.: GjeOTAR-Media. 2009. S. 592–615 (in Russian)].
- Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-Пресс, 2010. 304 с. [Suslina Z.A., Fonjakin A.V., Geraskina L.A. i dr. Prakticheskaja kardionevrologija. M.: IMA-Press, 2010. 304 s. (in Russian)].
- Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. 288 с. [Parfenov V.A., Hasanova D.R. Ishemicheskij insul't. M.: MIA, 2012. 288 s. (in Russian)].
- Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 946–952.
- Binici Z.T., Intzilakis O.W., Nielsen L. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke // Circulation. 2010. Vol. 121. P. 1904–1911.
- Ciurus T., Cichocka-Radwan A., Lelonek M. Factors affecting the quality of anticoagulation with warfarin: experience of one cardiac centre // Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2015. Vol. 12(4). P. 334–340.
- Fuster V., Ryden L., Cannom D. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // Circulation. 2006. Vol. 114. P. 257–354.
- Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis // Ann Intern Med. 1999. Vol. 131. P. 492–501.
- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force of the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2010. Vol. 31. P. 2369–2429. dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278.
- Somerfield J. Not all patients with atrial fibrillation-associated ischemic stroke can be started on anticoagulant therapy // Stroke 2006. Vol. 37. P. 1217–1220.
- Гаврисюк Е.В., Сычев Д.А. и др. Проблемы организации терапии непрямыми антикоагулянтами в амбулаторных условиях // Вестник Росздравнадзора. 2012. № 1. С. 28–33 [Gavrisjuk E.V., Sychev D.A. i dr. Problemy organizacii terapii neprjamyimi antikoaguljantami v ambulatornyh uslovijah // Vestnik Roszdravnadzora. 2012. № 1. S. 28–33 (in Russian)].
- Heu M.K., Welborn T., Nagykaldi Z. Clinical Question: In adult patients on warfarin, does-home-self-testing of prothrombin time and/or international normalized ratio provide the same outcomes compared to testing by a home health nurse or in a clinical setting // J Okla State Med Assoc. 2016. Vol. 109(3). P. 99–100.
- Djukic M., Bergmann D., Jacobshagen C., Nau R. Insufficient use of anticoagulants in geriatric in-patients with atrial fibrillation and flutter // Dtsch Med Wochenschr. 2015. Vol. 140(19). P. 195–200.
- Хруслов М.В., Лобачев В.И., Уханова И.Ю., Синицын А.А., Савчук О.Ф. Оценка экономической эффективности системы централизованного мониторинга пациентов, принимающих непрямыми антикоагулянтами // Поликлиника (Спецвыпуск «Лаборатория ЛПУ»). 2014. № 1(3). С. 40–43 [Hruslov M.V., Lobachev V.I., Uhanova I.Ju., Sinicyn A.A., Savchuk O.F. Ocenka jekonomicheskoi jeffektivnosti sistemy centralizovannogo monitoringa pacientov, primimajushih neprjamyimi antikoaguljanty // Poliklinika (Specvyypusk «Laboratorija LPU»). 2014. № 1(3). S. 40–43 (in Russian)].

Изменение подходов к лечению больных атеросклерозом в 2017 году: сохраняется ли роль статинов?

Профессор С.Р. Гиляревский^{1,2}, к.м.н. М.В. Голшмид¹, к.м.н. И.М. Кузьмина²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается изменение подходов к лечению больных атеросклерозом, которое обусловлено новыми данными, полученными в ходе выполнения крупных рандомизированных исследований. Учитывая высокую стоимость ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9), до решения вопроса о назначении препаратов этого класса в большинстве случаев следует попытаться оптимизировать образ жизни больного, а также назначить статин в максимально переносимой дозе и, при необходимости, добавить к терапии эзетимиб, повторно оценив уровень липидов в крови через 3 мес. Рассматриваются роль интенсивных режимов применения статинов в эпоху новых возможностей в лечении атеросклероза, а также эффективность добавления к статинам гиполипидемических средств, относящихся к другим классам. Обсуждается проблема выбора статина для базовой терапии, направленной на снижение риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом. Приводятся доказательные данные об эффективности применения розувастатина (как наиболее мощного из доступных статинов) для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, снижения выраженности воспаления и риска развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, статины, розувастатин.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Изменение подходов к лечению больных атеросклерозом в 2017 году: сохраняется ли роль статинов? //РМЖ. 2017. № 14. С. 1061–1066.

ABSTRACT

Change in approaches to the treatment of patients with atherosclerosis in 2017: is the role of statins still actual?

Gilyarevsky S.R.^{1,2}, Golshmid M.V.¹, Kuzmina I.M.²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Scientific Research Institute of First Aid named after N.V. Sklifosovsky, Moscow

The article discusses the changes in approaches to the treatment of patients with atherosclerosis, caused by new data obtained during the implementation of large randomized trials. Considering the high cost of inhibitors of subtilisin / kexin 9 (PCSK9) pro-proteinconvertase, before the prescription of drugs of this class, in most cases, it is reasonable first to try to optimize the patient's lifestyle, and also administer statin at the maximum tolerated dose and, if necessary, add ezetimibe to the therapy, with reassessing the level of lipids in the blood after 3 months. The article considers the role of intensive use of statins in the era of new opportunities in the treatment of atherosclerosis, as well as the effectiveness of using the statins together with lipid-lowering drugs of other classes. The problem of choosing a statin for the basic therapy aimed at reducing the risk of complications of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis is also discussed. The authors provide the data on the effectiveness of rosuvastatin as the most strong available statin which is used to reduce the concentration of low density lipoprotein cholesterol in the blood, the severity of inflammation and the risk of complications of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis.

Key words: lipid-lowering therapy, cardiovascular diseases caused by atherosclerosis, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, statins, rosuvastatin.

For citation: Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Change in approaches to the treatment of patients with atherosclerosis in 2017: is the role of statins still actual? //RMJ. 2017. № 14. P. 1061–1066.

Не доверяй тому, кто не чит старей одежды
Бенджамин Дизраэли

Современный этап в лечении больных атеросклерозом

Клинические рекомендации остаются одним из главных источников информации, который учитывается при решении вопроса о тактике лечения и профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (ССЗОА). К моменту опубликования в 2013 г. последнего варианта американских клиниче-

ских рекомендаций по лечению и профилактике развития осложнений ССЗОА [1] применение только одного класса гиполипидемических средств, т. е. статинов, приводило к доказанному снижению риска развития неблагоприятных исходов. Опубликованные позднее рекомендации по лечению дислипидемии Европейского общества кардиологов [2] включили в перечень препаратов для лечения и профилактики ССЗОА, которые относятся к другим классам гиполипидемических средств, в частности эзетимиба и ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9)). Включение эзетимиба в клинические рекомендации было

обусловлено положительными результатами исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [3], которые свидетельствовали о том, что добавление к терапии статином эзетимиба (гиполипидемического препарата, не относящегося к классу статинов, который способствует снижению абсорбции ХС в ЖКТ), приводит к снижению концентрации в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) примерно на 24%, а также к небольшому, но статистически значимому снижению риска развития осложнений ССЗ со снижением на 2% частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития тяжелых осложнений ИБС или несмертельного инсульта (отношение риска 0,936 при 95% ДИ от 0,89 до 0,99; $p=0,016$).

Следует, однако, отметить, что к моменту опубликования европейских рекомендаций еще не были доступны результаты исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) [4] по оценке влияния применения эволокумаба на риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ССЗ. Результаты этого исследования подтвердили гипотезу о том, что подавление PCSK9 с помощью эволокумаба в дополнение к базовой терапии статинами приводило к снижению концентрации ХС ЛПНП до уровня, медиана которого составляла 0,78 ммоль/л, а также к снижению риска развития осложнений ССЗ. Такие данные свидетельствуют о том, что у больных ССЗ0А имеются преимущества снижения ХС ЛПНП до более низких уровней по сравнению с рекомендуемыми в настоящее время.

Более того, недавно появились сообщения о завершении 2-х крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), результаты которых расширяют возможности снижения риска развития осложнений, обусловленных атеросклерозом. Речь идет о многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification), а также о РКИ III фазы CANTOS, в ходе выполнения которого подавление воспаления, обусловленного атеросклерозом, с помощью препарата ACZ885 (канакинумаб подавляет IL-1 β , ключевой цитокин, обуславливающий продолжение прогрессирования атеросклероза) приводило к снижению основного показателя частоты развития острого ИМ, инсульта и смертности от осложнений ССЗ в сочетании со стандартной терапией у больных, ранее перенесших острый ИМ и имеющих воспаление, обусловленное атеросклерозом.

Роль статинов после появления новых эффективных средств для лечения больных атеросклерозом

Успехи доказательной медицины, свидетельствующие о новых возможностях лечения больных атеросклерозом, вновь ставят вопрос о том, насколько на сегодняшний день исчерпаны возможности использования статинов, в первую очередь мощными и интенсивными режимами их применения с целью снижения риска развития осложнений ССЗ0А. Для ответа на такие вопросы следует обратиться к результатам исследований, в которых оценивалась эффективность добавления к статинам ги-

полилипидемических средств, относящихся к другим классам. В ходе выполнения исследования IMPROVE-IT доза симвастатина у большинства составляла 40 мг/сут, т. к. в июне 2011 г. Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов опубликовала предостережение о небезопасности применения симвастатина по 80 мг/сут. Очевидно, что доза симвастатина 40 мг не может считаться интенсивным режимом терапии, а достигнутая концентрация ХС ЛПНП в этом исследовании в группе эзетимиба 1,4 ммоль/л совпадает с таковой в группе применения розувастатина 20 мг/сут в ходе выполнения исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [5].

Более того, для включения в исследование FOURIER концентрация ХС ЛПНП должна была достигать 1,8 ммоль/л и более или концентрация холестерина липопротеинов всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП) 2,6 ммоль/л и более, несмотря на применение оптимизированного режима терапии, который должен был включать преимущественно интенсивный режим приема статина с использованием хотя бы 20 мг аторвастатина или эквивалентной дозы другого статина в сочетании с эзетимибом или в его отсутствие [4]. Очевидно, что аторвастатин в дозе 10 мг/сут не считается интенсивным режимом терапии статином; к таким режимам относят прием аторвастатина по 40–80 мг/сут или розувастатина по 20–40 мг/сут [1]. Следует отметить, что около 30% больных, включенных в исследование FOURIER, применяли лишь умеренно интенсивный режим терапии статинами [4]. Таким образом, несмотря на положительные результаты исследования, нельзя с уверенностью сказать, что у всех участников исследования были исчерпаны возможности терапии статинами.

Результаты исследования с использованием моделирования [6], а также данные, полученные в ходе выполнения исследования US Department of Veterans Affairs [7], свидетельствуют о том, что характеристики примерно 25% больных с ССЗ0А в клинической практике соответствуют критериям включения в исследование FOURIER, а также о том, что примерно 10–14% больных после интенсификации терапии статинами и/или добавления эзетимиба может быть показано добавление к терапии ингибитора PCSK9. Такие данные основаны на пороговой концентрации ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, с которого в ходе выполнения крупных исследований начиналась терапия эволокумабом или алирокумабом. Если считать, что показаниями к началу терапии ингибиторами PCSK9 будет снижение исходной концентрации ХС ЛПНП на 50% и менее после применения интенсивного режима приема статина и эзетимиба, то число больных может быть другим.

Как бы там ни было, результаты исследований FOURIER и IMPROVE-IT могут повлиять на целевые концентрации ХС ЛПНП. Следует отметить, что в недавно опубликованных рекомендациях Американского общества клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов [8] представлены новые целевые уровни ХС ЛПНП у лиц с «крайне высоким риском» развития осложнений ССЗ. В этом документе, посвященном тактике лечения дислипидемии и подходам к профилактике ССЗ, указано, что у лиц с «крайне высоким риском» развития осложненной ССЗ (т. е. при наличии прогрессирующего ССЗ, обусловленного атеросклерозом, включая нестабильную сте-

нокардию, несмотря на достижение концентрации ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л; при наличии диагностированного ССЗ у больного с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, соответствующей 3 или 4 стадии, или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, а также в случае семейного анамнеза преждевременного развития ССЗ в возрасте моложе 55 и 65 лет у мужчин и женщин (соответственно) целевой уровень ХС ЛПНП в крови должен быть менее 1,4 ммоль/л. Нельзя исключить, что в новых вариантах рекомендаций других обществ также будет учтена возможность снижения концентрации ХС ЛПНП в крови до более низкого уровня по сравнению с рекомендуемым в настоящее время, например, согласно российским рекомендациям 2017 г., целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 1,5 ммоль/л.

Экономические ограничения применения новых классов гиполипидемических средств

Следует отметить, что ингибиторы PCSK9 – существенно более дорогие препараты по сравнению со статинами и эзетимибом. Подсчитано, что стоимость терапии алирокумабом и эволокумабом достигает 14 000–14 600 долларов США в год [9]. Считается, что трудно точно определить стоимость терапии в связи с тем, что: 1) имеется неопределенность информации о числе больных, которые не смогут соблюдать предписанный режим терапии и/или переносить интенсивный режим терапии статинами при необходимости в сочетании с эзетимибом; 2) каким образом новые данные, полученные в ходе выполнения крупных РКИ, могут повлиять на рекомендации по более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови; 3) в какой степени переговоры между представителями соответствующих компаний и правительственных учреждений могут повлиять на возможность снижения стоимости ингибиторов PCSK9. Однако в любом случае стоимость препаратов, относящихся к классу ингибиторов PCSK9, представляется очень важным фактором, влияющим на возможность их более широкого использования для лечения больных ССЗ. Результаты расчетов, выполненных на основании данных, полученных в ходе выполнения исследования US Department of Veterans Affairs, свидетельствуют о том, что только в США при лечении ингибитором PCSK9 154 823 больных, характеристики которых соответствуют критериям включения в исследование FOURIER, потребуются дополнительные затраты в 2,08 млрд долларов США [7]. Если предположить, что все больные будут переносить прием максимальной дозы статина (при необходимости в сочетании с эзетимибом) и степень соблюдения такого режима терапии будет высокой, то стоимость лечения больных ССЗ с концентрацией ХС ЛПНП в крови более 1,8 ммоль/л будет меньше и составит около 1 млрд долларов США.

В случае гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии добавление к терапии статином ингибитора PCSK9 позволит только в США предотвратить около 300 000 таких тяжелых осложнений ССЗ, смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ и инсульт, но стоимость 1 года жизни с абсолютным качеством (quality-adjusted life-year gained – QALY) будет достигать 500 000 долларов США при сравнении со стоимостью сочетанной терапии статином и эзетимибом [10, 11]. При ССЗ сочетанное применение ингибиторов PCSK9 и статинов позволит предотвратить 4,3 млн тяжелых осложнений ССЗ при стоимо-

сти 1 QALY 414 000 долларов США по сравнению с сочетанным применением статина и эзетимиба. Было подсчитано, что для того, чтобы экономическая эффективность достигла порогового уровня стоимости 1 QALY в 100 000 долларов США, стоимость ингибиторов PCSK9 в год на 1 больного должна быть снижена с текущей цены примерно 14 000 долларов США до 4500 долларов США. Несмотря на прогнозируемое снижение затрат на лечение ССЗ в США примерно на 29 млрд за счет использования ингибиторов PCSK9, предполагаемые затраты на препараты такого класса могут возрасти до 600 млрд долларов. Такие расчеты особенно привлекают внимание с учетом данных о том, что применение статинов у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ в случае переносимости терапии приведет к уменьшению на 12 млрд затрат на лечение ССЗ [12].

Анализ экономической эффективности применения ингибиторов PCSK9 также был выполнен в Институте клинических и экономических обзоров США (Institute for Clinical and Economic Review (ICER)). Полученные результаты оказались сходными и свидетельствовали о том, что экономическая эффективность терапии ингибиторами PCSK9 при лечении больных как с семейной гиперхолестеринемией, так и с ССЗ будет соответствовать стоимости 1 QALY 500 000 долларов США [13, 14]. Было подсчитано, что для предотвращения 1 тяжелого осложнения ССЗ ингибитор PCSK9 необходимо в течение 5 лет применять у 28 больных.

Учитывая высокую стоимость ингибиторов PCSK9, до решения вопроса о назначении препаратов, относящихся к этому классу, в большинстве случаев в первую очередь следует попытаться оптимизировать образ жизни больного, а также назначить статин в максимально переносимой дозе и, при необходимости, добавить к терапии эзетимиб, повторно оценив уровень липидов в крови через 3 мес.

В таких условиях вновь становится актуальным выбор статина, который бы обеспечивал наиболее интенсивный режим терапии при удовлетворительной его переносимости. Напомним, что в настоящее время к интенсивным режимам применения статинов относят прием аторвастатина по 40–80 мг/сут или розувастатина по 20–40 мг/сут. Эффективность таких препаратов была хорошо изучена в ходе выполнения нескольких крупных РКИ. Однако очевидно, что на сегодняшний день основную роль при выборе конкретного статина играет его мощность, т. е. способность снижать концентрацию ХС ЛПНП в крови. Остановимся подробнее на результатах РКИ, в ходе которых было выполнено прямое сравнение разных статинов, применявшихся в разных дозах.

Результаты сравнительной эффективности статинов как основа выбора препарата в определенной клинической ситуации

Как же выбрать статин в конкретной клинической ситуации в зависимости от необходимости достижения определенной концентрации ХС ЛПНП? Для этого следует иметь информацию об относительном влиянии применения разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. Ответы на такие вопросы были получены в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across

doses to Rosuvastatin) [15, 16]. В исследование были включены 2268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут, а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с симвастатином по 10–80 мг/сут ($p < 0,001$ для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимо более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ($p < 0,001$). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при использовании аторвастатина в такой дозе лишь 69% больных достигали желаемой концентрации ХС ЛПНП.

Кроме того, нельзя не вспомнить и результаты прямого сравнения эффективности применения розувастатина по 20 или 40 мг и аторвастатина по 80 мг в сутки по влиянию на уровень липидов в крови у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Данные, полученные в ходе выполнения РКИ LUNAR (Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with Rosuvastatin) [17], свидетельствовали о том, что применение розувастатина по 40 мг/сут у больных с ОКС приводит к более эффективному снижению концентрации ХС ЛПНП через 12 нед. терапии ($p = 0,02$), а также к улучшению ряда других показателей уровня липидов в крови по сравнению с таковыми на фоне приема аторвастатина по 80 мг/сут. Причем снижение концентрации ХС ЛПНП при приеме розувастатина по 20 мг/сут было сходным с таковым при применении аторвастатина по 80 мг/сут через 12 нед. лечения.

Новые данные о переоценке клинической значимости побочных эффектов, связанных с приемом статинов

Следует отметить, что развитие побочных эффектов не должно быть ограничением для более широкого использования статинов с целью как первичной, так и вторичной профилактики осложнений. Подсчитано, что применение статинов у 10 000 человек в течение 5 лет приведет к развитию 1, 5, 75 и 7 случаев рабдомиолиза, миопатии, сахарного диабета и геморрагического инсульта соответственно, но при этом позволит предотвратить 1000 и 500 случаев развития тяжелых осложнений ССЗ при использовании статинов с целью вторичной и первичной профилактики соответственно [18]. По-видимому, широко распространяемая информация о побочных эффектах статинов влияет на частоту сообщений о развитии нежелательных явлений, которые связывают с применением препаратов, относящихся к этому классу. Так, результаты анализа данных о длительном наблюдении за участниками исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) после завершения приема статина в ходе РКИ, свидетельствовали об увеличении ча-

стоты сообщений о побочных эффектах статина в ходе наблюдения без использования слепого метода по сравнению с таковым при лечении с использованием двойного слепого метода в РКИ. Так, в ходе выполнения РКИ не было статистически значимых различий между группой приема статина и группой плацебо по частоте сообщений о болях в мышцах (отношение риска 1,03 при 95% ДИ от 0,88 до 1,21), в то время как в период приема статина без использования слепого метода у больных, принимавших статин, по сравнению с больными, которые никогда его не принимали, отмечалось статистически значимое увеличение частоты жалоб на боли в мышцах (отношение риска 1,41 при 95% ДИ от 1,10 до 1,79).

Такие данные подтверждаются и недавно опубликованными результатами метаанализа 22 плацебо-контролируемых РКИ, в которые в группы применения статинов и группы плацебо в целом были включены 66 024 и 63 656 участников соответственно [19]. Полученные в ходе выполнения метаанализа данные свидетельствовали о том, что в ходе наблюдения, средняя продолжительность которого достигала 4,1 года, частота стойкого прекращения исследуемого препарата в группах применения статинов и группе приема плацебо статистически значимо не различалась и составляла 13,3 и 13,9% соответственно (отношение шансов — ОШ=0,99 при 95% ДИ от 0,93 до 1,06). Причем результаты оказались сходными как в исследованиях по оценке эффективности применения статинов с целью как первичной профилактики осложнений ССЗ (ОШ=0,98 при 95% ДИ от 0,92 до 1,05; $p = 0,39$), так и вторичной профилактики (ОШ=0,92 при 95% ДИ от 0,83 до 1,05; $p = 0,43$). Результаты обобщенного анализа позволяли предположить, что частота развития миопатии также была сходной в группах статинов и группах плацебо (ОШ=1,2 при 95% ДИ от 0,88 до 1,62; $p = 0,25$). Таким образом, результаты метаанализа, включавшего данные о более чем 125 000 участников позволяли предположить отсутствие статистически значимых различий между группами статинов и группами плацебо по частоте стойкого прекращения исследуемого препарата и частоте развития миопатии.

В настоящее время среди мощных статинов розувастатин (Крестор) считается наиболее безопасным статином при использовании разных режимов его применения. В ходе выполнения исследования ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) по оценке влияния применения высокой дозы розувастатина (по 40 мг/сут) на прогрессирование атеросклероза коронарных артерий были получены данные о безопасности использования такой дозы препарата [20]. О безопасности интенсивного режима применения розувастатина свидетельствуют опубликованные в 2011 г. результаты исследования SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) [21], в которое были включены 1039 больных ИБС. В ходе исследования оценивали безопасность применения интенсивных режимов приема аторвастатина по 80 мг/сут и розувастатина по 40 мг/сут. Следует отметить, что использование розувастатина в такой дозе по сравнению с соответствующей дозой аторвастатина сопровождалось меньшей частотой увеличения концентрации в крови аспартатамино-трансферазы в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) и более (у 0,4 и 1,6% больных соответственно), аланин-амино-трансферазы – в 3 раза по сравнению с ВГН и более (у 0,7 и 2,1% больных соответственно), а также креатин-

**КРЕСТОР - первый и единственный статин*,
доказавший снижение общей смертности
в рамках первичной профилактики
сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³**



**КРЕСТОР®.
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

Регистрационный номер:
П N015644/01, ЛП-000226. Торговое
название: Крестор®. Международное
непатентованное название: розувастатин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые
плёночной оболочкой. Показания к применению. 1.

Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и

ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин; повышенная концентрация С-реактивного белка (>2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **Противопоказания.** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыровотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный приём циклоsporина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный приём циклоsporина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыровотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный приём фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **С осторожностью.** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжёлые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжёлые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. **Побочное действие.** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам (>1/100, <1/10) относятся: сахарный диабет 2-го типа; головная боль; головокружение; запор, тошнота, боли в животе; миалгия; астенический синдром. У пациентов, получающих Крестор®, может выявляться протенинурия. В большинстве случаев протенинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. * - Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 23.08.2016

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР
ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

AstraZeneca 

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

* По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин – JUPITER [1], аторвастатин – WOSCOPS [2], аторвастатин – ASCOT-LLA [3])

1, Ridker P et al, N Eng J Med 2008;359: 2195-2207. 2, Simes J, et al, European Heart Journal 2002 23(3):207-215.

3, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, Lancet.2003 Apr 5;361 (9364):1149-58.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru

CRE-RU-2460-18/07/2017

Реклама


КРЕСТОР®
розувастатин
Объединяет поколения!

фосфокиназы – в 10 раз по сравнению с ВГН и более (у 0,1 и 0,6% больных соответственно).

Заключение

Таким образом, применение статинов остается одним из основных подходов к первичной и вторичной профилактике осложнений ССЗ, а розувастатин является препаратом первого ряда в таких случаях в связи не только с доказательствами его эффективности, которые были получены в ходе выполнения исследований JUPITER и ряда других исследований, но и с более выраженным гиполипидемическим действием по сравнению с другими статинами, применяемыми в терапевтически эквивалентных дозах, что обуславливает и большую безопасность приема розувастатина. При выборе конкретного препарата розувастатина следует помнить, что доказательства эффективности такого статина были получены в ходе выполнения крупных РКИ при использовании оригинального препарата Крестор.

Литература

1. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults // J Am Coll Cardiol. 2014. Vol. 63(25 pt B). P. 2889–2934.
2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur Heart J. 2016. Vol. 37. P. 2999–3058.
3. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // N Engl J Med. 2015. Vol. 372. P. 2387–2397.

4. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease // N Engl J Med. 2017. Vol. 376. P. 1713–1722.
5. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // N Engl J Med. 2008. Vol. 359. P. 2195–2207.
6. Cannon C.P., Khan I., Klimchak A.C. et al. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease // JAMA Cardiol. 2017. [published online August 2, 2017]. doi:10.1001/jamacardio.2017.2289.
7. Virani S.S., Akeroyd J.M., Nambi V. et al. Estimation of eligibility for PCSK9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial: insights from the Department of Veterans Affairs // Circulation. 2017. Vol. 135. P. 2572–2574.
8. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D. et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease // Endocr Pract. 2017. Vol. 23 (Suppl 2). P. 1–87.
9. Smith S.C. Jr. Defining Potential Use of Nonstatin Therapies to Lower Blood Cholesterol Levels // JAMA Cardiol. 2017. [published online August 2, 2017]. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2290.
10. Kazi D.S., Moran A.E., Coxson P.G. et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease // JAMA. 2016. Vol. 316. P. 743–753.
11. Kazi D.S., Moran A.E., Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy-reply // JAMA. 2016. Vol. 316. P. 2152.
12. Svatikova A., Kopecky S.L. Cholesterol Management in the Era of PCSK9 Inhibitors // Curr Cardiol Rep. 2017. Vol. 19. P. 83.
13. Anderson J.L., Heidenreich P.A., Barnett P.G. et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measures and task force on practice guidelines // J Am Coll Cardiol. 2014. Vol. 63. P. 2304–2322.
14. Tice J.A., Kazi D.S., Pearson S.D. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors for treatment of high cholesterol levels: effectiveness and value // JAMA Intern Med. 2016. Vol. 176. P. 107–108.
15. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // Am J Cardiol. 2003. Vol. 92. P. 152–160.

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

Реклама



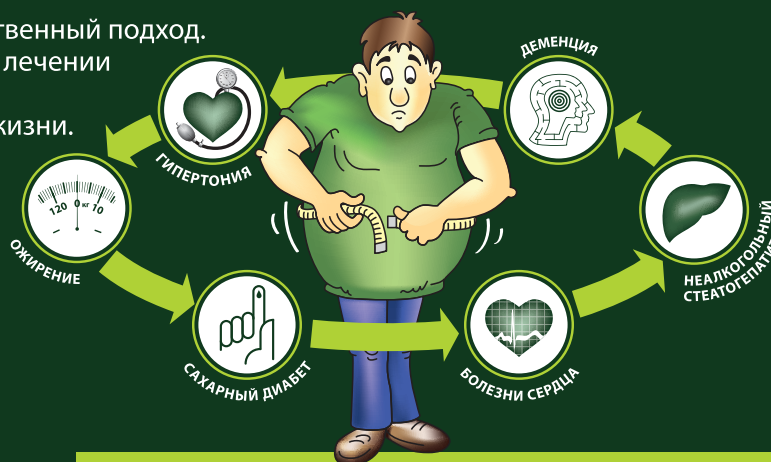
V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

ЗДАНИЕ МЭРИИ Г. МОСКВЫ, УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36 **27-28 НОЯБРЯ 2017**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ КОНГРЕССА:

- Сохранение общественного здоровья: межведомственный подход.
- Персонализированные подходы в профилактике и лечении метаболических нарушений.
- Программы по формированию здорового образа жизни.
- Активное долголетие и метаболическое здоровье.
- Новые технологии профилактики и лечения сахарного диабета.
- Современные технологии в профилактике и лечении сосудистых заболеваний.
- Женское здоровье и метаболизм.
- Метаболические нарушения у пациентов с заболеваниями почек.
- Актуальные аспекты медицины сна.
- Современные подходы к рациональному питанию.
- Метаболизм и репродуктивное здоровье в решении демографических проблем.



Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО. Регистрация на сайте: www.expodata.info обязательна!

В рамках конгресса состоится Пленарная сессия, посвященная 80-летию Московского областного Центра медицинской профилактики.

ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА: ТЕЛ.: +7 (495) 617-36-43/44; ФАКС: (495) 617-36-79
E-MAIL: expokomitet@gmail.com www.expodata.info vk.com/expodata



Технический организатор:



Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность

Профессор Н.А. Мазур

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В данном клиническом семинаре (лекции) обоснована необходимость оптимизации медикаментозного лечения больных со стабильной стенокардией. Качество терапии этой группы больных не соответствует современным возможностям. В большинстве случаев проводимое медикаментозное лечение не обеспечивает достижения целевого уровня контроля имеющихся факторов риска плохого прогноза жизни больных. В определенной степени неоптимальное лечение в целом способствует сохранению показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на уровне, который является одним из самых высоких в мире. Кроме неоптимального использования препаратов с доказанным положительным влиянием на выживаемость больных очень часто рекомендуются препараты, не имеющие таких доказательств. Большинство из них составляют группу так называемых метаболических препаратов. Их широкое назначение больным с разнообразными формами патологии, помимо сердечно-сосудистых заболеваний, стало своеобразной модой в медицине нашей страны, несмотря на отсутствие фармакоэкономического обоснования их пользы.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, статины, дезагреганты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, ивабрадин, нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин, мельдоний.

Для цитирования: Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность // РМЖ. 2017. № 14. С. 1067–1072.

ABSTRACT

Optimal drug treatment of patients with angina pectoris and its impact on mortality control

Mazur N.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

This article substantiates the need to optimize the drug treatment of patients with stable angina. The quality of therapy in this group of patients does not correspond to modern capabilities. In most cases, the applied drug therapy does not allow to control the existing risk factors of inappropriate prognosis of patients' life. To some extent, the inadequate treatment of angina pectoris generally contributes to maintaining a high mortality rate due to cardiac diseases in Russian Federation that is one of the highest in the world. Prescription of drugs with a proven positive effect is often based on non-optimal schemes. In addition to this, the drugs that do not have such effect are very often recommended. Most of them are the so-called metabolic drugs. Their wide appointment to patients with various forms of pathology, not only with cardiovascular diseases, has become a kind of fashion in the medicine of our country, despite the lack of a pharmacoeconomic basis for their benefits.

Key words: stable angina, statins, antiagregates, β -blockers, calcium channel antagonists, ivabradine, nitrates, nicorandil, trimetazidine, ranolazine, melatonin.

For citation: Mazur N.A. Optimal drug treatment of patients with angina pectoris and its impact on mortality control // RMJ. 2017. № 14. P. 1067–1072.

Данные Федеральной службы государственной статистики РФ [1] свидетельствуют о том, что в нашей стране показатель смертности (на 1000 жителей в год) является одним из самых высоких в мире и сопоставим с таковым в странах Африки, в частности в Руанде и Камеруне. Самой частой причиной смерти, согласно статистике, в нашей стране по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания, и при этом треть случаев смерти, по данным Минздрава, происходят по «неуточненным причинам». По данным Росстата за 2015 г. и за январь – июнь 2016 г., абсолютные результаты рождаемости, смертности и миграции практически повторяют прошлогодние, которые, в свою очередь, мало меняются уже 4 года подряд. В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила в ежегодном докладе, что продолжительность жизни мужчин в России самая короткая среди населения Европы и Средней Азии: российские мужчины в среднем доживают лишь до 62,8 года.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности стенокардия, является наиболее распространенной. Поэтому длительное лечение этой группы больных, обеспечивающее снижение летальности, является актуальной задачей для нашего здравоохранения.

До настоящего времени выбор терапии осуществлялся на основании результатов, полученных в исследованиях, которые, как считалось, были выполнены в соответствии с требованиями доказательной медицины. Но в 2016 г. было опубликовано сообщение о создании Академического консорциума, членами которого стали известные в Европе и США кардиологи, с целью независимого контроля качества проведенных исследований и полученных в них результатов. Необходимость создания данного консорциума продиктована выявленными проблемами, связанными с представлением всех данных из проведенных исследований, отклонениями в опубликованных результатах и отборе данных, а также представлением множества исходно не

запланированных вторичных анализов, – все это увеличивает риск скрытых ложных результатов. Поэтому предложено с помощью независимой международной группы экспертов осуществление в течение двух лет повторного анализа представленных результатов исследований. Сегодня медицина должна из эры доказательной вступить в эру точной, что позволит защитить больных от бесполезной и, возможно, опасной для жизни терапии [2].

Лечение

Для уменьшения смертности в стране, кроме организации профилактических мероприятий среди населения, важной задачей является также обеспечение оптимального лечения заболевших. Результаты исследований, ранее проведенных сотрудниками кафедры кардиологии, показали, что лечение, например, больных стенокардией не является оптимальным [3]. Обследование этих больных до включения в исследования выявило, что на терапии статинами уровень содержания в крови общего холестерина в среднем составил 5,1 ммоль/л, а липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 3,4 ммоль/л. Недостаточно также контролировалась частота сердечного ритма (ЧСС) на терапии бета-адреноблокаторами (β -АБ). Медиана данных, характеризующих ЧСС на исходно зарегистрированных с помощью суточного ЭКГ-мониторирования по Холтеру, составила 72 в минуту, а после индивидуального подбора дозы под нашим наблюдением уменьшилась до 65 в минуту ($p < 0,05$), что сочеталось с уменьшением величины суммарного индекса ишемической нагрузки с 2,9 до 0,4 мВ \times мин спустя 3 мес. от начала наблюдения. В другом исследовании, выполненном спустя 3 года, полученные результаты показали, что лечение таких больных оставалось не на оптимальном уровне [4]. Кроме неадекватного контроля прогностически значимых факторов риска плохого исхода широко использовались препараты, не имеющие доказательств положительного влияния на показатель общей летальности (наиболее значимой конечной точки). В частности, снижение содержания в крови ЛПНП до целевого уровня выявлено только у 5% обследованных, а избыточная масса тела (более 25 кг/м²) – у 74%. Кроме того, несмотря на то, что 86% включенных в исследование пациентов принимали β -АБ, у них сохранялись приступы стенокардии II или III функционального класса, а ЧСС, по данным суточного мониторирования ЭКГ, составила в среднем 70 в минуту.

Кроме неоптимального использования препаратов с доказанным положительным влиянием на выживаемость больных очень часто рекомендуются препараты, не имеющие таких доказательств. В предыдущие годы, по данным Агентства РМВС, за 2005 г. среди препаратов, выдаваемых больным по льготному списку, триметазидин (Предуктал) по затратам занимал 1-е место, мельдоний (Милдронат) – 32-е место, а симвастатин (Вазилип, Симвакард) – лишь 53-е и 172-е соответственно. В те же годы проведенный опрос кардиологов из многих стран Западной Европы (Euro Heart Survey) показал, что менее 1% врачей рекомендовали прием «метаболических препаратов» [5].

В связи с тем что у абсолютного большинства больных стенокардией ее возникновение обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных артерий, для торможения его прогрессирования и для снижения риска развития атеротромбоза в настоящее время, кроме немедикаментозных мероприятий, рекомендуется проведение терапии с помощью статина и дезагреганта (доказательства класса А).

В руководстве, принятом в США в 2013 г., имеющиеся сегодня **статины** и их дозы в зависимости от их эффективности разделены на 3 группы [6]. **К первой группе** отнесены препараты высокоинтенсивного действия: а) аторвастатин в суточной дозе 40 мг (в редких случаях может применяться 80 мг, что связано с повышенным риском развития побочных действий, в частности миопатии); б) розувастатин в дозе 20–40 мг/сут. Такая терапия у многих больных приводит к снижению содержания ЛПНП более чем на 50% от исходного уровня. **Ко второй группе** относятся препараты с умеренно интенсивным эффектом (снижение содержания ЛПНП на 30–50%): аторвастатин в дозе 10 и 20 мг/сут, розувастатин – 5 и 10 мг/сут, симвастатин – 20 и 40 мг/сут, правастатин – 40 и 80 мг/сут, питавастатин – 2–4 мг/сут. **Третья группа** включает препараты низкоинтенсивного действия (снижение содержания ЛПНП менее чем на 30%): симвастатин – 10 мг/сут, правастатин – 10 и 20 мг/сут, ловастатин 20 мг/сут, флувастатин – 20 и 40 мг/сут, питавастатин – 1 мг/сут. Польза от высокоинтенсивной терапии у больных ИБС является строго доказанной. Умеренно интенсивная терапия показана больным с плохой переносимостью высокоинтенсивных препаратов. Терапию у лиц старше 75 лет начинают с умеренно интенсивной и при ее хорошей переносимости и недостаточном снижении ЛПНП переходят на высокоинтенсивную терапию. Низкоинтенсивная терапия не влияет на прогноз жизни и даже может оказать отрицательное влияние, например, на отложение кальция в стенке коронарных артерий.

Полученные в двух наших исследованиях данные свидетельствуют, что в практическом здравоохранении у большинства больных терапию статинами следует считать малоинтенсивной. Поэтому в целом она не может обеспечить снижения летальности и в большинстве случаев с медицинской точки зрения является бесполезной.

При выборе терапии следует учитывать возможность взаимодействия с другими препаратами, включая их метаболизм, которые используются при лечении больного, имеющего не только сердечно-сосудистую патологию, но и коморбидные состояния. В метаболизме статинов активное участие принимают изоферменты цитохрома P450, и только розувастатин не подвергается метаболизму с участием этой системы. Следует учитывать, что многие кардиологические препараты, а также некоторые антибиотики, психотропные и другие классы лекарственных средств подвергаются метаболизму именно с участием этих изоферментов, что влияет на концентрацию препаратов и увеличивает риск побочных действий, в т. ч. жизнеопасных.

Дезагреганты у больных хронической формой ИБС, включая больных стенокардией стабильного течения, также имеют доказательства пользы (уровень А), т. к. при длительном лечении достоверно снижают риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти. Из имеющихся сегодня препаратов этой группы Европейским обществом кардиологов [7] рекомендовано для лечения больных стенокардией использовать ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрел. Новые препараты – тикагрелор, прасугрел – получили доказательства пользы только у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых было выполнено экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента. В единственном исследовании у больных после перенесенного спустя

1–3 года ИМ не было получено убедительных доказательств преимущества тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, т. к. общая смертность была одинакова при терапии этими препаратами [8]. Снижение кардиоваскулярных событий сочеталось с увеличением летальности от других причин. Очевидно, что без определения дополнительных показаний и противопоказаний его применение у больных хронической ИБС неоправданно. Прасугрел у больных стенокардией не изучался, но в проведенных исследованиях у больных, перенесших ОКС, препарат достоверно на 32% увеличивал риск больших кровотечений при сравнении с группой больных, получавших длительно клопидогрел [9], хотя при этом лишь на 19% снизился риск кардиоваскулярных осложнений. И поэтому вероятно, что и его применение у больных стабильной формой ИБС также не улучшит прогноз их жизни в сравнении с клопидогрелом.

Данных по сравнительной оценке АСК и клопидогрела очень мало. В первом исследовании при внедрении в широкую практику клопидогрела было установлено, что в группе больных, получавших клопидогрел, было достоверно меньше случаев ишемического инсульта, ИМ или смерти от болезни сосудистой системы ($p=0,04$). Кроме того, наблюдалось меньше кровотечений, потребовавших госпитализации больных [10]. Клинические наблюдения в дальнейшем подтвердили, что при терапии клопидогрелом возникает меньше желудочно-кишечных побочных действий. В недавно опубликованном большом исследовании (3862 больных после перенесенного ишемического инсульта) сравнили отдаленные результаты терапии АСК и клопидогрелом [11]. Терапия клопидогрелом ассоциировалась с более низким риском развития больших кардиоваскулярных заболеваний ($p<0,001$), включая рецидивы инсульта ($p<0,001$).

Сравнение в нашем исследовании дезагрегационной активности этих препаратов с помощью метода световой агрегометрии у одних и тех же больных (метод «кроссовер»), показало, что у получавших клопидогрел более чем в 2 раза чаще был достигнут целевой уровень снижения агрегации тромбоцитов (остаточная реактивность менее 46%). С этим, вероятно, и связано различие в эффективности длительной терапии АСК и клопидогрелом [12].

К препаратам, оказывающим положительное влияние на прогноз жизни у больных с документированной ИБС (больные, перенесшие ИМ и в большинстве имеющие болевую или безболевую форму ишемии миокарда), относятся также **β -АБ**. Метаанализ данных, полученных в исследованиях, которые были опубликованы с января 1966 г. по октябрь 2002 г., продемонстрировал, что такая терапия обеспечивает снижение летальности на 19–48% и частоты повторного ИМ на 28% [13]. При выборе препарата из этой группы предпочтение должно быть отдано наиболее изученным **кардиоселективным препаратам длительного действия** (метопрололу сукцинату, бисопрололу, атенололу), которые также вызывают наименьшее количество побочных реакций. **Неселективный β -АБ** с вазодилатирующим действием – карведилол оказывает достоверно меньшее пульсурежающее действие и в меньшей степени влияет на летальность больных с кардиоваскулярной патологией [14]. Небиволол также обладает вазодилатирующим действием и не имеет вовсе доказательств положительного влияния на выживаемость больных при длительной терапии [15]. Количество умер-

ших, получавших препарат или плацебо, достоверно не отличалось (15,8% vs 18,1% соответственно, $p=0,2$).

Выбор индивидуальной дозы β -АБ осуществляется с помощью контроля ЧСС, уровня артериального давления (АД) и ее переносимости. Целевой уровень ЧСС составляет около 60 в минуту [16]. Но при недостаточном контроле приступов стенокардии напряжения ЧСС может быть снижена до 50 в минуту при условии хорошей переносимости больным.

У больных с противопоказаниями к β -АБ или при появлении выраженных побочных действий альтернативным выбором для контроля стенокардии становятся **пульсурежающие антагонисты Ca^{++}** (верапамил, дилтиазем) с пролонгированным действием. Кроме того, у больных с вазоспастической стенокардией они являются препаратами первого выбора, т. к. β -АБ у таких больных ухудшают течение стенокардии. Подобно β -АБ, действие антагонистов кальциевых каналов было также изучено у больных, перенесших ИМ, но в значительно меньшем количестве исследований. Это обусловлено тем, что к этому времени уже были получены данные о пользе β -АБ, и в это же время стали активно изучать пользу ЧКВ.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях DAVID-1 и DAVID-2 получены положительные результаты терапии верапамилем относительно прогноза жизни у больных ИБС, не имевших систолической формы сердечной недостаточности (СН) [17]. Верапамил в дозе 120 мг 3 р./сут (при появлении побочных действий доза уменьшалась) был назначен спустя 7–15 дней после перенесенного ИМ у 1775 больных. Наблюдение продолжалось в среднем 16 мес. У больных без СН отмечено достоверное снижение смертности на 22% ($p=0,02$), реинфаркта на 27% и других больших сосудистых осложнений на 24% ($p=0,01$). При сравнении результатов в группе верапамила и группе плацебо у больных с СН различий в этих показателях не установлено.

Только в одном исследовании у 809 больных со стабильной формой стенокардии двойным слепым методом сравнили действие верапамила СР 240 мг 2 р./сут и метопролола СР 200 мг 1 р./сут [18]. При появлении побочных действий доза препаратов уменьшалась в 2 раза. Спустя 6 лет от начала терапии показатели летальности оказались низкими, различия в эффективности обоих препаратов оказались недостоверными (5,4% vs 6,2%, $p>0,05$). Эти результаты сопоставимы с теми, которые были получены в дальнейших исследованиях оптимальной медикаментозной терапии.

Эффект дилтиазема изучен на группе больных, перенесших ИМ, которым препарат назначался спустя 3–15 дней после начала заболевания в дозе 60 мг 2 или 4 р./сут, и сравнивался с эффектом плацебо [19]. Наблюдение в течение 12–52 мес. показало, что у больных с ИМ без зубца Q на терапии дилтиаземом отмечено снижение частоты повторного ИМ и внезапной смерти по сравнению с эффектом плацебо на 33% ($p=0,05$). Но у больных с признаками застоя крови в легких отмечено достоверное увеличение летальности.

В исследовании ACTION [20] оценена польза терапии больных стенокардией нифедипином GITS (кишечно-растворимая форма длительного действия) в дозе 30–60 мг/сут (3825 больных) в сравнении с группой плацебо (3840 больных). Отдаленные результаты показали, что общая смертность в этих группах достоверно не от-

личалась, частота возникновения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) была одинаковой (558 vs 562 случая). На терапии нифедипином отмечены лишь более низкие показатели систолического и диастолического АД (на 6/3 мм Hg соответственно). Поэтому дигидропиридиновая группа антагонистов кальция сегодня используется только в комбинации с β -АБ в случае их недостаточной эффективности при лечении больных стенокардией, и особенно в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

У больных с вазоспастической стенокардией антагонисты кальция являются препаратами первого выбора, β -АБ могут ухудшить проявления вазоспазма.

У больных с недостаточным антиангинальным эффектом от терапии β -АБ, пульсурежающим антагонистом кальция в качестве дополнительной терапии руководство Европейского общества кардиологов рекомендует препараты группы **нитратов короткого и длительного действия**, а также **активатор калиевых каналов** – никорандил (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА», Россия).

Нитраты, являясь донором оксида азота (NO), и никорандил – активатор АТФ-зависимых калиевых каналов оказывают вазодилатирующее, антиишемическое действие. Никорандил, активируя калиевые каналы в митохондриях, обладает также кардиопротекторным действием, с которым, вероятно, и связано его положительное влияние на выживаемость больных, что отличает его от нитратов.

Из группы доноров NO широкое применение получили нитроглицерин короткого действия (таблетки, спрей) и изосорбид динитрат короткого и длительного действия (таблетки, спрей). Препараты короткого действия применяются для купирования приступов стенокардии и для увеличения толерантности к физическим нагрузкам непосредственно перед физическим стрессом. Продолжительность терапевтического действия у нитроглицерина – в пределах 15–30 мин, а у изосорбида динитрата – 1–2 ч [21].

Индивидуальные эффективные дозы при рассасывании для нитроглицерина составляют 0,25–1,0 мг, для изосорбида динитрата в виде таблетки – 2,5–10 мг, а в виде спрея – 1,25–3,75 мг. Для приема внутрь с целью предупреждения приступов доза изосорбида динитрата короткого действия составляет 10–40 мг, а длительного действия – 40–120 мг, что обусловлено неодинаковой биодоступностью у разных больных. Метаболит изосорбида динитрата – моонитрат характеризуется 100% биодоступностью, и поэтому его назначают в одинаковой дозе всем больным. Доза моонитрата в обычной лекарственной форме – 20 мг, а в форме пролонгированного действия – 50 мг. При приеме препарата натошак действие проявляется спустя 30–60 мин и продолжается 8–14 ч.

При приеме доноров NO у большого числа больных формируется толерантность, и эффективность препаратов резко снижается. Во избежание этого рекомендуется однократный их прием утром при приступах стенокардии в дневное время, и перед сном при приступах во время сна. В дневное время при редких приступах целесообразно пользоваться лекарственной формой короткого действия. На сегодня доказана польза терапии никорандилом вместо нитратов. Никорандил начиная с 1999 г. широко используется в странах Европы. В 2009 г. он зарегистрирован в РФ и производится под названием Кординик®.

Доказательства пользы терапии никорандилом получены в нескольких исследованиях, и в частности у больных хронической ИБС (JCAD) в исследовании, выполненном в Японии [22]. В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование были отобраны данные наблюдений из карт 13 812 больных с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, стенокардией, перенесших ИМ, а также с острым ИМ (21,4% от общего числа). Больные на терапии наблюдались в среднем 2,7 года. Терапия никорандилом по сравнению с контролем высокодостоверно ($p=0,0008$) уменьшила частоту возникновения основной конечной точки (общая летальность и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). В другом исследовании, OACIS (Япония, $n=1846$, медиана периода наблюдения 709 дней), пациентам с острым ИМ, перенесшим ЧКВ, никорандил, назначенный перорально с момента выписки, снижал риск возникновения смерти от любых причин на 50,5% ($p=0,0393$) вне зависимости от результата проведенного ЧКВ [23]. Эти данные подтвердили результаты ранее выполненного исследования IONA [24]. В это проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 5126 больных стабильной стенокардией, из которых большинство перенесли ИМ (66%). Никорандил назначался дополнительно к стандартной терапии. В результате сравнения с контрольной группой в группе исследования наблюдалось уменьшение частоты возникновения коронарных событий (внезапная смерть, смерть от ИБС, ИМ и госпитализация в связи с болью в груди) на 17% ($p=0,014$), риск развития ОКС был меньше на 21% ($p=0,028$).

В отличие от нитратов никорандил не вызывает толерантности, и фармакотерапевтическое действие препарата на сердечно-сосудистую систему остается постоянным, включая контроль ишемии миокарда и повышение физической выносливости, снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек, улучшение эндотелиальной функции [25, 26]. Никорандил способен снижать частоту развития аритмий [27], уменьшать тромбообразование за счет снижения агрегации тромбоцитов и влияния на систему фибринолиза [28], стабилизировать коронарную бляшку [29], способствовать уменьшению выраженности свободнорадикального окисления [30] и нормализовать симпатическую нервную активность в сердце [31, 32]. В рекомендуемых дозах он не влияет на АД, ЧСС, на проводимость и сократимость миокарда, на липидный обмен и метаболизм глюкозы и применяется как для купирования (20 мг под язык), так и для профилактики (10–20 мг 2–3 р./сут) приступов стенокардии (класс доказательств IIa [7]). Руководство Европейского общества кардиологов рекомендует никорандил также для лечения больных микрососудистой стенокардией.

Для лечения больных стабильной стенокардией, кроме того, рекомендуется использовать **ингибиторы АПФ (иАПФ)**, особенно после перенесенного ИМ (уровень доказательности А–В). В длительных исследованиях больных после перенесенного ИМ были изучены не все иАПФ, а только каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл, трандолаприл и зофеноприл. Терапию начинали с малых доз и при хорошей переносимости постепенно повышали до целевой. Целевые суточные дозы составили: для каптоприла 25–50 мг 3 раза, эналаприла – 5–10 мг 2 раза, лизиноприла – 30–35 мг 1 раз, рамиприла – 5 мг 2 раза, трандолаприла – 4 мг 1 раз, зофеноприла – 30 мг 2 раза. Наи-



более значимое снижение летальности отмечено у больных с СН, увеличенным конечным диастолическим объемом, фракцией выброса <45%, АГ и сахарным диабетом (СД). В опубликованных в 2016 г. данных, полученных в течение 3 лет наблюдения за 45 697 больными, перенесшими ИМ и получавшими иАПФ/антагонист рецепторов ангиотензина II, показано достоверное снижение летальности (17,4% vs 25,4% соответственно) по сравнению с группой, не получавшей такой терапии. Выживаемость на данной терапии была выше независимо от функционального состояния почек, включая находящихся на гемодиализе. Риск повторного ИМ также был меньше [33].

Больные с хроническими формами заболеваний (9541 человек), обусловленных атеросклерозом артерий и проявлявшихся стенокардией, перенесенным ИМ, ЧКВ, аорто-коронарным шунтированием, поражением мозговых и артерий нижних конечностей, а также имевших СД и другие факторы риска, были включены в рандомизированное двойное слепое исследование NOPE [34]. В среднем наблюдение продолжалось 4,5 года. Терапия рамиприлом 10 мг/сут достоверно снизила общую летальность (10,4% vs 12,2% соответственно на рамиприле и плацебо, $p < 0,005$), включая летальность от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риск развития ИМ, инсульта нефатального течения ($p < 0,001$). Во втором исследовании, EUROPA, у 12 218 больных хронической ИБС оценили влияние периндоприла в дозе 8 мг/сут [35]. Спустя в среднем 5 лет были зарегистрированы следующие результаты: показатели общей летальности при терапии препаратом и терапии плацебо не отличались, а кардиоваскулярная летальность составила 3,5% vs 4,1% соответственно, $p = 0,1$. Но даже в подгруппе больных СД не отмечено положительного влияния на первичную конечную точку (12,6% vs 15,5%, $p = 0,13$). Частота развития инсульта в группе лечения и контроля практически была одинаковой (1,6% vs 1,7%). При этом в группе лечения периндоприлом АД снизилось на 5/2 мм Hg (систолическое и диастолическое соответственно), т. е. гипотензивный эффект периндоприла в дозе 8 мг крайне невелик. Поэтому Федеральное агентство по контролю за медикаментами и продуктами питания (FDA, США) рекомендовало дозу периндоприла титровать до эффективной. Максимальная доза, разрешенная в США, составляет 16 мг. Сравнивая с положительными результатами, полученными в исследовании NOPE, можно предполагать, что отсутствие влияния периндоприла на наиболее важную конечную точку – общую летальность – связано с недостаточной его дозой. Относительное уменьшение комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, остановка сердца) сопровождалось увеличением летальности от других причин. Поэтому неоправданно считать, что имеется польза от терапии этим иАПФ в указанной дозе.

К широко используемым в нашей стране **препаратам, не имеющим доказательств положительного влияния** на отдаленные исходы у больных стенокардией, относится, в частности, ивабрадин. В первом длительном сравнительном исследовании у 889 больных стенокардией [36] оценили пользу от терапии ателололом 50 мг 1 р./сут в сочетании с плацебо (контрольная группа) и ателололом в сочетании с ивабрадином в дозе 5–7,5 мг 2 р./сут (основная группа). В результате терапии в течение 4-х месяцев в основной группе по сравнению с контрольной отмечено увеличение продолжительности выполнения нагрузки на 16,6 с (24,3 с vs 7,7 с).



*Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство*

**Европейский
стандарт
здоровья**

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



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru


ПИК-ФАРМА
www.pikfarma.ru

Никорандил включен в рекомендации:

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

Во втором большом исследовании, SIGNIFY, включавшем 19 102 больных ИБС с ЧСС >70 в минуту, ивабрадин назначался в дозе 5–10 мг 2 р./сут или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Наблюдение продолжалось в среднем 2,3 года. В группе больных со стенокардией II функционального класса и выше (12 045 человек) отмечено достоверное ($p < 0,02$) увеличение риска ИМ, кардиоваскулярной летальности. Кроме того, увеличилась частота возникновения брадикардии, фибрилляции предсердий и удлинился интервал QT. В итоге был сделан вывод, что терапия ивабрадином не может быть полезной у больных со стабильной ИБС [37]. Кроме того, метаанализ результатов рандомизированных исследований (всего 40 437 больных) подтвердил, что у больных, принимавших ивабрадин, риск развития фибрилляции предсердий был выше на 24%, чем у принимавших плацебо [38].

Вторым препаратом, который очень широко используется в нашей стране для лечения больных ИБС, является **триметазидин**, изучавшийся во множестве исследований, включавших небольшое количество больных. Исследования его влияния на отдаленные исходы у больных стенокардией не проводились. Одним из первых было исследование TRIMPOL, в котором показано, что данный препарат при сравнении с плацебо увеличивает время выполнения пробы с нагрузкой на 20,1 с [39]. Только в одном европейском многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании участвовали 19 275 больных с острым ИМ. В сравнении с плацебо была оценена эффективность внутривенного введения триметазида 40 мг, а затем инфузии по 60 мг в течение 2 дней [40]. В группе больных, лечившихся с помощью тромболитиков, отмечена тенденция к увеличению летальности в группе принимавших триметазидин. В этой группе больных достоверно чаще возникали приступы желудочковой тахикардии. К сожалению, до настоящего времени не изучено влияние триметазида на стенокардию в случае развития у больных ИМ, в частности, не исследован вопрос, проявляется ли у них данный проаритмический эффект.

В 2011 г. Французское регуляторное медицинское агентство инициировало пересмотр профиля безопасности триметазида [41]. В ходе пострегистрационного мониторинга получены сообщения о развитии синдрома Паркинсона (совокупность симптомов, включающих тремор, мышечную ригидность, постуральную неустойчивость, синдром беспокойных ног и другие двигательные нарушения у больных, не имевших болезни Паркинсона в анамнезе), а также других выраженных побочных действий (звон в ушах, нарушения зрения) на фоне приема триметазида. Данные нарушения носили обратимый характер и исчезали после прекращения приема препарата, что окончательно подтверждает их связь с триметазином. Агентство пришло к выводу, что риск развития серьезных побочных действий превышает пользу по всем одобренным ранее показаниям.

С недавнего времени в нашей стране начали использовать **ранолазин** в дозе 500–1000 мг 2 р./сут, который тормозит транспорт натрия через ионные каналы и накопление внутри клеток кальция, что приводит к появлению ишемии и дисфункции миокарда и развитию его электрической нестабильности. Препарат разрешен в США для лечения больных стенокардией в сочетании с гипотонией или брадикардией. Ранолозин удлиняет интервал QT. Его антиишемическое действие выражено весьма слабо. В исследовании CARISA [42] у 823 больных стенокардией

стандартная терапия, включавшая ранолазин или плацебо, сочеталась с увеличением продолжительности выполненной нагрузки в первой группе на 115 с, во второй – на 91 с, т. е. абсолютный прирост составил лишь 24 с. Влияние терапии ранолазином на прогноз жизни изучено только в одном исследовании, MERLIN-TIMI, у 3162 больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST [43]. В течение длительного времени, кроме стандартной терапии, больные получали ранолазин или плацебо. Частота случаев кардиоваскулярной смерти, ИМ или рецидива тяжелой ишемии миокарда в обеих группах была одинаковой, т. е. препарат не оказал никакого влияния на выживаемость больных и даже на риск рецидива ишемии миокарда.

Результаты изучения **мельдония** представлены в обзоре М.Е. Стаценко и С. В. Туркина [44]. В малочисленной группе больных стабильной стенокардией было определено, что препарат в дозе 1000 мг/сут повышает толерантность к физической нагрузке на 35,18+53,29 с. Имеется указание о проведении многоцентрового исследования, но опубликованных данных не представлено. До настоящего времени, несмотря на многолетнюю историю использования мельдония у больных с разнообразной патологией, нет данных о его влиянии на выживаемость.

В заключение следует констатировать, что применение у больных стенокардией лекарственных средств, которые не оказывают влияния на прогноз жизни, но вызывают серьезные побочные эффекты, не может считаться оптимальной терапией ни с медицинской точки зрения, ни с точки зрения фармакоэкономической обоснованности. Решая вопрос о выборе терапии, очень важно помнить высказывание немецкого философа Е. Lambert: «Есть больные, которым нельзя помочь, но нет больных, которым нельзя не навредить».

Статья впервые опубликована в Consilium Medicum. 2017. Т. 19. №1. С. 30–35.

Литература

- Интернет-ресурс: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/demography> [Internet-resurs: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/demography> (in Russian)].
- The Academic Research Organization Consortium for Continuing Evaluation of Scientific Studies – Cardiovascular (ACCESS CV). Sharing Data from Cardiovascular Clinical Trials – A Proposal // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. P. 407–409.
- Саютина Е.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и др. Контроль ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения с многососудистым атеросклеротическим поражением // Кардиология. 2012. №8. С. 15–19 [Sajutina E.V., Chigineva V.V., Zolozova E.A. i dr. Kontrol' ishemii miokarda u bol'nyh stenokardiej naprjazhenija s mnogososudistym ateroskleroticheskim porazheniem // Kardiologija. 2012. №8. S. 15–19 (in Russian)].
- Карлова Н.А., Золозова Е.А., Пшеницин А.И. и др. Оценка терапевтической эффективности и безопасности оригинального препарата бисопролола и его дженерика бипрола у больных стабильной стенокардией // Кардиология. 2015. №1. С. 23–28 [Karlova N.A., Zolozova E.A., Pshenicin A.I. i dr. Ocenka terapevтической jeffektivnosti i bezopasnosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika biprola u bol'nyh stabil'noj stenokardiej // Kardiologija. 2015. №1. S. 23–28 (in Russian)].
- Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study // Eur. Heart. J. 2005. Vol. 26. P. 1011–1022.
- ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. 2013.
- ESC guidelines stable coronary artery disease // Eur Heart J. 2013. Vol. 34(38). P. 2927–2928.
- PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction // N Engl J Med. 2015. Vol. 372. P. 1791–1800.
- Serebruany V.L. The TRITON versus PLATO trials: differences beyond platelet inhibition // Thromb Haemost. 2010. Vol. 103(2). P. 259–261.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. 1996. Vol. 348(9038). P. 1329–1339.

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

Роль эплеренона в лечении кардиоваскулярной патологии

К.м.н. А.А. Трошина

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Заболеваемость сердечно-сосудистой патологией сохраняет лидирующую позицию по причине инвалидизации и смертности во всем мире. Наиболее значимыми (по социальной и экономической нагрузке) в сердечно-сосудистом континууме являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, в США – почти в 2 раза ниже (7%). В 2013 г. каждое 9-е свидетельство о смерти в Соединенных Штатах было связано с ХСН. На сегодняшний день, говоря о лечении сердечно-сосудистых заболеваний, важно отметить, что пациент должен получить патогенетическую терапию не только для коррекции качества жизни, но и для улучшения прогноза, снижения риска сердечно-сосудистой смертности. В данной статье приведены современные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХСН (ESC 2016, АНА 2016). Отражен комплексный подход в выборе патогенетической терапии, и в частности по применению одного из современных фармакологических препаратов – эплеренона (Эспиро, Polpharma, S.A., Польша) при лечении кардиоваскулярной патологии. Затронуты вопросы эффективности и безопасности назначения препарата пациентам с сочетанием ИБС и ХСН.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон, Эспиро.

Для цитирования: Трошина А.А. Роль эплеренона в лечении кардиоваскулярной патологии // РМЖ. 2017. № 14. С. 1073–1076.

ABSTRACT

The role of eplerenone in treatment of cardiovascular pathology

Troshina A.A.

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

² City Clinic No. 52, Moscow

The cardiovascular pathology keeps a leading position among the reasons for disability and mortality worldwide. Ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) have the most significant social and economic value in the cardiovascular continuum. The prevalence of IHD in our country is 13.5%, in the US - almost 2 times lower - 7%. In 2013 every 9th death certificate in the United States was associated with CHF. To date, when talking about the treatment of cardiovascular diseases (CVD), the clinician needs to assign the pathogenetic therapy in order not only to correct the patient's quality of life, but also to improve the prognosis, reduce the risk of cardiovascular mortality. This article shows the positions of current clinical recommendations for the diagnosis and treatment of CHF (ESC 2016, AHA 2016). The complex approach in the choice of pathogenetic therapy is reflected, in particular the use of one of the modern pharmacological preparations of eplerenone (Espiro (Polpharma, S.A., Poland)) in the treatment of cardiovascular pathology. The article discusses the efficacy and safety of using this drug in patients with a combination of ischemic heart disease and chronic heart failure.

Key words: ischemic heart disease, chronic heart failure, mineralocorticoid receptor antagonists, eplerenone, espiro.

For citation: Troshina A.A. The role of eplerenone in treatment of cardiovascular pathology // RMJ. 2017. № 14. P. 1073–1076.

Сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) связано 57% смертности в РФ [1, 2] и 30% – в мире [2, 3]. Наиболее значимыми (по социальной и экономической нагрузке) в сердечно-сосудистом континууме являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, в США – почти в 2 раза ниже (7%) [4]. В 2013 г. каждое 9-е свидетельство о смерти (из общего количества смертей – 284 388) в Соединенных Штатах было связано с сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. ХСН – закономерный итог развития таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), ИБС. Более редкими причинами служат пороки сердца, сахарный диабет (СД), заболевания почек и др. Из-за высокой смертности в США СН называют «сертификатом смерти» [5], а в Европе считают, что именно СН вызывает «эпидемию госпитализаций» [6].

Классификация СН

Согласно современным рекомендациям, диагнозу СН должен соответствовать комплекс определенных клинико-функциональных проявлений. Интересный подход предложило Американское общество кардиологов, дополнив общепринятую классификацию функциональных классов СН (NYHA I–IV) стадийной клинико-патофизиологической классификацией течения СН (стадии А–D) [5, 7]. Американские коллеги обсуждают параллельное течение СН с АГ и другими нозологиями и акцентируют внимание на взаимосвязанной стратегии лечения.

Стадия А («пре-СН») имеет место при наличии факторов риска (АГ, СД, ожирение, дислипидемия, курение, сосудистое старение, интоксикация), которые выступают триггерами развития СН. При правильной коррекции факторов риска это наиболее благоприятная стадия для предотвращения СН. Стадия В характеризуется поражением

органов-мишеней, в частности ремоделированием миокарда. Стадия С – «клиническая СН» с систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и проявлениями клинических симптомов [7]. Стадия D – стадия рефрактерной, терминальной СН [3]. Предложенная классификационная схема «А-D» нашла свое отражение в последних рекомендациях по лечению СН в США [5] и коррелирует с рекомендациями по лечению АГ [8]. Европейские исследователи пока применяют традиционную классификацию СН по классам (NYHA I–IV) [6]. Российские рекомендации используют объединенную классификацию Василенко – Стражеско и NYHA I–IV [9].

Лечение

Выбор лечения на любом этапе заболеваний кардиоваскулярного континуума включает назначение патогенетической и симптоматической терапии. По современным представлениям при этом огромное значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а в стадии ХСН блокада РААС является основной задачей фармакотерапии. Период конца XX – начала XXI в. отмечен усиленным вниманием к доказательной базе клинической эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) во всех областях кардиофармакологии. Однако на фоне успешного применения иАПФ и БРА II значимость другого важнейшего компонента РААС – альдостероновой системы – в патогенезе событий сердечно-сосудистого континуума была преуменьшена.

Результаты крупных клинических испытаний последних десятилетий: *RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)*, *EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)*, *EMPHASIS-HF*

(Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) – демонстрируют, что воздействие на альдостероновое звено РААС позволяет улучшить прогноз жизни пациентов (повышение выживаемости и улучшение качества жизни) при ХСН.

Роль альдостерона в прогрессии ССЗ

Гормон альдостерон, который секретируется в клубочковой зоне надпочечников, впервые был получен S.A. Simpson et al. более 50 лет назад. Мы знаем, что гиперальдостеронизм – один из ключевых моментов патогенеза ХСН (вне зависимости от причины ее возникновения) [9–12]. Чем обусловлена высокая концентрация альдостерона при ХСН? С одной стороны, повышенной продукцией гормона надпочечниками в связи с гиперактивацией РААС, с другой – нарушенной инактивацией альдостерона в печени. Таким образом, задержка натрия и жидкости под влиянием альдостерона приводит к объемной перегрузке сердца. При этом альдостерон способствует развитию фиброза миокарда, снижая компенсаторные возможности сердца (одновременно повышая риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти) [10, 13, 14]. В итоге этих патофизиологических процессов у пациентов наблюдается прогрессирующая систолическая дисфункция ЛЖ.

Блокада альдостерона является одним из основных патогенетических моментов терапии у пациентов с ХСН. На сегодняшний день в РФ имеется два антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМР) – неселективный спиронолактон и селективный эплеренон.

Во многих рандомизированных исследованиях АМР доказали свою эффективность по снижению частоты госпитализации, уменьшению риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН (табл. 1). В РФ применение АМР при ХСН регламентируется совместными клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности (4-й пересмотр, 2013 г.) [9].

Однако, несмотря на очевидную достоверность множества клинических исследований (согласно заключению American Heart Association/American College of Cardiology АМР получили I класс рекомендаций), в настоящее время препараты АМР в клинической практике используются недостаточно. Согласно статистике, в США эти препараты назначаются только 32% из общего числа больных, для которых они могли бы быть актуальны [15, 16].

Рассмотрим более подробно доказательную базу применения АМР у пациентов с ХСН. Первым крупным исследованием АМР было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)* (n=1663) с оценкой эффективности и профиля безопасности спиронолактона у больных с тяжелой ХСН (III и IV класс по NYHA) и фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ) ≤35%. Основная терапия включала иАПФ, петлевые диуретики и дигоксин; и только 10% в обеих исследуемых группах получали терапию бета-блокаторами. В исследовании не участвовали пациенты с почечной недостаточностью и гиперкалиемией (уровень калия >5 ммоль/л). Исследование было прекращено досрочно, на этапе промежуточного анализа результатов (24 мес.) в связи с достоверным подтверждением более низкой смертности в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо: общей смертности – на

Таблица 1. Результаты основных исследований АМР при ХСН

Исследуемые показатели	RALES (ХСН III–IV ФК, ФВ≤35%)	EPHESUS (ОИМ, ФВ<40%, ХСН 90%)	EMPHASIS-HF (ХСН II ФК, ФВ≤35%)
Число больных	1663	6642	2737
Препарат	Спиронолактон	Эплеренон	Эплеренон
Доза, мг/сут	27,0	42,6	39,1
Средняя ФВЛЖ, %	25	33	26
иАПФ/БРА II, %	95	97	96
БАБ, %	10	75	86
Смертность за 1 год, %			
общая	25	14	8
сердечно-сосудистая	18	12	7
Расхождение кривых смертности, мес.	<3	<3	≤12
Динамика риска смерти, %	–30	–15	–24
Госпитализация из-за ХСН, %	–35	–15	–42
Расхождение кривых потребности в госпитализации из-за ХСН, мес.	<3	<3	<3

Примечание. БАБ – бета-адреноблокаторы, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ФВЛЖ – фракция выброса ЛЖ, ФК – функциональный класс

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

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

30% (ОР 0,7; 95% ДИ 0,60–0,82; $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности – на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,82; $p < 0,001$). Кроме того, в группе терапии АМР риск внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования ХСН, а также частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам были значительно ниже, чем в группе плацебо [14, 17].

В исследовании EPHECUS (*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) изучался селективный АМР – эплеренон в дозе 25–50 мг/сут в группе пациентов с ХСН, развившейся после ИМ [18, 19]. Это многоцентровое двойное слепое исследование включало 6632 пациента. Основными критериями включения в исследование служили ИМ в анамнезе, ФВЛЖ $\leq 40\%$, симптомы ХСН в течение 3–14 дней после острого ИМ, СД в анамнезе. Критериями исключения являлись применение калийсберегающих диуретиков, концентрация креатинина в плазме крови $> 2,5$ мг/дл (220 мкмоль/л) и гиперкалиемия (уровень калия > 5 ммоль/л). Все пациенты получали адекватную терапию, при наличии показаний им проводилась коронарная реваскуляризация.

Через 27 мес. терапии в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96; $p = 0,008$), а сердечно-сосудистая смертность – на 13% ниже (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72–0,94; $p = 0,005$), чем в группе плацебо. Кроме того, в структуре сердечно-сосудистой смертности отмечена более низкая частота внезапной сердечной смерти. Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам была также ниже в группе антагонистов рецепторов альдостерона. Касательно побочных эффектов отмечено, что частота развития гинекомастии была одинакова в обеих группах, в группе эплеренона встречалась более тяжелая гиперкалиемия (5,5 против 3,9%, $p = 0,002$). При субанализе продемонстрировано, что на 30-й день терапии в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 31% (95% ДИ 0,54–0,89; $p = 0,004$), а сердечно-сосудистая смертность – на 32% (95% ДИ 0,53–0,88; $p = 0,003$) ниже, чем в группе плацебо [19].

Как мы видим, исследования RALES и EPHECUS дали убедительную доказательную базу того, что применение АМР у пациентов с тяжелой ХСН оправданно, однако остается открытым вопрос о необходимости применения этих препаратов у пациентов с умеренно выраженной ХСН.

Исследование EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) ставило целью расширить показания к применению АМР у пациентов с умеренными симптомами ХСН [20]. Исследование включало 2737 пациентов с ХСН II класса (по NYHA) и ФВЛЖ $\leq 35\%$, которые были разделены на 2 группы: с применением эплеренона 25 мг и с применением плацебо 1 р./сут. Все пациенты получали терапию бета-блокаторами, иАПФ или БРА II в максимально переносимых дозировках. Исследование было остановлено досрочно, на этапе промежуточного анализа (21 мес.), когда были получены данные, что частота достижения комбинированной первичной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация из-за ХСН) была достоверно ниже в группе эплеренона, чем в группе плацебо: 18,3 и 25,9% соответственно (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54–0,74; $p < 0,001$). Смертность от всех причин в группе эплеренона и группе сравнения составила 12,5 и 15,5% соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93; $p = 0,008$), а сердечно-сосуди-



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

стая смертность –10,8 и 13,5% соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94; $p=0,01$). Частота возникновения гиперкалиемии (уровень калия более 5,5 ммоль/л) была достоверно выше в группе эплеренона (11,8 против 7,2% в группе плацебо; $p<0,001$), однако значимых различий в выраженном повышении уровня калия (более 6 ммоль/л) между группами не выявлено (2,5 и 1,9% соответственно; $p=0,29$), несмотря на то, что у 1/3 пациентов расчетный уровень скорости клубочковой фильтрации был <60 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, убедительно показано, что эплеренон улучшает прогноз жизни пациентов при умеренной ХСН.

Мы рассмотрели подробно, каким пациентам показаны АМР. **Остается не менее важный вопрос: для какой категории пациентов такая терапия нецелесообразна?**

Ответим сразу: конечно, для пациентов с ХСН I (по NYHA) при нормальных значениях натрийуретического пептида, т. к. риск осложнений будет превышать пользу терапии. В недавнем проспективном исследовании TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist, 2013 г., $n=3445$) с участием больных с хронической сердечной диастолической недостаточностью (ФВЛЖ $>45\%$) прием спиронолактона в течение 3,3 года не изменил суммарного риска смерти от ССЗ, частоты обратимой остановки кровообращения и госпитализаций по поводу ХСН [21]. В другом небольшом проспективном исследовании с участием больных ХСН при сохранной ФВЛЖ ($n=400$) назначение спиронолактона в дозе 25 мг/сут в течение 12 мес. привело к улучшению эхокардиографических показателей диастолической функции сердца и нейрогормональных показателей тяжести заболевания (уровень натрийуретического пептида плазмы), но не изменил клиническую картину (симптомы, функциональную активность больных, частоту госпитализаций) [22]. Не решен вопрос о применении АМР у пациентов с острой СН и острой декомпенсированной ХСН. Таким больным не стоит назначать ни один из АМР при исходной гиперкалиемии и почечной недостаточности.

Какой АМР предпочтителен в клинической практике?

На сегодняшний день прямых сравнений эффективности и профиля безопасности спиронолактона и эплеренона нет. Современные рекомендации также не отдают предпочтения ни одному из препаратов. Большинство врачей предпочитают более известный и проверенный препарат – спиронолактон. Однако разумнее назначать терапию исходя из риска развития побочных явлений. Развитие гинекомастии и мастодинии на фоне терапии спиронолактоном нередко является основанием для прекращения приема препарата, преимущественно пациентами мужского пола. Исследование RALES продемонстрировало, что гинекомастия развивается довольно часто – в 10% случаев [14, 17]. По данным ретроспективных исследований, побочные эффекты при лечении АМР в виде гинекомастии и мастодинии наблюдаются в 3,9–10,0% случаев [19, 20]. Вероятно, данный побочный эффект носит дозозависимый характер и чаще встречается при назначении высоких доз спиронолактона по поводу первичного гиперальдостеронизма (50–200 мг/сут). У женщин спиронолактон иногда вызывает аномальные метроррагии в межменструальном периоде [23]. Возможной причиной развития таких эффектов считается конкурентное ингибирование спиронолактоном андрогеновых и прогестероновых рецепторов. Эплеренон является селективным АМР и на рецепторы к половым гормонам не влияет. Ни одно рандомизированное исследование

не показало, что частота побочных эффектов со стороны молочных желез на фоне лечения эплереноном отличалась от таковой в группе плацебо.

Из-за фармакокинетических различий антигипертензивное действие эплеренона слабее, чем спиронолактона [12, 24]. Однако при лечении тяжелой терминальной ХСН это может оказаться дополнительным преимуществом эплеренона перед спиронолактоном, т. к. при тяжелых стадиях заболевания у пациентов развивается артериальная гипотензия, что осложняет назначение лекарственных средств, улучшающих прогноз (бета-адреноблокаторы, иАПФ) и устраняющих симптомы заболевания (диуретики, вазодилататоры).

Что касается гиперкалиемии, то прямых сравнений частоты ее развития на фоне лечения спиронолактоном и эплереноном нет, однако имеются основания полагать, что при одинаковых суточных дозах спиронолактон будет вызывать ее чаще, поскольку прочнее эплеренона связывается с минералокортикоидными рецепторами, обладает большим периодом полувыведения и, кроме того, образует активный метаболит канренон [25].

Наконец, по мере лицензирования производства доступность эплеренона и спиронолактона во многих странах уже начинает сравниваться. Специалисты здравоохранения Австралии, Великобритании, Испании и некоторых других стран подтвердили экономическую целесообразность применения эплеренона [26, 27]. В РФ эплеренон доступен в таблетированной форме под несколькими торговыми названиями, одно из них – Эспиро (Polpharma, S.A., Польша) в дозировке 25 и 50 мг.

Заключение

Согласно данным рандомизированных исследований, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон и эплеренон доказанно эффективно улучшают прогноз жизни пациентов с умеренной и тяжелой ХСН независимо от ее этиологии. Современные рекомендации диктуют, что обязательным компонентом терапии (в отсутствие прямых противопоказаний) являются АМР. В настоящее время эплеренон имеет большую доказательную базу, чем спиронолактон. Поэтому эплеренон (Эспиро) имеет более определенные показания к назначению, нежели спиронолактон.

Гиперкалиемия и почечная дисфункция – самые распространенные из побочных эффектов АМР при длительном применении, однако при адекватной и регулярной оценке безопасности врач всегда сможет избежать развития осложнений. Эплеренон лучше переносится больными, чем спиронолактон, и поэтому обеспечивает лучшую приверженность длительному лечению ХСН. Оба препарата достоверно снижают затраты на стационарное лечение пациентов с ХСН.

Литература

1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. М., 2011 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10(6). Приложение 2. С. 3–64 [Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. Nacional'nye rekomendacii. Razrabotany Komitetom ehkspertov VNOK. M., 2011 // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011. №10(6). Prilozhenie 2. S. 3–64 (in Russian)].
2. Потешкина Н.Г., Трошина А.А. Торасемид в лечении кардиоваскулярной патологии: оптимальное применение в условиях коморбидности // Системные гипертензии. 2015. Т.12 (№4). С. 38–41 [Poteshkina N.G., Troshina A.A. Torasemid v lechenie kardiovaskulyarnoy patologii: optimal'noe primenenie v usloviyah komorbidnosti // Sistemnyye gipertenzii. 2015. T.12 (№4). S. 38–41 (in Russian)].

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

Метастатические опухоли перикарда (клинические случаи)

К.М.Н. Л.А. Николенко¹, Д.М.Н. Д.И. Алёхин², Е.С. Николенко²

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Челябинск

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГМУ» Минздрава России, Челябинск

РЕЗЮМЕ

Перикард наиболее часто вовлечен в процесс метастазирования – на его долю приходится 64–69% всех сердечных метастазов. Метастазирование опухоли в перикард может привести к перикардиту с последующим развитием серозно-геморрагического или геморрагического выпота. Достоверную диагностику перикардальной жидкости обеспечивают современная эхокардиография (Эхо-КГ) и компьютерная томография (КТ) сердца. На ранних этапах метастазирования клетки рака обнаружить трудно, на поздних стадиях онкологического заболевания опухолевые клетки также удается обнаружить далеко не у всех пациентов, однако установление злокачественной природы выпота до появления его клинических признаков имеет большое значение для правильного выбора тактики лечения. В случае тампонады сердца проводят «лечебный» перикардиоцентез, при острых перикардитах с массивным перикардальным выпотом и выпотах неясной этиологии показано проводить диагностический перикардиоцентез. Для установления природы выпота необходимо цитологическое исследование эвакуированной жидкости. В большинстве случаев для постановки диагноза бывает достаточным цитологическое исследование перикардального выпота без исследования биоптата. В статье приведены два клинических случая метастазирования различных опухолей в перикард с развитием угрозы тампонады сердца.

Ключевые слова: метастатическое поражение, перикард, тампонада сердца, цитологическое исследование.

Для цитирования: Николенко Л.А., Алёхин Д.И., Николенко Е.С. Метастатические опухоли перикарда (клинические случаи) // РМЖ. 2017. № 14. С. 1077–1079.

ABSTRACT

Metastatic tumors of the pericardium (clinical cases)

Nikolenko L.A.¹, Alyokhin D.I.², Nikolenko E.S.²

¹«Federal Center of Cardiovascular Surgery», Chelyabinsk

²«South Ural State Medical University», Chelyabinsk

Pericardium is most often involved in the metastasis process, accounting for 64–69% of all cardiac metastases. Dissemination of the tumor in the pericardium can lead to pericarditis, followed by the development of serous-hemorrhagic or hemorrhagic effusion. A reliable diagnosis of pericardial fluid is provided by modern echocardiography and computed tomography (CT) of the heart. In the early stages of metastasis, it is difficult to detect cancer cells; in later stages of cancer, tumor cells can be detected in not all the patients, however, the establishment of a malignant nature of effusion prior to the appearance of its clinical signs is of great importance for the correct choice of treatment tactics. In the case of cardiac tamponade, a "therapeutic" pericardiocentesis is performed, in acute pericarditis with massive pericardial effusion and effusions of unclear etiology, a "diagnostic" pericardiocentesis is indicated. To determine the nature of the effusion, a cytological study of the evacuated fluid is necessary. In most cases, a cytologic examination of pericardial effusion without a biopsy specimen is sufficient to establish a diagnosis. The article presents two clinical cases of metastasis of various tumors in the pericardium with the development of the threat of cardiac tamponade.

Key words: metastatic lesion, pericardium, cardiac tamponade, cytological examination.

For citation: Nikolenko L.A., Alyokhin D.I., Nikolenko E.S. Metastatic tumors of the pericardium (clinical cases) // RMJ. 2017. № 14. P. 1077–1079.

По данным патологоанатомических исследований, вторичные метастатические опухоли в сердце встречаются в 0,7–3,5% всех аутопсий и у 9,1% больных, умерших от рака с отчетливой его диссеминацией [1–3]. Перикард наиболее часто вовлечен в процесс метастазирования, на его долю приходится 64–69% всех сердечных метастазов.

Метастазировать в сердце может любая внесердечная злокачественная опухоль. Как правило, это опухоли, прорастающие из близлежащих органов и распространяющиеся лимфо- или гематогенным путем. При установлении клинического диагноза и известном первичном источнике визуализация сердца позволяет определить его вто-

ричное поражение. Иногда метастазы в сердце могут быть первичными проявлениями опухоли иной локализации. К опухолям, часто дающим метастазы в перикард, относятся первичный рак легкого (от 36 до 39%), молочной железы (10–12%), меланомы (от 28 до 56%), гематологические злокачественные опухоли (10–21%) [1–3]. Из других опухолей метастазируют в сердце рак яичников, желудка, почек и поджелудочной железы. В 20% случаев метастатическое поражение перикардальной полости может быть при опухолях неэпителиального происхождения, таких, например, как лимфома, саркома [4, 5].

Любая из опухолей сердца может быть бессимптомной. Клиническая картина зависит от местоположения,

объема опухоли. У лиц, страдающих злокачественными новообразованиями, метастазирование в сердце следует подозревать при любых необъяснимых симптомах нарушения сердечной деятельности. Клинически метастазы в сердце проявляются одышкой, систолическим шумом, обнаруживаемым при аускультации, гидроперикардом вплоть до тампонады сердца, нарушениями ритма, застойной сердечной недостаточностью. Поскольку описанные выше симптомы могут развиваться на фоне яркой клинической картины опухоли экстракардиальной локализации, они часто остаются недооцененными. ЭКГ-признаки неспецифичны и могут включать изменение сегмента ST и зубца T, уменьшение вольтажа комплекса QRS, нарушение ритма и проводимости. Метастазирование опухоли в перикард может привести к перикардиту с последующим развитием серозно-геморрагического или геморрагического выпота. В зависимости от размера и скорости накопления жидкости в перикарде клиническая картина может быть не выражена. Медленное накопление жидкости в перикарде, даже до 2 л, не всегда вызывает компрессию. Тем не менее быстрое накопление небольших объемов – от 100 до 200 мл может привести к тампонаде сердца [6]. Достоверную диагностику перикардиального выпота обеспечивают современная Эхо-КГ и КТ сердца [1, 4]. При рентгенологическом исследовании грудной клетки выявляется изменение границ сердца.

В случае тампонады сердца проводят лечебный перикардиоцентез, при острых перикардитах с массивным перикардиальным выпотом и выпотах неясной этиологии показано проводить диагностический перикардиоцентез. Для установления природы выпота необходимо цитологическое исследование эвакуированной жидкости. В лабораторию должно быть доставлено максимально возможное количество полученной жидкости. В случае если жидкости эвакуировано очень много, можно принести ее часть (около 1 л), обязательно последнюю порцию как наиболее богатую клеточными элементами. Клеточный состав выпота исследуют из осадка, полученного центрифугированием. Мазок должен быть приготовлен с минимальной травматизацией клеток. Для цитологического исследования, как правило, готовят 4–6 окрашенных мазков. При наличии доста-

точного количества клеток в выпоте уверенный цитологический диагноз может быть поставлен при микроскопии 1–3 препаратов. Подтверждением вышесказанного являются два клинических случая из практики.

Больная, 55 лет. Находилась на лечении в отделении неврологии по поводу поясничного остеохондроза. В анамнезе жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке в последние 3 года.

Впервые проведена Эхо-КГ, выявлен экссудативный перикардит неясной этиологии. В экстренном порядке госпитализирована в Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (ФЦССХ, Челябинск).

Эхо-КГ: в перикарде значительное увеличение количества жидкости: перед правым желудочком (ПЖ) – 20–22 мм, перед правым предсердием (ПП) – 16 мм, за боковой стенкой ПП – до 30 мм, за верхушкой – 24–26 мм, за заднебоковой стенкой – 30 мм. На висцеральных листках перикарда массивные наложения фибрина. ПЖ – 20 мм, стенка коллабирует; левое предсердие (ЛП) – 37 × 38 мм; ПП – 37 × 33 мм, стенка инвагинирует; нижняя полая вена (НПВ) слабо реагирует на дыхание. Признаки тампонады.

КТ-исследование: в 6 сегменте левого легкого определяется округлой формы образование с нечеткими лучистыми контурами, размером 14 × 12 × 14 мм. В полости перикарда определяется содержимое плотностью около 15 НУ, толщиной до 10 мм перед ПЖ, до 15 мм – по задней стенке левого желудочка (ЗСЛЖ). Определяются единичные увеличенные бифуркационные (7), субаортальные (5), нижние паратрахеальные слева (4) лимфоузлы до 19 мм в поперечнике. Заключение: периферическое образование S6 левого легкого. Медиастинальная лимфаденопатия. Гидроперикард.

В ОАК: лейкоцитоз ($11,9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($446 \times 10^9/\text{л}$). СРБ – 107,7 мг/л.

Выполнены пункция и дренирование перикарда. Получено до 1 л экссудата с геморрагическим компонентом. Взят анализ перикардиальной жидкости на цитологическое исследование. Результат: среди эритроцитов разрозненно и скоплениями полиморфные, от мелких до гигантских, атипичные клетки неясного гистогенеза, в т. ч. двух- и многоядерные, со светлой вакуолизированной цитоплазмой (рис. 1). **Заключение:** злока-

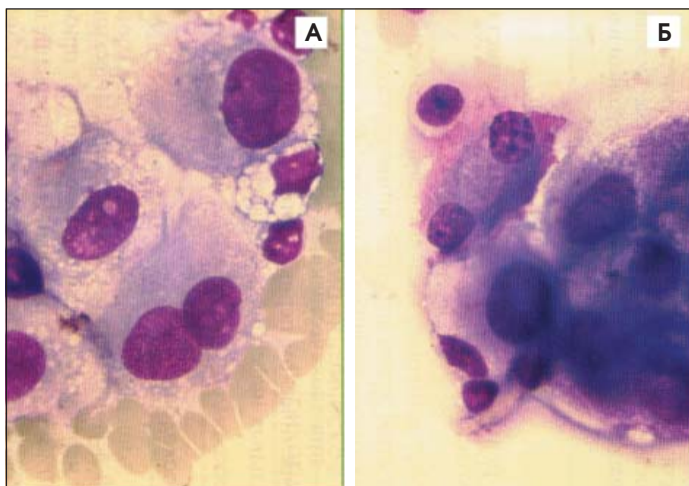


Рис. 1. А, Б. Структуры из опухолевых клеток с эксцентричным расположением ядер, вакуолизацией цитоплазмы. Окрашивание по Райт – Гимзе, ×1000

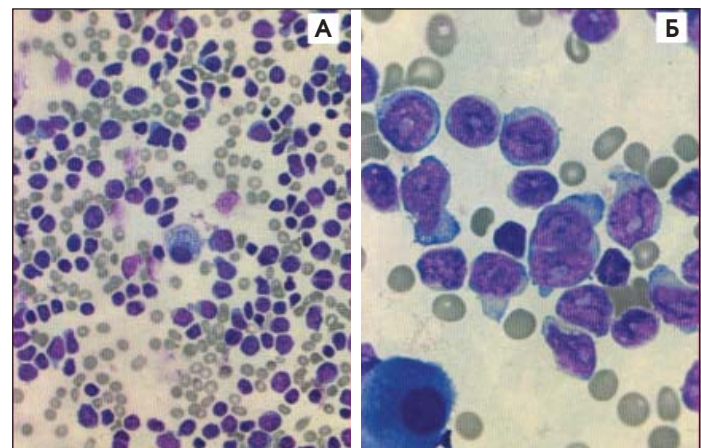


Рис. 2. А, Б. Значительное число лимфоидных элементов, в т. ч. бластных клеток с нежсетчатым неравномерным расположением хроматина, крупными полиморфными ядрышками. Окрашивание по Райт – Гимзе, А – ×400; Б – ×1000

чественная опухоль неясного гистогенеза, вероятно, метастатическая.

Больная была обследована и прооперирована в онкологическом диспансере по поводу периферического образования левого легкого с положительной динамикой.

Больной, 42 года. В анамнезе интермиттирующая АВ блокада 2 степени типа Мобиц 1 и 2, приступы Морганьи — Адамса — Стокса (МАС), пароксизмальная форма трепетаний предсердий, тахисистолия, лимфома с поражением внутригрудных лимфоузлов.

Ухудшение состояния в течение 2-х мес. Появились перебои в работе сердца, пресинкопальные состояния, одышка.

При дообследовании по месту жительства по данным **Эхо-КГ** — увеличение ЛП — 4,6 см, глобальная сократительная способность: ФВ — 61%, выраженная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ): ЗСЛЖ — 1,5 см, МЖП (межжелудочковая перегородка) — 1,5 см, умеренный гидроперикард с выраженными адгезивными и пролиферативными изменениями. Сепарация листков перикарда со всех сторон: верхушка — 2,0 см, ЗСЛЖ — 1,5 см, ПСПЖ — 2,5 см. Справа в плевральной полости — жидкость до 100 мл.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС от 53 до 119 в минуту, зарегистрированы пароксизмы фибрилляции предсердий, эпизоды атрио-вентрикулярной (АВ) блокады 2 степени.

Выполнена **КТ** грудной клетки, диагностированы увеличение внутригрудных лимфоузлов, нарушение бронхиальной проводимости по смешанному типу с преобладанием рестриктивного компонента.

Был госпитализирован в ФЦССХ для имплантации ЭКС в режиме DDDR. Больному был имплантирован ЭКС. У пациента в течение 2-х сут после операции наблюдалась лихорадка до 38° С. Жалобы на общую слабость, одышку смешанного характера в покое, сухой кашель, тяжесть в груди.

В ОАК: лейкоцитоз ($12,4 \times 10^9/\text{л}$), гипохромная анемия (Hb — 103 г/л, Ht — 32%, MCV — 72,1 фл, MCH — 23,2 пг, MCHC — 322 г/л, RDW — 18,5%), тромбоциты — $392 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы — 9%, сегментоядерные нейтрофилы — 73%, лимфоциты — 10%, моноциты — 5%, эозинофилы — 3%.

Обращало на себя внимание повышение уровня глюкозы крови — 6,2 ммоль/л, мочевины — 12 ммоль/л, АлТ — 88 ЕД/л, АсТ — 44 ЕД/л, креатинина — 128 мкмоль/л, белка в моче — 0,63 г/л.

Пациенту была выполнена **Эхо-КГ:** значительное количество жидкости в полости перикарда, НПВ расширена, слабо реагирует на фазы дыхания. Правые отделы деформированы, инцизура на стенке ПП, избыточно подвижна передняя стенка ПЖ. Угроза тампонады сердца.

По экстренным показаниям под местной анестезией выполнены пункция и катетеризация полости перикарда. Получена серозная жидкость объемом 400 мл. Проведено **цитологическое исследование.** Результат: среди большого количества лимфоидных элементов различной степени зрелости, в т. ч. бластных элементов, встречаются крупные атипичные клетки типа Березовского — Штернберга. Немногочисленные разрозненные нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы, нити фибрина ++. **Заключение:** цитологическая картина выраженной лимфоидной гиперплазии с атипией, вероятно, ме-

тастатического характера (диссеминация лимфомы Ходжкина?) (рис. 2).

Дальнейшая тактика ведения больного была согласована с онкологом, был назначен курс преднизолона. Больной выписан на 6-й день после установки ЭКС с положительной динамикой на Эхо-КГ, для долечивания и дальнейшего наблюдения онкологом и торакальным хирургом.

В настоящее время вопрос об эффективности цитологической диагностики решается однозначно, и ценность этого метода в практической деятельности не вызывает сомнений. Простота, быстрота, легкая повторяемость данного метода позволяют использовать его как для морфологической верификации, так и для изучения динамики морфологических изменений в течение заболевания и в процессе лечения. Дифференциальная диагностика злокачественных поражений и реактивных изменений мезотелия является неперенным условием цитологического исследования выпота. В случаях, когда нет полной уверенности в характере патологического процесса, могут помочь повторные исследования. Как правило, клетки мезотелия с признаками атипии реактивно-воспалительного характера в процессе лечения исчезают. На ранних этапах метастазирования клетки рака обнаружить достаточно трудно, вместе с тем установление злокачественной природы выпота до появления его клинических признаков имеет большое значение для правильного выбора тактики лечения. На поздних стадиях онкологического заболевания опухолевые клетки также удается обнаружить далеко не у всех пациентов, что обусловлено особенностями опухолевого процесса в каждом конкретном случае и пределами цитологического метода при использовании рутинных окрасок. Несмотря на совершенствование цитологической диагностики с использованием современных иммуноцитохимических методик [7], до настоящего времени выявление опухолевых клеток в выпотных жидкостях во всех неспециализированных лабораториях осуществляется методами световой микроскопии. В большинстве случаев для постановки диагноза бывает достаточно цитологического исследования перикардального выпота без исследования биоптата [5].

Литература

1. Yusuf S.W., Bathina J.D., Qureshi S. et al. Cardiac tumors in a tertiary care cancer hospital: clinical features, echocardiographic findings, treatment and outcomes // Heart Int. 2012. Vol. 7. P. e4.
2. Bussani R., De Giorgio D., Abbate A., Silvestri F. Cardiac metastases // J Clin Pathol. 2007. Vol. 60. P. 27–34.
3. Butany J., Leong S.W., Carmichael K., Komeda M. 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy // Can J Cardiol. 2005. Vol. 21. P. 675–680.
4. Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Генделин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Метастатическое поражение сердца у пациента с анапластической крупноклеточной лимфомой (описание случая и обзор литературы) // Клини. онкогематология. 2010. Т. 3. № 10. С. 262–268 [Shujkova K.V., Emelina E.I., Gendelin G.E., Storozhakov G.I. et al. Metastatic поражение сердца u pacienta s anaplasticheskoj krupnokletочноj limfomoj (opisanie sluchaja i obzor literatury) // Klin. Onkogematologija. 2010. T. 3. № 10. S. 262–268 (in Russian)].
5. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И., Джангирова Т.В., Коротаев А.Л. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. М. — Тверь: Триада, 2006. 161 с. [Dolgov V.V., Shabalova I.P., Mironova I.I., Dzhangirova T.V., Korotaev A.L. Vypotnye zhidkosti. Laboratornoe issledovanie. M. — Tver': Triada, 2006. 161 s. (in Russian)].
6. Aaron D. Goldberg, Ron Blankstein and Robert F. Padera Tumors Metastatic to the Heart // Circulation. 2013. Vol. 128. P. 1790–1794.
7. Глузман Д.Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морион, 2003. 156 с. [Gluzman D.F. Diagnosticheskaja immunocitohimija opuholej. Kiev: Morion, 2003. 156 s. (in Russian)].

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие 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 п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: 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 сообщения 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.

Во *введении* следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании *материала и методов* исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить *результаты* исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При *обсуждении* результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

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 быть транслитерированы. 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.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на *книгу* следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.»

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в кон- фликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: Электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточными для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

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

РМЖ

№ 14, 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
Е.В. Каннер
А.С. Симбирцева
редактор-корректор
Т.В. Дека
коммерческий директор
О.В. Филатова

отдел рекламы
Е.А. Соснина
С.А. Борткевича
дизайн
Ю.В. Перевиспа
Е.В. Тестова
отдел распространения
М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина
техническая поддержка
версия в Интернет
К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, Москва,
ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 70000 экз. Заказ № 220200
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

Импакт-фактор – 0,481

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.08.2017

Реклама

Гастроэнтерология в решении проблем преждевременной смертности населения Российской Федерации

GASTROHEP.RU

6–8 октября 2017

104 Осенняя Сессия
Национальной Школы
гастроэнтерологии,
гепатологии РГА

Актуальные темы Сессии:
Алкогольная болезнь печени
Алкогольный панкреатит
Микробиом человека
Ожирение
Желчнокаменная болезнь
Clostridium difficile
Ротавирусные инфекции
и многие другие

Москва, пл. Европы дом 2,
конференц-зал гостиницы
Рэдиссон Славянская

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



www.warfarin.ru 18+

- Калькулятор CHA2DS2-VASc on-line
- Калькулятор HAS-BLED on-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина on-line
- Вопросы – ответы специалиста
- Рекомендации по ведению пациентов, принимающих Варфарин
- Анонсы антитромботических школ компании «Такеда»



Сокращённая информация по применению

Торговое название: ВАРФАРИН НИКОМЕД, МНН: Варфарин. **Лекарственная форма:** таблетки, 2,5 мг. **Показания к применению:** лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбозов и эмболий после инфаркта миокарда; профилактика тромбозов и эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Способ применения и дозы:** Варфарин назначается 1 раз в сутки желательнее в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению. **Противопоказания:** установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность, тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами, бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием. **Наиболее частые побочные эффекты:** очень часто: кровоточивость; часто: гиперчувствительность, повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения, рвота, тошнота, диарея. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени могут усиливать действие варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печёночной недостаточности эффект варфарина усиливается. Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторирование уровня МНО. Не следует принимать варфарин пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции в связи с наличием в составе препарата лактозы. Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. синтез факторов свёртывания и печёночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: +7 (495) 933 5511, ф.: +7 (495) 502 1625

www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru.

Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Дата выпуска рекламы: август 2017.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
На правах рекламы

