

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**IX Конгресс кардиологов  
Казахстана**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Инсульт, неуточненный  
как кровоизлияние или  
инфаркт**

**Основные аспекты  
Европейских  
рекомендаций по лечению  
дислипидемий**

**Непрерывное  
мониторирование ЭКГ:  
что говорят клинические  
рекомендации**

**Феномен  
«метаболической памяти»  
в прогнозировании риска  
развития сосудистых  
осложнений при сахарном  
диабете**



**№11 (89), 2017**

**Кардиология  
Ревматология**



# Индап®

индапамид

## Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства



УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 25 января 2017 г. №N006380

**Торговое название** Индап®

**Международное название** Индапамид

**Лекарственная форма** Капсулы 2,5 мг

**Состав** Одна капсула содержит активное вещество - 2,5 мг индапамида вспомогательные вещества: гранулированная микрокристаллическая целлюлоза, моногидрат лактозы, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, индигокармин, титана диоксид, желатин.

**Описание** Твердые желатиновые капсулы размер №4 с крышечкой голубого и корпусом белого цвета. Содержимое капсул - белый или почти белый порошок.

**Показания к применению** Эссенциальная артериальная гипертензия у взрослых

**Способ применения и дозы** Индап® принимают внутрь независимо от приема пищи, предпочтительно в утренние часы до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Индап® применяется как в моно- и в комбинированной терапии.

**Максимальная суточная доза - 2,5 мг.** Не рекомендуется превышать суточную дозу выше 2,5 мг. **Более высокие дозы не увеличивают антигипертензивный эффект индапамида, однако увеличивают его мочегонный эффект.**

**Особые группы пациентов**

**Нарушение функции почек:** Если у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), то лечение противопоказано. Терапевтическое воздействие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков наиболее эффективно, только если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

**Нарушение функции печени:** При тяжелой печеночной недостаточности лечение противопоказано.

**Пациенты пожилого возраста:** У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны быть скорректированы с учетом возраста, веса и пола. Лечение пожилых пациентов препаратом Индап® возможно только в том случае, если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

**Побочные действия** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь. Большинство нежелательных реакций, затрагивающих клинические или лабораторные параметры, зависит от дозы лекарственного препарата. Очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/1000), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (>1/10000), частота не установлена (на основании имеющихся данных провести оценку частоты развития не представляется возможным). Часто (> 1 % до < 10 %) Макулопапулезная сыпь; аллергические реакции  
Нечасто (> 0,1 % до < 1 %) Рвота; пурпура  
Редко (> 0,01 % до < 0,1 %) Повышение опасности обе-

оживания организма у пожилых и больных сердечно-сосудистой недостаточностью; головокружение, утомляемость, головная боль, парестезии; кожная сыпь; тошнота, запоры, сухость во рту.

**Очень редко (<1/10000)** Изменение клеток крови, такие как тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов, что приводит к легкому появлению синяков и кровотечениям из носа), лейкопения (снижение содержания лейкоцитов, которое может вызвать необъяснимое повышение температуры тела, боль в горле или другие гриппоподобные симптомы - в случае их возникновения обратитесь к врачу), агранулоцитоз, апластическая анемия, и гемолитическая анемия (снижение количества эритроцитов); аритмия, гипотония; панкреатит; почечная недостаточность; нарушение функции печени; ангионевротический отек, и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, злокачественная экссудативная эритема; гиперкальциемия, гипокалиемия. Частота неизвестна При печеночной недостаточности, возможность появления печеночной энцефалопатии; возможное ухудшение уже существующей острой диссеминированной красной волчанки, фотосенсибилизация; близорукость (миопия); аритмия, гипотония; нарушение зрения; возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы «особые указания» и «противопоказания»); гепатит; уменьшение содержания калия с развитием гипокалиемии, что проявлялось в тяжелой степени в некоторых группах высокого риска; гипонатриемия с гиповолемией, которые приводят к дегидратации и ортостатической гипотензии; потеря ионов хлора может вызвать вторичный метаболический алкалоз; частота возникновения и интенсивность этого эффекта низкие; гиперурикемия, повышение уровня мочевой кислоты в плазме и уровня сахара в крови во время лечения; целесообразность использования препарата должна быть тщательно взвешена у пациентов с подагрой или диабетом.

Повышение уровня ферментов печени; желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможен летальный исход), (см. разделы «особые указания» и «лекарственные взаимодействия»); удлинение интервала QT на электрокардиограмме, (см. разделы «особые указания» и «лекарственные взаимодействия»)

**Противопоказания** Гиперчувствительность к сульфонамидам или к какому-либо вспомогательному веществу препарата; печеночная энцефалопатия и тяжелые нарушения функции печени; тяжелая форма недостаточности функции почек; гипокалиемия; беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит Ларр-лактозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

**Лекарственные взаимодействия**

**Нерекомендуемые комбинации**

**Препараты лития.** Повышение плазматического уровня лития с признаками передозировки, например, при бессолевой диете (пониженное выделение лития мочой). Если применения диуретических средств является необходимым, то следует систематически контролировать уровень лития в плазме и проводить соответствующую регуляцию дозы.

**Комбинации, требующие осторожности при использовании**

**Лекарственные препараты, способные вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт»:**

**Антиаритмические препараты класса Ia** (хинидин, дигидрохинидин, дисопирамид), антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутидил).

**Антипсихотические препараты:** фенотиазины (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, султоприл, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол).

**Другие препараты:** бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин IV, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV

могут вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». Прежде чем использовать эту комбинацию лекарств необходимо провести анализы с целью выявления гипокалиемии, при ее наличии, следует предпринять необходимые меры коррекции состояния. Необходимо контролировать клиническое состояние, плазматические электролиты и ЭКГ. Следует использовать вещества, которые не вызывают желудочковую тахикардию типа «пируэт» при гипокалиемии: нестероидные противовоспалительные препараты (системные), в том числе ЦОГ-2 селективные ингибиторы, высокие дозы салициловой кислоты (> 3 г/сутки), так как возможно уменьшение антигипертензивного эффекта индапамида. **Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и салициловую кислоту в высоких дозах** (либо прекратить прием диуретика за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ и возобновить, при необходимости, прием диуретика без калийсберегающих свойств;

либо начинать прием с небольшой дозы ингибитора АПФ и постепенно повышать его дозу.

При сердечно-сосудистой недостаточности лечение ингибиторами АПФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно после снижения дозы сопутствующего диуретика без калийсберегающих свойств.

Во всех случаях, в первые недели лечения ингибитором АПФ следует контролировать функцию почек (содержание креатинина в плазме).

**Другие препараты, вызывающие гипокалиемию:** амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды (системное применение), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: Увеличение риска гипокалиемии (аддитивный эффект).

Мониторинг содержания калия в плазме и коррекция при необходимости. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

**Баклофен** Усиление антигипертензивного эффекта. Следует восстановить водный баланс пациента, контролировать функцию почек в начале лечения.

**Сердечные гликозиды** Гипокалиемия увеличивает токсическое действие сердечных гликозидов. Мониторинг калия в плазме, ЭКГ и при необходимости коррекция терапии.

**Комбинации, которые следует принимать во внимание**

**Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)** Хотя эта комбинация целесообразна у некоторых пациентов, возможно развитие гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или диабетом). Следует контролировать содержание калия в плазме и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

**Метформин** Повышенный риск молочнокислого ацидоза, вызванного метформином, связанного с возможным нарушением функции почек, вызванным применением диуретиков и особенно петлевых диуретиков. Не следует применять метформин, если креатинин в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

**Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества** Обезвоживание организма на фоне приема диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ в высоких дозах. Регидратация перед введением йодсодержащего вещества.

**Имипраминоподобные антидепрессанты, нейролептики** Усиление антигипертензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

**Кальций (соли)** Риск гиперкальциемии в результате снижения выведения кальция с мочой.

**Циклоспорин, такролимус** Риск увеличения содержания креатинина в плазме без каких-либо изменений в уровне циркулирующего циклоспорина, даже при отсутствии снижения содержания воды/натрия.

**Кортикостероиды, тетракозактид (системное применение)** Снижение антигипертензивного эффекта (кортикостероиды вызывают задержку жидкости и натрия).

**Риск острой почечной недостаточности** у пациентов с декомпенсацией (снижение клубочковой фильтрации). Необходимо обеспечить наблюдение за функцией почек пациента, на фоне большого количества выпитой воды. Риск острой гипотензии и / или острая почечная недостаточность, в случае начала лечения ингибитором ангиотензин-превращающего фермента наряду с дефицитом натрия (особенно у лиц со стенозом почечной артерии). При артериальной гипертонии, когда предшествующее лечение диуретиками могло привести к дефициту натрия, необходимо, либо прекратить использование диуретика в течение 3-х дней до начала лечения ингибиторами АПФ, а, при необходимости, начать снова применять диуретики, вызывающие гипонатриемию, или применять изначально низкие дозы ингибитора АПФ и постепенно увеличить дозы. При застойной сердечной недостаточности необходимо, начинать лечение с очень низкой дозы ингибитора АПФ, или же при снижении дозы одновременно применяемого диуретика обуславливающего гипонатриемию. В любом случае в течение первых недель лечения ингибиторами АПФ, необходимо проводить тщательное наблюдение за функцией почек (по показателям креатинина в плазме). Повышенный риск возникновения гипонатриемии (эффект суммируется) возникает при взаимном применении с амфотерицином В (в/в), глюкокортикоидами и минералокортикоидами (системными), тетракозактидом, стимулирующими (раздражающие) слабительными. Необходим постоянный контроль за уровнем калия в плазме крови и, при необходимости, соответствующее лечение, особенно при одновременном лечении дигоксином. При выборе слабительного средства, следует применять слабительные, не стимулирующие моторику кишечника. Баклофен повышает антигипертензивный эффект. В начале лечения следует контролировать функцию почек на фоне большого количества выпитой воды. Гипонатриемия может повысить риск токсического воздействия сердечных гликозидов. В этих случаях следует систематически контролировать уровень калия в плазме, регистрировать ЭКГ, а при необходимости – изменить лечение. Рациональные комбинации с калийсберегающими диуретиками (амилорид, спиронолактон, триамтерен) весьма полезные для некоторых пациентов, не исключают возможность возникновения гипонатриемии, а у пациентов с дисфункцией почек или с сахарным диабетом – гиперкалиемии. В этих случаях следует контролировать уровень калия в плазме, при необходимости ЭКГ, если понадобится – изменить лечение. Молочнокислый ацидоз после применения метформина, связан с возможной недостаточностью функции почек из-за приема диуретических средств, в большей степени «петлевых». Не следует использовать метформин в случае, если плазматические уровни креатинина превышают 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин. При обезвоживании организма, вызванной диуретиками, существует повышенный риск острой дисфункции почек, особенно в случае применения высоких доз йодсодержащих контрастных средств в комбинации с индапамидом и повышают риск острой недостаточности почек. При необходимости использования последних большим необходимо восстановить потерю жидкости. С имиграновыми антидепрессантами, нейрелептиками может возникнуть увеличение антигипертензивного эффекта и риск ортостатической гипотензии (аддитивное действие). При одновременном назначении с проепаратами кальция (соли) риск гиперкальциемии в результате снижения выделения кальция с мочой повышается. При одновременном назначении с циклоспорином, такролимусом увеличивается риск повышения уровня креатинина в плазме без изменения уровня циркулирующего циклоспоринола, даже без уменьшения соотношения вода / натрий. При одновременном назначении с кортикостероидами, тетракозактидом (системным) возможно снижение антигипертензивного эффекта (уменьшение соотношения вода / натрий).

В комбинации с индапамидом могут использоваться бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, метилдопа, клонидин и другие аденоблокаторы. Применение индапамида в сочетании с мочегонными средствами не рекомендуется, поскольку это может привести к гипонатриемии.

## Особые указания

**Следует с осторожностью применять препарат** при печеночной недостаточности. При нарушении функции печени тиазидные диуретики могут быть причиной развития печеночной энцефалопатии. В этом случае, использование мочегонных средств должно быть немедленно прекращено. Были зарегистрированы случаи фотосенсибилизации при применении таких мочегонных средств, как тиазиды и их аналогов. Если во время лечения проявится фотосенсибилизация, рекомендуется немедленно прекратить лечение. Если повторное использование мочегонных средств является необходимым, рекомендуется защищать чувствительные места от попадания солнечных или ультрафиолетовых лучей.

### Водно-электролитный баланс

**- Уровень натрия в плазме:** концентрацию натрия в плазме необходимо определить перед началом лечения, а потом через регулярные интервалы контролировать ее изменения. Лечение с использованием диуретиков может сопровождаться гипонатриемией, иногда с весьма серьезными последствиями, при этом в начальной стадии снижение концентрации натрия в крови может носить асимптоматический характер. Поэтому рекомендуется регулярно контролировать плазматический уровень натрия, особенно у пациентов пожилого возраста и лиц, страдающих циррозом печени.

**- Уровень калия в плазме:** продолжительное применение тиазидовых и им подобных диуретиков связано с риском уменьшения концентрации калия в плазме и развития гипонатриемии. Возникновение гипонатриемии (< 3,4 ммоль/л) необходимо предотвратить у пациентов с повышенным риском ее возникновения, т.е. у лиц пожилого возраста, больных, страдающих истощением, а также больных, принимающих одновременно с диуретическим препаратом иные лекарства, пациентов, страдающих цирротическим асцитом с отеками, а также пациентов с заболеваниями коронарных сосудов и сердечной недостаточностью, поскольку гипонатриемия в этих случаях увеличивает токсическое воздействие препаратов дигиталиса на сердце и повышает риск возникновения аритмий. Повышенный риск возникновения гипонатриемии характерен и для пациентов с увеличенным QT интервалом, вне зависимости от генеза этого явления, который может быть врожденным или обусловленным дисфункцией печени. Гипонатриемия, также, как и барикардия, в этом случае обуславливают предрасположенность к возникновению тяжелых аритмий, в том числе и смертельно опасной желудочковой тахикардии (torsades de pointes). Во всех указанных случаях необходимо более часто контролировать уровень концентрации калия в плазме. Обследование с целью выявления возможной гипонатриемии необходимо провести в первую неделю лечения. В случае выявления признаков гипонатриемии необходимо принять соответствующие меры, направленные на ее предотвращение.

**Уровень кальция в плазме:** тиазидовые и им подобные диуретики могут понижать выделение кальция мочой, что может приводить к небольшому и временному повышению концентрации кальция в плазме. Настоящая гиперкальциемия может быть результатом ранее не выявленного гиперпаратиреоза. В этом случае лечение необходимо прекратить и провести обследование функции околощитовидных желез.

**Уровень глюкозы в крови:** у больных, страдающих сахарным диабетом, особенно при наличии гипонатриемии, необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в крови.

**Уровень мочевой кислоты:** у больных с повышенной концентрацией мочевой кислоты возможны приступы подагры.

**Функция печени и диуретики:** тиазидовые и им подобные диуретики максимально эффективны только при нормальной или минимально сниженной функции почек (уровень креатинина в плазме менее 25 мг/л, то есть 220 мкмоль/л у взрослых). У пожилых пациентов, уровень креатинина в плазме следует оценивать в зависимости от возраста, веса и пола. Гипонатриемия, обусловленная потерей воды и натрия, при лечении диуретиками понижает гломерулярную фильтрацию, что иногда сопровождается повышением уровня мочевины и креатинина в плазме. У пациентов с нормальной функцией почек такая временная функциональная почечная недостаточность, как правило, не приводит к серьезным последствиям, однако, ее возникновение в

значительной степени может усугубить уже существующую почечную недостаточность.

**Допинговые тесты:** индапамид может вызвать позитивность при допинговых тестах. Препарат содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. Пациенты с редким наследственным заболеванием непереносимости галактозы, недостатком лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы и галактозы, не должны принимать этот препарат.

**Применение в педиатрии** Учитывая недостаточность данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте до 18 лет.

**Беременность и период лактации** В период беременности обычно диуретические средства не назначаются. Препарат ни в коем случае нельзя применять для лечения физиологических отеков при беременности. Диуретические средства могут стать причиной фетоплацентарной ишемии, которая создает угрозу для роста плода. Индапамид проникает в материнское молоко, поэтому в период приема препарата следует прекратить кормление грудью.

**Особенности влияния препарата на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами** Препарат Индап® не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако в отдельных случаях, особенно в начале лечения или при комбинировании с иными антигипертензивными средствами, из-за снижения давления крови может снизиться уровень внимания, что может негативно отразиться на способности к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

**Передозировка** Было обнаружено, что индапамид не обладает токсическим эффектом до дозы 40 мг, то есть в 16 раз превышающей терапевтическую дозу.

**Симптомы:** признаки острого отравления проявляются как результат гипонатриемии (гипонатриемии, гипонатриемии). Возможны такие клинические проявления как тошнота, рвота, гипотензия, судороги, головокружение, сонливость, состояние растерянности и смутнения, полиурия или олигурия и даже анурия (в результате гипонатриемии).

**Лечение:** к первоначальным мероприятиям в случае передозировки относятся быстрое выведение принятого вещества (веществ) посредством промывания желудка, при необходимости – подача активированного угля с последующим восстановлением равновесия воды и электролитов в специализированном здравоохранительном учреждении.

**Форма выпуска и упаковка** По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Условия хранения** Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре от 15°C до 25° С. Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения** 5 лет. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту.

**Производитель** ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска 377/1, Михле

140 00 Прага 4

Чешская Республика

**Владелец регистрационного удостоверения**

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. Телчска 377/1, Михле

140 00 Прага 4, Чешская Республика

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «PROM.MEDIC.KAZ.»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9, т

ел. 8(727)260-89-36,

e-mail: sekretar@prommedic.kz

### Уважаемые читатели!

Перед вами второй в этом году номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как кардиология и ревматология.

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний состоит в том, что они формируют весьма высокие уровни заболеваемости, инвалидности и смертности населения, оставаясь в то же время потенциально предотвратимыми.

Традиционно, мы размещаем клинические рекомендации. Так, на страницах этого номера вы найдете «Клинический протокол диагностики и лечения: Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт», а также Основные аспекты Европейских рекомендаций по лечению дислипидемий. Большой интерес у практических врачей вызовут обновленные рекомендации ESCO (2016) по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике.

Также вы найдете репортаж с V Международной конференции и III Съезда Евразийской Ассоциации Терапевтов и IX Конгресса кардиологов Казахстана, посвященный 40-летию НИИ кардиологии и внутренних болезней и организованный Министерством здравоохранения, РГП «НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК», Ассоциацией кардиологов Казахстана.

В Клубе ревматологов представлена статья: Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации.

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» за годы своего существования стал популярным, о чем свидетельствуют отзывы наших читателей. Открыта бесплатная подписка на нашем сайте – [www.chil.kz](http://www.chil.kz), где вы можете выбрать интересующий вас тематический номер.

Уважаемые коллеги, приглашаем вас принять участие в X Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить:

В г. Алматы (25–26 октября 2017 г., ВЦ «Атакент», отель «Парк Отель Атакент») и в г. Шымкенте (27 октября 2017 г., Областной театр оперы и балета). Программа Конгресса размещена на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсева Гульмира

Журнал выпускается при поддержке  
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дуцанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузак М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нуртолкын

Журналисты:  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и рекламодатели.  
Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
и социального развития РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б  
БЦ «Сэт», офис 31А  
Тел: +7 (727) 327-72-45  
E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru)

Журнал не для продаж.  
Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сапиева, 30а/3

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт .....	6
Основные аспекты Европейских рекомендаций по лечению дислипидемий. <i>Г.А. Джунусбекова</i> .....	16
Обновленные рекомендации ESCO (2016) по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике.....	20

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Евразийская Ассоциация Терапевтов: V Международная конференция и III Съезд в Алматы .....	27
Презентация возможностей комплексного подхода к ССЗ .....	29

## ОБЗОРЫ

Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. <i>И.И. Дедов, М.В. Шестакова</i> .....	34
Прием диуретиков провоцирует дефицит магния: тактика коррекции. <i>О.А. Громова, Т.Р. Гришина, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, Н.В. Юдина, А.Г. Калачева</i> .....	41
Место оригинального моксонидина в лечении артериальной гипертонии. <i>Н.И. Гапонова, В.Р. Абдрахманов</i> .....	51
Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. <i>О.О. Грищенко, Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина, Т.Ф. Перетолчина</i> .....	58

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Результаты исследования «ПРЕМЬЕР» в Республике Казахстан. Оценка антиангинальной эффективности Предуктала®MR в лечении пациентов со стабильной стенокардией в клинической практике Казахстана .....	63
К вопросу доклинической диагностики офтальмологических проявлений при ревматоидном артрите. <i>Е.Ю. Пономарёва, Л.Ф. Руднева, Н.А. Коновалова, М.Н. Пономарева, И.М. Патрикеева, С.В. Сахарова, О.А. Андриевских</i> .....	68
Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE. <i>Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин</i> .....	71
Опыт использования мельдония (Вазопро®) в комплексном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом (атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и хронической ишемической болезнью сердца). <i>А.А. Ханюков</i> .....	80

## КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона – новые возможности контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. <i>Ю.А. Карпов</i> .....	86
--	----

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дебют синдрома Маршалла во взрослом возрасте. <i>К.А. Лыткина, Е.Ю. Ильина</i> .....	92
--	----

## КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. <i>Е.Л. Насонов</i> .....	95
--	----

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Вазо- и цитопротекторный эффекты препарата Милдронат® при ишемической болезни сердца. <i>Л.Г. Воронков</i> .....	114
Непрерывное мониторирование ЭКГ: что говорят клинические рекомендации. <i>И.С. Явелов</i> .....	118
Клиническая эффективность препарата Индап® у больных с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска. <i>А.Н. Корж</i> .....	124

НОВОСТИ .....	129
---------------	-----

# Клинический протокол диагностики и лечения: Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт

Одобрено  
Объединенной комиссией по качеству  
медицинских услуг Министерства здравоохранения и  
социального развития Республики Казахстан от 13 июля 2016 года.  
Протокол №7

## 1. Содержание:

- Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение
- Классификация
- Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
- Показания для госпитализации
- Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
- Диагностика и лечение на стационарном уровне
- Медицинская реабилитация
- Паллиативная помощь
- Сокращения, используемые в протоколе
- Список разработчиков протокола
- Конфликт интересов
- Список рецензентов
- Список использованной литературы

## 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
I 64	Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт	-	-

## 3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2007 год/2016год.

**4. Пользователи протокола:** врачи скорой неотложной медицинской помощи, фельдшера скорой неотложной медицинской помощи.

**5. Категория пациентов:** взрослые, дети, беременные.

## 6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

**7. Определение [1]:** Инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения, характеризующееся внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой (двигательных, речевых, чувствительных, координаторных, зрительных и других нарушений) и/или общемозговой (изменения сознания, головная боль, рвота) неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии.

## 8. Классификация [2]:

Основные клинические формы:

**A.** Преходящие нарушения мозгового кровообращения характеризуются внезапным возникновением очаговых неврологических симптомов, которые развиваются у больного с сосудистым заболеванием (артериальная гипертония, атеросклероз, ревматизм и др.), продолжают несколько минут,

реже часов, но не более суток, и заканчиваются полным восстановлением нарушенных функций.

- *Транзиторные ишемические атаки (ТИА)* – проходящие эпизоды неврологической дисфункции, обусловленные региональной ишемией тканей головного мозга, спинного мозга или сетчатки, но не приводящие к развитию инфаркта ишемизированного участка (без указания времени!).
- *Острая гипертоническая энцефалопатия* – состояние, связанное с острым, обычно значительным подъемом артериального давления и сопровождающееся появлением общемозговых, реже очаговых неврологических симптомов, вторичных по отношению к гипертонии.
- «*Малый инсульт*» (обратимый неврологический дефицит) – клинический неврологический синдром, развивающийся вследствие острого нарушения церебральной циркуляции, при котором нарушение функции восстанавливается в течение первых 3 недель заболевания.

**Б. Ишемический инсульт** – это клинический синдром, представленный очаговыми и/или общемозговыми нарушениями, развивающийся внезапно вследствие прекращения кровоснабжения определенного его отдела в результате окклюзии артерий головы или шеи с гибелью ткани головного мозга.

**В. Геморрагические инсульты (ГИ)** – нетравматическое кровоизлияние в головной и спинной мозг.

*Внутри мозговое кровоизлияние* – это клиническая форма ОНМК, возникающая вследствие разрыва интрацеребрального сосуда или повышенной проницаемости его стенки и проникновения крови в паренхиму мозга.

*Субарахноидальное кровоизлияние (САК)* – вследствие разрыва артериальной мешотчатой аневризмы (от 70% до 85% случаев) или артериовенозной мальформации.

**Факторы риска геморрагического инсульта:**

- артериальная гипертония;
- ангиомы;
- микроаневризмы артериальной системы мозга;
- системные заболевания инфекционно-аллергической природы;
- геморрагический диатез и различные формы лейкоза, сопровождающиеся гипокоагулянтностью крови;
- передозировка антикоагулянтов;
- кровоизлияния в первичную или метастатическую опухоль мозга.

**Факторы риска ишемического инсульта:**

- атеросклеротические поражения;
- артерио-артериальные и кардиоцеребральные эмболии;
- поражения системы крови;
- артериальная гипертония.

**Факторы риска субарахноидального кровоизлияния:**

- мешотчатые аневризмы;
- артериовенозные мальформации;

- кавернозные мальформации;
- венозные мальформации;
- расслоение позвоночной и реже сонной артерии (может возникнуть вследствие травмы шеи, особенно при ротации или гиперэкстензии головы, мануальной терапии на шейном отделе или спонтанно);
- инфекционно-токсические, паранеопластические, грибковые поражения артерий, располагающихся в субарахноидальном пространстве;
- значительное и быстрое повышение АД при сильном внезапном физическом напряжении во время подъема тяжести, дефекации, сильном кашле, крайнем эмоциональном напряжении, во время полового акта;
- прорыв в субарахноидальное пространство поверхностно расположенных внутримозговых геморрагий;
- тяжелая алкогольная интоксикация.

## 9. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

### 9.1. Диагностические критерии острого нарушения мозгового кровообращения:

ОНМК развивается внезапно (минуты, реже часы) и характеризуются появлением очаговой и/или общемозговой и менингеальной неврологической симптоматики.

**Жалобы и анамнез:** беспокоит необычно тяжелая, внезапно развившаяся головная боль, головокружение несистемного характера, тошнота, рвота, шум в голове, необъяснимое нарушение зрения, онемение (потеря чувствительности) в какой-либо части тела, особенно на одной половине тела, остро возникшее выраженное головокружение, неустойчивость и шаткость, нарушения координации движений, нарушения глотания, поперхивание, гнусавость голоса, судорожный припадок или какие-либо другие нарушения сознания.

**Догоспитальный этап.** Этап до приезда скорой помощи (больной, родственник больного, врач поликлиники).

Распознавание первых признаков инсульта с острым началом:

- паралич (гемиплегия или односторонний паралич конечностей, атравматический тетрапарез, паралич лицевого нерва, опущение угла рта);
- расстройства зрения (односторонняя слепота, скотома, двоение);
- расстройство речи;
- нарушение походки;
- ранняя незнакомая острая внезапная головная боль;
- одностороннее нарушение чувствительности (онемение, парестезия);
- острое вертиго (хотя этот симптом неоднозначен и его нужно рассматривать в сочетании с другими);
- наступление сонливости.

Обращение – звонок в скорую помощь!

**Этап скорой помощи.** Алгоритм действий.

**FAS тест** (лицо, рука, речь/язык – «улыбнуться, поднять руки, заговорить»). Больного просят улыбнуться, оскалить зубы, при инсульте отмечается асимметрия лица. Просят больного поднять и удерживать в течение 5 сек. обе руки на 90° в положении сидя и на 45° в положении лежа, при инсульте одна из рук опускается. Просят пациента произнести простую фразу, при инсульте больной не может четко и правильно выговорить эту фразу, речь неразборчива.

- поддержание жизненно важных функций в соответствии со схемой неотложной помощи ABC – освобождение дыхательных путей, искусственное дыхание, поддержка циркуляции крови.

Оценка адекватности оксигенации и ее коррекция (о неадекватности оксигенации свидетельствуют: увеличение частоты и аритмичность дыхательных движений; цианоз видимых слизистых оболочек и ногтевых лож; участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры; набухание шейных вен). Искусственная вентиляция легких показана при брадипноэ (ЧДД <12 в мин.), тахипноэ (ЧДД >35–40 в мин.), нарастающем цианозе.

**9.2. Диагностический алгоритм:**

Очаговые неврологические симптомы	Общемозговые симптомы	Менингеальная симптоматика
<ul style="list-style-type: none"> <li>• двигательные (геми-моно- и параспарезы);</li> <li>• речевые (сенсорная, моторная афазия, дизартрия);</li> <li>• чувствительные (гемигипалгезия, нарушение глубокой и сложных видов чувствительности и др.);</li> <li>• координаторные (вестибулярная, мозжечковая атаксия, астазия, абазия и др.);</li> <li>• зрительные (скотомы, квадрантные и гемианопсии, амавроз, фотопсии и др.);</li> <li>• расстройства корковых функций (астереогноз, апраксия и др.).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• головная боль, головокружение несистемного характера, тошнота, рвота, шум в голове;</li> <li>• снижение уровня бодрствования от субъективных ощущений «неясности», «загуманности» в голове и легкого оглушения до глубокой комы.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• напряжение заднешейных мышц;</li> <li>• положительные симптомы Кернига, Брудзинского (верхний, средний, нижний), Бехтерева и др.</li> </ul>

**9.3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:**

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Гипогликемия	Симптомы сходны с таковыми при ОНМК.	Единственный способ правильно поставить диагноз – определить концентрацию глюкозы в крови.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Почти всегда возникают у больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические лекарственные средства;</li> <li>• Возможны эпилептиформные припадки;</li> <li>• Определить концентрацию глюкозы в крови.</li> </ul>
Эпилептический припадок	Нарушение сознания, наличие неврологической симптоматики.	Сбор анамнеза, физикальное обследование, КТ, МРТ-исследования головного мозга.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внезапное начало и прекращение приступа;</li> <li>• Во время приступа снижена чувствительность;</li> <li>• Наблюдают непроизвольные движения;</li> <li>• После приступа наступает сонливость или спутанность сознания, исчезающая в течение 24 часов;</li> <li>• Ключом к диагнозу служат сходные приступы в прошлом, однако следует помнить, что эпилептический припадок может сопровождать инсульт.</li> </ul>

- Сбор анамнеза заболевания и жизни (опрос пациента, друзей, родственников, свидетелей) с обязательным уточнением времени появления симптомов или времени, когда у пациента в последний раз не наблюдалось симптомов.

- Измерение АД.
- Экспресс-анализ сахара в крови.
- Звонок в приемный покой о прибытии пациента с возможным инсультом и примерном времени начала инсульта.
- Немедленная доставка пациента в многопрофильный стационар, имеющий специализированное отделение для лечения инсульта (инсультный центр). При отсутствии специализированного отделения немедленная доставка в ближайшую из наиболее подходящих медицинских организаций.
- При времени появления симптомов менее 6 часов – пациент потенциальный кандидат на тромболитическую терапию!

Следует помнить, что отсутствие вышеописанных симптомов при проведении данного теста еще не исключает инсульт.

Осложненный приступ мигрени	Начало заболевания и наличие неврологической симптоматики.	Сбор анамнеза, КТ, МРТ-исследования головного мозга.	<ul style="list-style-type: none"> <li>До и после приступа сильная головная боль;</li> <li>Выражены нарушения чувствительности и зрения;</li> <li>Данное состояние следует заподозрить у молодых пациентов, чаще женщин с сильными головными болями в анамнезе;</li> <li>При мигрени может развиваться инсульт.</li> </ul>
Внутричерепное образование (опухоль или метастазы, абсцесс, субдуральная гематома)	Нарушение сознания, начало заболевания, наличие неврологической симптоматики.	Сбор анамнеза, КТ, МРТ-исследования головного мозга, спинномозговая пункция.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Очаговые симптомы развиваются в течение нескольких дней;</li> <li>Могут затрагивать более одной области кровоснабжения мозговых артерий;</li> <li>Нередко в анамнезе наличие злокачественных опухолей или травмы черепа.</li> </ul>
Черепно-мозговая травма	Нарушение сознания, наличие неврологической симптоматики.	Сбор анамнеза, физикальное обследование, рентгенографические, КТ, МРТ-исследования головного мозга.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анамнез;</li> <li>Наличие следов травмы на голове.</li> </ul>
Менингоэнцефалит	Нарушение сознания, начало заболевания, наличие неврологической симптоматики.	Сбор анамнеза, физикальное и клиничко-лабораторное обследование, спинномозговая пункция, КТ, МРТ-исследования головного мозга, рентгенографические исследования придаточных пазух носа.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анамнез;</li> <li>Признаки инфекционного процесса, сыпь;</li> <li>Гнойные заболевания ушей и придаточных пазух носа.</li> </ul>

На догоспитальном этапе не требуется дифференциации характера инсульта и его локализации.

#### 9.4. Тактика лечения:

Важнейшая роль достижения максимально возможного терапевтического эффекта при инсульте принадлежит врачам на амбулаторном уровне и на этапе скорой неотложной помощи. Определяющее значение имеет **фактор времени**. Концепция «**время – мозг**» («**потерянное время – потерянный мозг**») означает, что при мозговом инсульте помощь должна быть экстренной [3]. Перспективность раннего назначения лечения обоснована концепцией «терапевтического окна» у больных ишемическим инсультом, равного 3–4, 5–6 часам с момента появления первых симпто-

мов инсульта, до формирования в мозге необратимых морфологических изменений. Следовательно, только **в самые первые часы** заболевания активные терапевтические мероприятия **перспективны**.

#### Немедикаментозное лечение:

- Необходимо обеспечить возвышенное положение головного конца (30 градусов);
- обеспечение адекватной оксигенации;
- туалет верхних дыхательных путей, при необходимости установить воздуховод.
- **Медикаментозное лечение:** Исключить резкое снижение АД. В острейшем периоде не рекомендуется снижение АД, если оно не превышает уровня 220/120 мм рт.ст.!

#### Неотложные меры на месте

Все случаи

Установка периферического венозного катетера, желательнее не в пораженной парезом руке.  
 Приподнятое положение верхней части тела.  
 Обеспечение адекватной оксигенации. По числу и ритмичности дыхательных движений, по состоянию видимых слизистых и ногтевых лож, участию в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, набуханию шейных вен, уровню сатурации по пульсоксиметрии не менее 95%. При гипоксемии используется кислородный баллон (4 л/мин.) через нос (целевая **сатурация >94%**). Внимание! Кислород не назначается пациентом с хроническим обструктивным заболеванием легких. Показания к ИВЛ: угнетение сознания ниже 8 баллов по шкале ком Глазго тахипноэ 35–40 в 1 минуту, брадипноэ менее 12 в 1 минуту, снижение  $pO_2$  менее 60 мм рт.ст., а  $pCO_2$  более 50 мм рт.ст. в артериальной крови, жизненная емкость легких менее 12 мл/кг массы тела, нарастающий цианоз.  
 Противопоказания при внутричерепном кровоизлиянии или тромболитическом лечении: **запрещается применять антитромботические препараты** (гепарин или аспирин-лизин можно применять внутривенно, но ни в коем случае не внутримышечно).

<b>Артериальное давление</b>	-Систолическое $\leq 220$ мм рт.ст. -Диастолическое $\leq 120$ мм рт.ст.	<b>Меры не принимаются</b>
<b>Показатели повышенного давления при 2 измерениях интервалом в 5 минут</b>	-Систолическое $> 220$ мм рт.ст. -Диастолическое $> 120$ мм рт.ст.  Пациентам с инсультом не следует назначать препараты от повышенного давления ( <b>нитраты под язык, блокаторы кальциевых каналов или препараты нифедипинового типа под язык или внутривенно</b> ) и /или использовать их только при рефрактерной гипертензии.	Урапидил 10 или 12,5 мг разделенными дозами внутривенно. Каптоприл 6,25–12,5 мг внутривенно. Метопролол 5–10 мг, поэтапно внутривенно.

Поддержание адекватного уровня АД в острейшем периоде инсульта: пациент с фоновой АГ – при ишемическом инсульте – 220/110 мм рт.ст.; при геморрагическом инсульте – 180/105 мм рт.ст.

Пациент без фоновой АГ в анамнезе – при ишемическом и геморрагическом инсульте – 160/105 мм рт.ст.

- В острейшем периоде необходима отмена антигипертензивных препаратов, которые больной принимал ранее.
- Важно исключить колебания АД!!!
- К 5–7 дню у всех больных постепенно достигают снижения АД до «целевых» значений.

<b>Пониженное артериальное давление</b>	Систолическое $\leq 120$ мм рт.ст. (при отсутствии признаков сердечной недостаточности).	500 мл раствора электролита или 0,9% раствор хлорида натрия внутривенно.
<b>Гипогликемия</b>	$< 60$ мг/дл ( $< 3,3$ ммоль/л).	30 мл раствора глюкозы (20–40%) внутривенно.
<b>Гипергликемия</b>	$\geq 200$ мг/дл (11 ммоль/л).	Дополнительный прием жидкости без глюкозы.
<b>Осложнения и сопутствующие заболевания</b>	Сердечная недостаточность. Дыхательная недостаточность. Попадание инородных тел в дыхательные пути.	Соответствующие меры по усмотрению бригады неотложной помощи в зависимости от тяжести поражения.

Лекарственные средства, которые не должны применяться при инсульте или их действие требует специальных разъяснений:

<b>Аспирин, глюкоза 5% в качестве растворителя для в/м инъекций</b>	Взаимодействие с альтеплазой
Глюкоза 40%	Инсульт (особенно тяжелые формы) уже в первые часы с момента заболевания сопровождается гипергликемией. Введение глюкозы не предотвращает развития анаэробного гликолиза.
Нифедипин, применяемый сублингвально	Риск резкого снижения АД и мозговой перфузии.
Аминазин и трифтазин	Нейролептики угнетают функцию стволовых структур мозга и ухудшают состояние больных, особенно пожилых и старых.
Гексенал и тиопентал натрия	Угнетают функцию дыхания, их не следует назначать для купирования эпилептического статуса у больных с ОНМК, сопровождающимся угнетением сознания и стволовых функций.
Эуфиллин и папаверин	Вызывают синдром внутримозгового «обкрадывания» – усиление кровотока в непораженных зонах мозга и его уменьшение ухудшают васкуляризацию в зоне формирующегося инфаркта мозга. При геморрагическом инсульте вазодилатация способствует дальнейшему кровотечению и увеличению гематомы.
Дегидратирующие препараты для борьбы с отеком мозга (фуросемид, глицерин, сорбитол, маннитол)	Могут назначаться только по строгим показаниям и не должны вводиться на догоспитальном этапе, за исключением необходимости купировать отек легких. Снижение АД достигается за счет резкого обезвоживания организма и сгущения крови, уменьшает объем клеточных структур мозга и внеклеточной жидкости, создает предпосылки к продолжению диапедезного или массивного внутримозгового кровоизлияния. Кроме того, даже при массивных кровоизлияниях отек мозга развивается только к концу первых или на вторые сутки с момента развития инсульта, а при ишемическом инсульте еще позже.
Раннее назначение дегидратирующих препаратов на догоспитальном этапе	Усугубляет состояние больного. У 70–75% больных инсультом сразу после возникновения инсульта развивается естественное обезвоживание организма из-за угнетения сознания и (или) нарушения глотания. В результате наступает резкая дезорганизация водно-электролитного баланса (гиперосмолярность плазмы крови и гипернатриемия), ведущая к нарушению других компонентов гомеостаза – реологических и коагуляционных свойств крови, кислотно-основного состояния.

Необходимо помнить, что неадекватная гипотензивная терапия, обуславливающая резкое падение АД – это одна из наиболее реальных лечебных ошибок.

#### Купирование судорог:

начинается с препаратов для в/в введения. При неэффективности перейти к комбинации антиконвульсантов – парентерально и через зонд – на стационарном этапе.

**Диазепам** 0,15–0,4 мг/кг в/в со скоростью введения 2–2,5 мг/мин., при необходимости повторить введение 0,1–0,2 мг/кг/час. У детей диазепам в дозе 40–300 мкг/кг [А].

**Кислота вальпроевая** в/в 20–25 мг/кг первые 5–10 мин., затем постоянная инфузия со скоростью 1–2 мг/кг/час. Возможно болюсное введение 4 раза в сутки, суточная доза 25–30 мг/кг/сут.

При рефрактерном эпилептическом статусе и при неэффективности диазепам использовать **тиопентал натрия** под контролем функции внешнего дыхания. Тиопентал – средство третьей очереди для в/в введения после бензодиазепинов и вальпроевой кислоты. 250–350 мг в/в в течение 20 сек., при отсутствии эффекта дополнительное введение препарата в дозе 50 мг в/в каждые 3 мин. до полного купирования приступов. Далее переход на поддерживающую дозу, в среднем, 3–5 мг/кг в/в каждый час. Продолжительность барбитурового наркоза составляет 12–24 часа.

#### Контроль температуры тела:

Показано снижение температуры тела при развитии гипертермии выше 37,5°. Используется парацетамол, физические методы охлаждения.

При гипертермии более 38° показаны:

ненаркотические и наркотические анальгетики в возрастной дозировке, физические методы охлаждения: обтирания кожных покровов 40°–50° **этиловым спиртом**, обертывание мокрыми простынями, клизмы с холодной водой, установка пузырей со льдом над крупными сосудами, обдувание вентиляторами, в/в введение охлажденных инфузионных средств.

#### Купирование головной боли:

- **парацетамол** 500–1000 мг 3–4 раза в сутки;
- **лорноксикам** 8 мг в/в или в/м 1–2 раза в сутки; или
- **кетонал** 2,0 в/м 2 раза в сутки; или
- **трамадол** в/в медленно, в/м или п/к 0,05–0,1 г до 4 раз в сутки.

#### Купирование рвоты и икоты:

- **метоклопрамид** 2 мл в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в или в/м; при неэффективности **дроперидол** 1–3 мл 0,25% раствора в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в или в/м. У детей метоклопрамид в дозе 0,5–1 мг/кг, **дроперидол** – 0,05–0,1 мг/кг [В].

#### Перечень основных лекарственных средств:

- кислород;
- **каптоприл** 12,5 мг;
- **урапидил** 0,5% 5,0 мл (25 мг);
- **диазепам** 10 мг 2,0 мл;

- **кислота вальпроевая** 5,0 мл;
- **метоклопрамид** 0,2 мг 1,0 мл;
- **натрия хлорид** 0,9% 5,0 мл;
- **глюкоза** 10%–20% 10–20 мл.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- **дроперидол** 25 мг 10,0 мл.

#### 9.5. Показания для консультации специалистов:

Консультация невропатолога с целью определения дальнейшей тактики лечения.

**9.6. Профилактические мероприятия:** это комплекс мероприятий, направленных на предотвращение развития острых нарушений церебрального кровообращения:

- ведение здорового образа жизни;
- рациональное питание;
- поддержание адекватной массы тела;
- воздержание от курения;
- адекватное медикаментозное лечение заболеваний сердца и сосудов, сахарного диабета и других заболеваний.

**9.7. Мониторинг состояния пациента:** В процессе транспортировки осуществляется мониторинг жизненно-важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровень сатурации кислородом, уровень глюкозы).

#### 9.8 Индикаторы эффективности лечения:

- стабилизация состояния больного.

## 10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

**10.1 Показания для плановой госпитализации:** нет.

**10.2 Показания для экстренной госпитализации:** в локальный инсультный центр в кратчайшие сроки (не более 40 минут) с предварительным информированием принимающего стационара.

Время госпитализации должно быть минимальным от начала развития очаговой неврологической симптоматики, желательно в первые 3–4,5 часа после начала заболевания. Своевременная госпитализация пациентов с инсультом является одним из ключевых факторов, обуславливающих эффективность лечения.

#### Противопоказания к госпитализации:

- Ограничений к ней по медицинским показаниям не существует.
- В качестве относительных медико-социальных ограничений к госпитализации больных традиционно рассматривают глубокую кому, терминальные стадии онкологических и других хронических заболеваний.
- Абсолютным противопоказанием для госпитализации больного с ОНМК является только агональное состояние.
- Инсульт – неотложное медицинское состояние, поэтому все пациенты с ОНМК, включая лиц с транзиторными ишемическими атаками, должны быть госпитализированы. В случаях с переходящим нарушением мозгового кровообращения,

даже если у больного к приезду бригады скорой помощи неврологическая симптоматика бесследно исчезла, госпитализация необходима для предупреждения повторного нарушения мозгового кровообращения, что невозможно без установления причин, обусловивших его.

**11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:**

**11.1. Диагностические мероприятия:**

В процессе транспортировки осуществляется мониторинг:

- артериальное давление;
- частота сердечных сокращений;
- уровень сатурации кислорода;
- уровень глюкозы;
- оценка уровня сознания по шкале ком Глазго;

Шкала комы Глазго

Тест-симптом	Кол-во баллов
<b>1. Открывание глаз</b>	
Произвольное, спонтанное	4
На обращенную речь, в ответ на словесную инструкцию	3
На болевой стимул	2
Отсутствует	1
<b>2. Двигательная реакция</b>	
целенаправленная в ответ на словесные инструкции, выполняет команды	6
целенаправлена на болевой раздражитель	5
нецеленаправлена на болевой раздражитель	4
тоническое сгибание на болевой раздражитель	3
тоническое разгибание на болевой раздражитель	2
отсутствует реакция в ответ на боль	1
<b>3. Речь</b>	
Ориентированная полная	5
Спутанная, дезориентированная речь	4
Непонятные, бессвязные слова	3
Нечленораздельные звуки	2
Отсутствует	1

**11.2. Медикаментозное лечение:** смотрите пункт 9.4 и дополнительно:

В случае длительной транспортировки пациента (более 40 минут) в условиях реанимобиля рекомендовано **продолжать базисную терапию** острого инсульта в соответствии с основными принципами лечения ОНМК в острейшем периоде:

- контроль и обеспечение функционирования жизненно важных функций (дыхание, центральная гемодинамика);
- контроль водно-электролитного баланса (устранение гиповолемии).

**Обеспечение адекватной оксигенации:**

При транспортировке в условиях реанимобиля, ИВЛ по показаниям: угнетение сознания ниже 8 баллов по шкале ком Глазго, тахипноэ 35–40 в 1 минуту, брадипноэ менее 12 в 1 минуту, при снижении SpO<sub>2</sub>

менее 95% и нарастающем цианозе необходимо проведение оксигенотерапии (начальная скорость подачи кислорода 2–4 л/мин.).

**Поддержание адекватного уровня АД:**

В редких случаях, особенно у больных с острой сердечно-сосудистой недостаточностью, может развиваться артериальная гипотензия. Если АД оказывается ниже 100–110 мм рт.ст., а диастолическое – ниже 60–70 мм рт.ст., необходимо введение объемозамещающих средств (кристаллоидные растворы, низкомолекулярные декстраны, крахмалы) в сочетании с глюкокортикоидами: Натрия хлорид 0,9% раствор – 250–500 мл или полиглюкин 400 мл + преднизолон 120–150 мг или дексаметазон 8–16 мг, однократно, струйно. У детей дозы: преднизолона – 2–4–6 мг/кг, дексаметазона – 0–0,2 мг/кг.

Желательно введение симпатомиметиков (дофамин или мезатон) и препаратов, улучшающих сократимость миокарда (сердечные гликозиды). В подобных случаях, прежде всего, нужно заподозрить одновременное с инсультом развитие инфаркта миокарда. Дофамин 50–100 мг препарата разводят 200–400 мл изотонического раствора и вводят в/в предпочтительно с использованием инфузомата (начальная до 5 мкг/кг/мин.). Начальная скорость введения 3–6 капель в мин. Под строгим контролем АД и частоты пульса скорость введения может быть увеличена до 10–12 кап. в минуту. Инфузию продолжают до повышения среднего АД в пределах 100–110 мм рт.ст. У детей доза дофамина – 2–3 мкг/кг/мин., мезатона – 0,5–1 мг/кг.

**Гиповолемия:**

Объем парентерально вводимой жидкости производится из расчета 30–35 мл/кг.

Для устранения гиповолемии и возмещения объема циркулирующей жидкости вводят изотонический раствор хлорида натрия. При артериальной гипотензии (АД с менее 100 мм рт.ст.) в/в капельно вводят полиглюкин 400,0 мл.

**12. Диагностика и лечение на стационарном уровне:** смотрите пункт 9.

**12.1. Диагностические критерии на стационарном уровне\*\*:**

Жалобы и анамнез: смотрите пункт 9.1.

Физикальное обследование\* смотрите пункт 9.1.

**Лабораторные исследования:**

- газы крови (снижение рО<sub>2</sub> менее 60 мм рт.ст., рСО<sub>2</sub> более 50 мм рт.ст.);
- осмолярность плазмы (более 298±1,8 мосм/кг);
- содержание электролитов в сыворотке крови (натрия более 145,1±2,1 ммоль/л);
- коагулограмма (МНО, АЧТВ, фибриноген) и свертываемость крови (нарушение коагуляционных свойств крови);
- кислотно-основное состояние крови (ацидоз, алкалоз);
- общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов (гипер- гипосодержание тромбоцитов);
- глюкоза крови (гипер-гипогликемия);

- мочевины, креатинина, АлаТ, АсаТ, КФК, общий, прямой билирубин, общий белок и белковые фракции (нарушение количественного состава);

- холестерин крови, триглицериды (гиперлипидемия).

Инструментальные исследования:

- ЭКГ (наличие кардиоцеребрального или цереброкордиального синдромов, нарушения ритма);

- УЗИ сердца проводится пациентам (с наличием кардиальной патологии в анамнезе, выявленной при объективном исследовании или по данным ЭКГ).

**12.2. Диагностический алгоритм:** смотрите пункт 9.2.

**12.3. Перечень основных диагностических мероприятий:**

- КТ, МРТ – исследования головного мозга (возможное наличие зоны инфаркта, кровоизлияния, объемного процесса в полости черепа и др.);

- люмбальная пункция (выполняется при подозрении на инфекционный процесс либо геморрагический инсульт при отрицательных данных КТ);

- электроэнцефалография – при подозрении на наличие судорожной активности;

- измерение внутричерепного давления (повышение);

- церебральная ангиография, УЗИ головы – окклюзия или стеноз экстра или интракраниальных сосудов головы;

- глазное дно: венозное полнокровие, патологическая извитость артериальных сосудов.

**12.4. Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

- ангиография сонных и позвоночных артерий;

- мониторинг ритма сердца в течение 24 часов;

- дуплексное сканирование сосудов головы и шеи;

- транскраниальная доплерография;

- исследования крови на ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис;

- определение группы крови и резус фактора;

- рентгенография органов грудной клетки – по показаниям [5–6].

**5) Тактика лечения:**

Немедикаментозное лечение: смотрите пункт 9.

Медикаментозное лечение: смотрите пункт 11.2 и дополнительно продолжать:

**Контроль гемодинамических показателей:**

После применения препаратов, традиционно используемых для экстренной гипотензивной терапии, следует строго контролировать показатели АД. Недопустимо как снижение АД, так и подъем выше индивидуальных цифр АД.

Для поддержания целевого уровня артериального давления у лиц с артериальной гипертензией:

Рамиприл начальная доза – 1,25–2,5 мг 1–2 раза/сут. При необходимости возможно постепенное повышение дозы. Поддерживающая доза устанавливается индивидуально, в зависимости от показаний к применению и эффективности лечения.

Валсартан начальная доза – 40 мг 2 раза в сутки, при отсутствии адекватного эффекта суточная доза может быть постепенно увеличена. Максимальная суточная доза составляет 320 мг в 2 приема.

Амлодипин начальная доза 5 мг 1 раз/сут. с постепенным увеличением в течение 7–14 дней до 10 мг/сут., однократно. Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

**Купирование судорог:**

При рефрактерном эпилептическом статусе и при неэффективности диазепама использовать тиопентал натрия под контролем функции внешнего дыхания. Тиопентал – средство третьей очереди для в/в введения после бензодиазепинов и вальпроевой кислоты. 250–350 мг в/в в течение 20 сек., при отсутствии эффекта дополнительное введение препарата в дозе 50 мг в/в каждые 3 мин. до полного купирования приступов. Далее переход на поддерживающую дозу, в среднем 3–5 мг/кг в/в каждый час. Продолжительность барбитурового наркоза составляет 12–24 часа. Доза тиопентал натрия у детей – 3–5 мг/кг.

**Контроль температуры тела.** При гипертермии более 38° показаны: физические методы охлаждения: обтирания кожных покровов 40°–50° этиловым спиртом, обертывание мокрыми простынями, клизмы с холодной водой, установка пузыря со льдом над крупными сосудами, обдувание вентиляторами, в/в введение охлажденных инфузионных средств.

**Первичная нейропротекция:**

Нимодипин (антагонист потенциал-зависимых кальциевых каналов). Доказана эффективность применения препарата при субарахноидальном кровоизлиянии. При лечении ишемического инсульта препарат эффективен в течение первых 12 часов. Препарат может быть включен в комплексную терапию инсульта только у пациентов с высокими цифрами АД (выше 220/120 мм рт.ст), так как обладает вазодилатирующим действием.

**Перечень основных лекарственных средств:** смотрите пункт 9.4 и дополнительно:

- полиглюкин 400,0 мл;

- преднизолон 30 мг;

- дексаметазон 4 мг;

- допамин 0,5% 5 мл;

- магния сульфат 25% 5,0 мл;

- нимодипин 0,02% 5,0;

- рамиприл 2,5 мг, 5 мг.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- тиопентал натрия 0,5 гр.

Ряд лекарственных средств не должны применяться при инсульте или их действие требует специальных разъяснений.

Рекомендовано избегать использования **глюкозы** в качестве растворителя (взаимодействие с альтеплазой).

На догоспитальном этапе, за исключением необходимости купировать отек легких, **противопоказано назначение фуросемида**. Снижение им АД достигается за счет быстрого, резкого обезвоживания организма и сгущения крови, что резко утяжеляет течение ишемического инсульта. Резкое обезвоживание уменьшает объем клеточных структур мозга и внеклеточной жидкости, создает предпосылки к продолжению диапедезного или массивного внутримозгового кровоизлияния. Кроме того, даже при массивных кровоизлияниях отек мозга развивается, как правило, только к концу первых или на вторые сутки с момента развития инсульта, а при ишемическом инсульте еще позже.

Для **минимизации риска резкого снижения АД и мозговой перфузии у больных с подозрением на мозговой инсульт** из арсенала препаратов, традиционно используемых для экстренной гипотензивной терапии, следует **исключить нифедипин, применяемый сублингвально**.

Должны быть **исключены аминазин и трифтазин**, так как эти нейролептики угнетают функцию стволовых структур мозга и ухудшают состояние больных, особенно пожилых и старых. **Гексенал и тиопентал натрия также угнетают функцию дыхания**, их не следует назначать для купирования эпилептического статуса у больных с ОНМК, сопровождающимся угнетением сознания и стволовых функций. **Противопоказаны барбитураты**, иногда рекомендуемые для купирования церебральной гипоксии.

**Противопоказана 40% глюкоза**, так как инсульт (особенно тяжелые формы) уже в первые часы с момента заболевания сопровождается гипергликемией. Также доказано, что введение глюкозы не предотвращает развития анаэробного гликолиза. **Противопоказаны эуфиллин и папаверин**, вызывающие синдром внутримозгового «обкрадывания» – усиление кровотока в непораженных зонах мозга и его уменьшение в большей степени ухудшают васкуляризацию в зоне формирующегося инфаркта мозга. При геморрагическом инсульте вазодилатация способствует дальнейшему кровотечению и увеличению гематомы [7–8].

**Дегидратирующие препараты для борьбы с отеком мозга (фуросемид, глицерин, маннитол) могут назначаться только по строгим показаниям и не должны вводиться на догоспитальном этапе** [9]. Следует учитывать, что у 70–75% больных инсультом сразу после возникновения заболевания развивается естественное обезвоживание организма из-за угнетения сознания и (или) нарушения глотания.

В результате наступает резкая дезорганизация водно-электролитного баланса (гиперосмолярность плазмы крови и гипернатриемия), ведущая к нарушению других компонентов гомеостаза – реологических и коагуляционных свойств крови, кислотно-основного состояния. Раннее назначение дегидратирующих препаратов, как правило, усугубляет состояние больного, поэтому их введение на догоспитальном этапе противопоказано.

**Хирургическое вмешательство:** по показаниям.

**Другие виды лечения:** нет.

**6) Показания для консультации специалистов:**

- консультация нейрохирурга: при геморрагическом инсульте и обширном инфаркте мозжечка;
- консультация кардиолога, эндокринолога, гематолога, окулиста по показаниям и др.

**7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

- нарушение витальных функций.

**8) Индикаторы эффективности лечения:**

- стабилизация состояния больного.

**13. Медицинская реабилитация:** нет.

**14. Паллиативная помощь:** нет.

**15. Сокращения, используемые в протоколе:**

- ТИА – транзиторные ишемические атаки
- ГИ – геморрагический инсульт
- ИИ – ишемический инсульт
- САК – субарахноидальное кровоизлияние
- АД – артериальное давление
- АДс – артериальное давление систолическое
- АДд – артериальное давление диастолическое
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиограмма
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- АГ – артериальная гипертензия
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода артериальной крови
- pO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода
- pCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа
- МНО – международное нормализованное отношение
- АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время
- УЗИ – ультразвуковое исследование

**16. Список разработчиков протокола:**

1) Малтабарова Нурила Амангалиевна – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», профессор кафедры скорой неотложной помощи и анестезиологии, реаниматологии,

член международной Ассоциации ученых, преподавателей и специалистов, член Федерации анестезиологов-реаниматологов РК.

2) Саркулова Жанслу Нукиновна – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова», заведующая кафедрой скорой неотложной медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии с нейрохирургией, председатель филиала Федерации анестезиологов-реаниматологов РК по Актыбинской области.

3) Алпысова Айгуль Рахманберлиновна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой скорой и неотложной медицинской помощи №1, доцент, член Союза независимых экспертов.

4) Кокоско Алексей Иванович – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры скорой неотложной помощи и анестезиологии, реаниматологии, член Международной ассоциации ученых, преподавателей и специалистов, член Федерации анестезиологов-реаниматологов РК.

5) Ахильбеков Нурлан Салимович – РГП на ПХВ «Республиканский центр санитарной авиации», заместитель директора по стратегическому развитию.

6) Граб Александр Васильевич – ГКП на ПХВ «Городская детская больница №1» Управление здравоохранения города Астаны, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, член федерации анестезиологов-реаниматологов РК.

7) Сартаев Борис Валерьевич – РГП на ПХВ «Республиканский центр санитарной авиации» врач мобильной бригады санитарной авиации.

8) Дюсембаева Назигуль Куандыковна – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии.

**17. Конфликт интересов:** отсутствует.

**18. Список рецензентов:**

1) Жусупова Алма Сейдуалиевна – Заведующая кафедрой невропатологии с курсом психиатрии и

наркологии АО «Медицинский Университет Астана», доктор медицинских наук, профессор.

2) Сагимбаев Аскар Алимжанович – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный центр нейрохирургии», начальник отдела менеджмента качества и безопасности пациентов Управления контроля качества.

**19. Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список использованной литературы:**

1. Клинический протокол. Острый инсульт. Госпитальный этап (40 минут). Утвержденный протоколом Экспертного Совета МЗ РК от 17.04.2012 г.

2. Биртанов Е.А., Новиков С.В., Акшалава Д.З. Разработка клинических руководств и протоколов диагностики и лечения с учетом современных требований. Методические рекомендации. – Алматы, 2006. – 44 с.

3. Stang A., Hense H.-W., Jekel K.-H. et al. Is It Always Unethical to Use a Placebo in a Clinical Trial? PLoSMed. – 2005 March. – 2 (3): e72.

4. Методы клинической невровизуализации. Учебно-методическое пособие // М.М. Ибатуллин, Т.А. Бондарева. – Казань: КГМУ, 2008. – 31 с.

5. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO. – 2008.

6. Острый инсульт. Под редакцией чл.-кор. РАМН В.И. Скворцовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 240 с.

7. ASA scientific statement // Guidelines for the management of patients with ischemic stroke // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 916–923.

8. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: update 2003 // Cerebrovasc. Dis. – 2003. – Vol. 16. – P. 311–337.

9. Sacco R.L., Adams R., Albers G.W. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 577–617.

# Основные аспекты Европейских рекомендаций по лечению дислипидемий



**Г.А. Джунусбекова**

РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»  
МЗСР РК г. Алматы, Казахстан

## По материалам рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS), 2016 г.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире [1]. По оценкам ВОЗ, в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 миллиона человек в результате инсульта [2].

При этом более 80% случаев смерти от ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем развития, к которым относится и Казахстан [1].

В нашей стране сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место (около 27%) в общей структуре смертности населения, поэтому мероприятия по снижению сердечно-сосудистой смертности является приоритетным направлением для Министерства здравоохранения и Правительства Республики Казахстан.

В последние годы в Казахстане отмечается значительное снижение показателей смертности от болезней системы кровообращения (БСК) с 535,5 на 100 тыс. населения в 2005 году до 179,8 на 100 тыс. населения в 2016 году (на 66%) (данные Агентства по статистике РК).

При этом отмечен рост заболеваемости БСК с 1749,1 до 2413,0 на 100 тыс. (на 38%), который обусловлен во многом увеличением их выявляемости в ходе проведения Национального скрининга на БСК и сахарный диабет (СД), но также повышением распространенности сердечно-сосудистых факторов риска (повышенное артериальное давление (АД), курение, ожирение, низкая физическая активность, сахарный диабет, дислипидемия). В рамках Национального скрининга с 2008

года по 2015 год было всего осмотрено 15 647 456 лиц, не состоящих на диспансерном учете по поводу БСК и СД. Учитывая, что общее среднегодовое население РК на 31.12.2015 г. – 17 289 200, из них взрослое население – 12 064 400, следовательно, охват взрослого населения скринингом составил порядка 130%, что свидетельствует о соблюдении пятилетней периодичности осмотров. Уровень выявляемости БСК по всей республике с 2011 г. по 2016 г. находится примерно на одном уровне (7,7–8,3%), что позволило выявить за эти годы всего около 830 тыс. больных БСК [3].

В сентябре 2016 г. на Европейском Конгрессе кардиологов были представлены новые рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и управлению дислипидемиями [4, 5].

В целом, рекомендации вновь подтвердили, что популяционный подход является экономичным и эффективным: 10% – популяционное снижение уровня холестерина крови (ХС), АД и курения спасает приблизительно 9120 жизней на миллион популяционных лет.

Доказана эффективность профилактики в снижении воздействия ССЗ: устранение факторов риска позволит предотвратить не менее 80% ССЗ и даже 40% случаев онкологических заболеваний.

Применение статинов для снижения уровня ХС крови и медикаментозный контроль АД являются экономически эффективными мерами [6–7].

Диаграммы с высоким риском следует рассматривать во всех странах, включая Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан, Армению, Азербайджан, Грузию, Российскую Федерацию, и др.) с показателями  $\geq 450$  на 100 тыс. человек для женщин.

Выделяют следующие уровни суммарного риска ССЗ (таблица 1).

Таблица 1. Категории риска

<b>Очень высокий риск</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сердечно-сосудистые заболевания, подтвержденные данными коронарной ангиографии, радионуклидной визуализации, стрессовой эхокардиографии, ультразвукового исследования сонных артерий. Наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС), реваскуляризации коронарных артерий (чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования), перенесенный ишемический инсульт или наличие заболевания периферических сосудов.</li> <li>СД с поражением органов-мишеней (ПОМ) (например, с микроальбуминурией) или «большими» ФР (курение, ГХС, АГ).</li> <li>Тяжелая ХБП: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) &lt;30 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>.</li> <li>Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥10%.</li> </ul>
<b>Высокий риск</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Заметное повышение одного ФР, в частности общего ХС &gt;8 ммоль/л (при наследственной ГХС) или АД ≥180/110 мм рт.ст.</li> <li>Большинство других пациентов с СД (некоторые пациенты СД 1-го типа могут иметь низкий или умеренный СС-риск).</li> <li>Умеренная степень выраженности ХБП (СКФ 30–59 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>).</li> <li>Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥5% и &lt;10%.</li> </ul>
<b>Умеренный риск</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Величина 10-летнего СС-риска по SCORE ≥1% и &lt;5%.</li> </ul>
<b>Низкий риск</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Величина 10-летнего СС-риска по SCORE &lt;1%.</li> </ul>

В таблице 2 представлены рекомендации по оценке СС-риска.

Таблица 2. Рекомендации по оценке риска

Рекомендации	Класс	Уровень
Общий СС-риск с помощью системы SCORE рекомендуется оценивать у асимптомных лиц старше 40 лет без доказанных ССЗ, диабета, ХБП или семейной ГХС	I	C
Высокий и очень высокий СС-риск определяется у пациентов с доказанными ССЗ, СД, тяжелыми и умеренно выраженными ХБП, высоким уровнем одного ФР, семейной ГХС или с величиной СС-риска по системе SCORE ≥5	I	C

В настоящее время для большинства не рекомендуется генотипирование для оценки риска пациента. Этот метод следует рассматривать при диагностике специфических генетических форм гиперлипидемий (ГЛП).

**Скрининг дислипидемий.** Скрининг дислипидемий всегда проводится у пациентов с клиническими проявлениями ССЗ, в клинических случаях, связанных с повышенным риском ССЗ и факторов риска. Скрининг дислипидемий следует проводить у всех взрослых мужчин ≥40 лет и у женщин ≥50 лет или у женщин после менопаузы, особенно при наличии других факторов риска. Также отмечена необходимость скрининга прямых родственников больных с тяжелой дислипидемией.

### Натошак или не натошак?

Традиционно образцы крови для анализа липидов проводятся натошак. Как недавно было показано, при заборе материала натошак и не натошак образцы дают аналогичные результаты для ТГ, ЛПНП и ЛПВП.

### Цели лечения:

**Липиды.** ЛПНП – основная цель **достижение ЛПНП:**

**Очень высокий риск:** <1,8 ммоль/л или снижение хотя бы на 50% от исходного уровня в промежутке от 1,8–3,5 ммоль/л.

**Высокий риск:** <2,6 ммоль/л или снижение хотя бы на 50% от исходного уровня в промежутке от 2,6–5,2 ммоль/л

**Низкий и умеренный риск:** <3 ммоль/л

ЛПВП – нет целевого уровня, однако <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин отражает низкий риск.

ТГ – нет целевого уровня, однако <1,7 ммоль/л отражает низкий риск. Высокий уровень свидетельствует о необходимости оценки других факторов.

**Сахарный диабет.** HbA1c <7%.

**Исключение модифицируемых факторов риска.**

### Препараты для лечения гиперхолестеринемии

Представлены рекомендации по лечению ГХС. Современная тенденция в профилактике ССЗ через коррекцию ХС ЛНП – это исходное назначение статинов в высокой или максимально переносимой дозе.

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначение статина в максимально рекомендованной или максимально переносимой дозе для достижения целевого уровня	I	A
В случае толерантности к статинам, следует рассмотреть назначение эзетимиба или секвестрантов желчных кислот или их совместное назначение	IIa	C
Если цель терапии не достигнута, следует рассмотреть комбинацию статина с ингибитором абсорбции холестерина	IIa	B
Если цель терапии не достигнута, следует рассмотреть комбинацию статина с секвестрантами желчных кислот	IIb	C
У пациентов с очень высоким риском, с сохраняющимся высоким уровнем ЛПНП, несмотря на лечение максимальной переносимой дозой статина в сочетании с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статинов, может быть рассмотрено назначение ингибитор PCSK9	IIb	C

В рекомендациях позиция статинов в лечении нарушений липидного обмена не только не изменилась, но даже укрепилась. Статины остаются препаратами первого выбора в управлении ДЛП. Подчеркивается, что степень снижения уровня ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между разными статинами.

В новых рекомендациях сделан акцент на целесообразность активного перехода к комбинированной терапии в условиях недостижения целевого уровня ХС ЛНП на терапии статинами (комбинация статина с эзетимибом). В рекомендациях также отражены позиции нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9.

**Гиполипидемическая терапия в отдельных группах**

**Женщины.** Выполненные мета-анализы подчеркивают аналогичный эффект от терапии статинами у женщин и мужчин в первичной и вторичной профилактике. Итак, статины рекомендуются женщинам в качестве средства первичной профилактики при высоком СС-риске и всем пациенткам во вторичной профилактике (исключая период планируемой беременности и период кормления).

**Пожилые.** Статины эффективны у пожилых пациентов с доказанными ССЗ, как и у молодых (класс I, уровень A). Подчеркивается то, что из-за коморбидных состояний и изменений фармакокинетики лекарств терапию статинами следует начинать с низких доз и далее титровать до такой же цели, как и у молодых (класс IIa, уровень C). Статины в первичной профилактике показаны пожилым при наличии АГ, курении, ДЛП, СД (класс IIa, уровень B).

**СД и метаболический синдром (МС)** Пациенты с СД 2-го типа моложе 40 лет с короткой историей сахароснижающей терапии, отсутствием ФР и ПОМ, уровнем ХС ЛНП <2,6 ммоль/л не нуждаются в липидснижающей терапии. Статины показаны всем пациентам СД 1-го типа с микроальбуминурией и/или ХБП для снижения уровня ХС ЛНП (по крайней мере на 50%) в качестве препаратов первого выбора независимо от исходной концентрации ХС ЛНП (класс I, уровень C).

**ОКС и реваскуляризация миокарда.** Для данной категории пациентов доказано рутинное раннее назначение статинов в интенсивном режиме и на длительный срок при отсутствии противопоказаний или истории их непереносимости.

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с ОКС инициировать сразу после госпитализации или продолжить терапию статинами в высокой дозе вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП	I	A
Если ХС ЛНП не достиг целевого уровня после высокой (переносимой) дозы статина – перейти на комбинацию статин + эзетимиб	IIa	B
Если ХС ЛНП не достиг целевого уровня на высокой дозе статина или в комбинации с эзетимибом – рекомендовать ингибиторы PCSK9 в сочетании с гиполипидемической терапией (монотерапия либо в комбинации с эзетимибом при непереносимости статинов или противопоказаниях)	IIa	C
Анализ липидов повторить через 4–6 нед. после ОКС для коррекции терапии.	IIa	C
Рутинную терапию статинами перед ЧКВ или нагрузочную дозу (при хронической терапии) рассмотреть при элективной ЧКВ и/или при ОКСbпST	IIa	A

В новых рекомендациях назначение низких доз статинов при ОКС можно рассмотреть только при высоком риске нежелательных явлений (НЯ) на высокой дозе статинов, также отмечается, что назначение статина до инвазивной процедуры снижает риск контраст-индуцированного повреждения почек.

**ХБП.** Пациенты с ХБП 3–5-й стадии имеют высокий и очень высокий СС-риск (класс I, уровень A). Статины или комбинация статинов + эзетимиб рекомендуются пациентам без гемодиализа (класс I, уровень A). У пациентов, получающих статины, эзетимиб или комбинацию статинов + эзетимиб, в период гемодиализа нет необходимости отменять гиполипидемическую терапию, следует продолжать, особенно при ССЗ (класс IIa, уровень C). У пациентов на гемодиализе без ССЗ, обусловленных атеросклерозом, инициировать назначение статина не следует (класс III, уровень A).

**Предпочтение имеют статины, которые элиминируются через печень (аторвастатин, флувастатин, питевастатин).**

**Заболевания периферических сосудов.** В данную группу заболеваний включены атеросклеротические поражения периферических артерий: сонных, бедренных, мезентериальных, почечных. Часто к этой группе относят поражение аорты. Пациенты с данными поражениями относятся к категории очень высокого СС-риска (класс I, уровень A) и требуют назначения статинов в высокой или максимально переносимой дозе до достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л. Статины могут быть рассмотрены для профилактики

прогрессирования аневризмы абдоминального отдела аорты (класс IIa, уровень B).

**Инсульт.** Интенсивная терапия статинами рекомендуется пациентам с историей некардиоэмболического ишемического инсульта или ТИА с целью вторичной профилактики (класс I, уровень A). Наибольшая польза от назначения статина имеется у пациентов с атеротромботической этиологией сосудистого события.

#### **Группы пациентов, которым гиполипидемическая терапия в качестве профилактического средства не рекомендуется:**

- Пациентам с сердечной недостаточностью при отсутствии других показаний для ее назначения (исключение составляют омега 3-ПНЖК, которые могут быть назначены в дозе 1 г/день на фоне оптимальной терапии, класс IIb, уровень B).
- Пациентам с аортальным стенозом без ИБС или других показаний.
- Пациентам с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, псориазом и антифосфолипидным синдромом).
- Пациентам с ХБП на гемодиализе (при наличии атеросклеротических заболеваний – индивидуальный подход).
- Пациентам с кардиоэмболическим или геморрагическим инсультом (в том числе в анамнезе).

#### **Список литературы**

1. Мировой отчет по инфекционным заболеваниям, 2010 г. Женева, ВОЗ.
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А. и соавт. Распространенность факторов риска основных ССЗ среди жителей ЮКО. Вестник КАЗНМУ. – 2016. – 2. – С. 76–80.
4. Catapano, Alberico L. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Atherosclerosis. – Volume 253. – P. 281–344.
5. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Journal of Preventive Cardiology. – 23 (11). – NP1–NP96.
6. McConnachie A., Walker A., Robertson M., Marchbank L., Peacock J., Packard C.J., Cobbe S.M., Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. Eur Heart J. – 2014. – 35: 290–8.
7. Cooney M.T., Dudina A., Whincup P., Capewell S., Menotti A., Jousilahti P., Njølstad I., Oganov R., Thomsen T., Tverdal A., Wedel H., Wilhelmsen L., Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high risk preventive strategies. Eur J. Cardiovasc Prev Rehabil. – 2009. – 16: 541–9.

# Обновленные рекомендации ESCEO (2016) по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) в 2014 году опубликовало рекомендации по лечению остеоартроза (ОА) коленного сустава, в которых определило приоритетность различных терапевтических вмешательств.

Для это была проанализирована их эффективность с точки зрения уменьшения выраженности боли, улучшения функции сустава, сокращения риска нежелательных явлений, болезнь-модифицирующего действия, фармакоэкономики. Появление новых данных, в том числе полученных в условиях реальной клинической практики, стало основанием для обновления рекомендаций. Они были опубликованы онлайн в декабре прошлого года и в журнале *Seminars in Arthritis and Rheumatism* в феврале текущего года. С положениями этого клинического руководства и алгоритмом лечения, предложенным экспертами ESCEO (рис.), предлагаем ознакомиться нашим читателям.

Остеоартроз представляет собой прогрессирующее заболевание синовиальных суставов, которое вызывает боль и ограничение функции, приводит к инвалидизации, ухудшению качества жизни и является значительным социально-экономическим бременем.

Коленный сустав – наиболее частая локализация ОА. Симптоматический ОА коленного сустава широко распространен среди людей в возрасте старше 50 лет. Им страдают более 250 миллионов человек во всем мире. В связи с постарением населения ожидается, что к 2020 году ОА станет четвертой по значимости причиной инвалидности.

Целями лечения ОА являются снижение выраженности симптомов и замедление прогрессирования болезни, что может в свою очередь уменьшить негативное влияние ОА на мобильность и качество жизни пациента, привести к сокращению потребности в анальгезии и эндопротезировании суставов в долгосрочной перспективе с соответствующим сокращением использования ресурсов здравоохранения.

## Шаг 1: Стартовое фармакологическое лечение

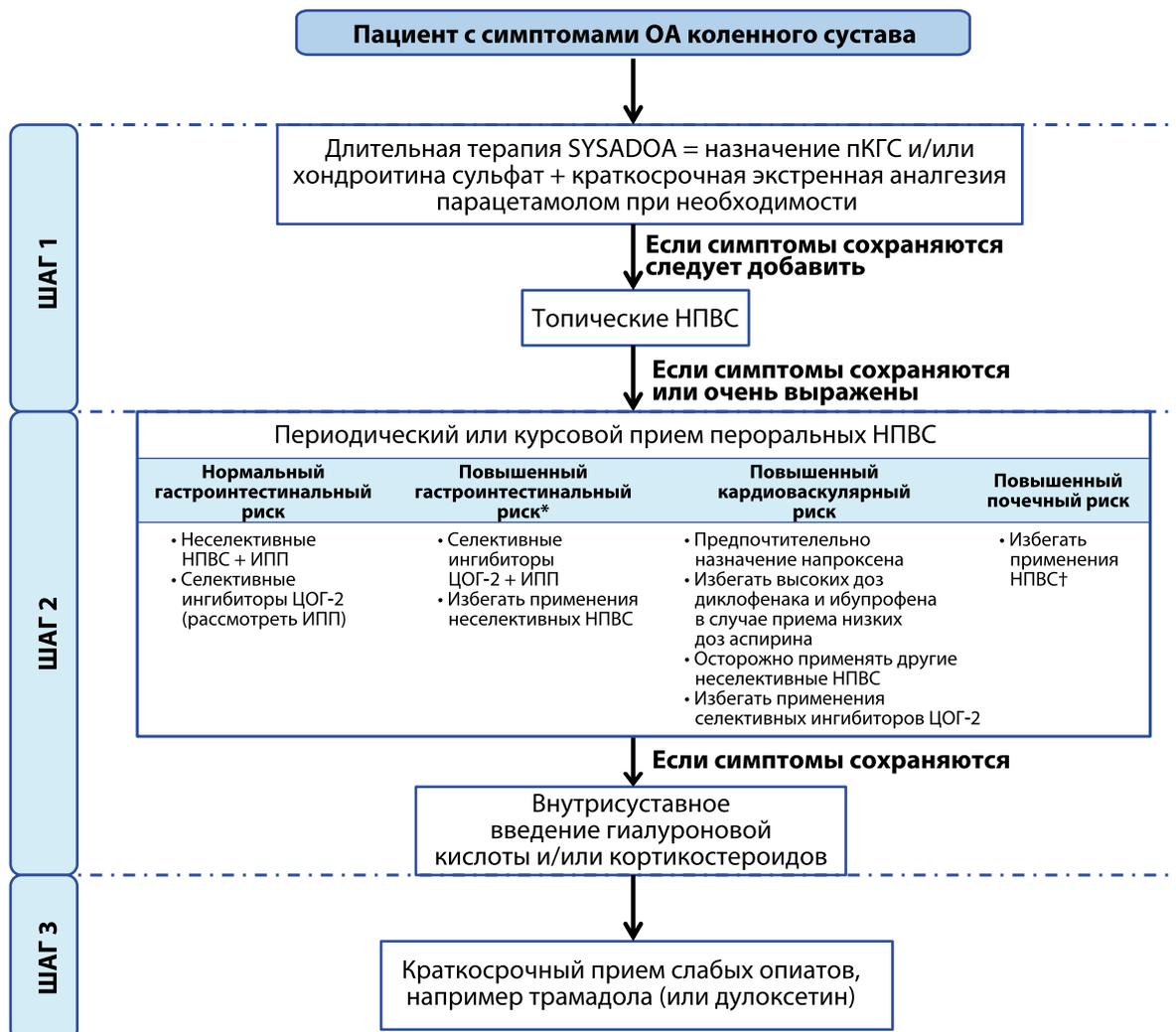
### Парацетамол

Парацетамол часто рекомендуют в качестве препарата первой линии для экстренной анальгезии, несмотря на то что его влияние на выраженность симптомов ОА незначительное. Так, величина обезболивающего эффекта парацетамола при ОА коленного сустава составляет 0,14 (95% ДИ 0,05–0,22), а влияние на скованность и нарушения функции вовсе отсутствует.

Широкое применение парацетамола, особенно на

уровне первичного звена здравоохранения, в значительной степени обусловлено его предполагаемой безопасностью и низкой стоимостью. Однако в последнее время актуализировались опасения по поводу его безопасности при рутинном длительном использовании. Накапливаются доказательства повышенного риска развития нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также тяжелого поражения печени при применении высоких суточных доз этого препарата. Установлено, что лечение высокими дозами парацетамола (более 3 г/сут.) ассоциируется с более высоким риском госпитализации в связи с формированием язвенного дефекта, перфорацией или кровотечением из ЖКТ по сравнению с меньшими суточными дозами (ОР 1,20; 95% ДИ 1,03–1,40). Существуют также доказательства нарушения функции почек у женщин после долгосрочного приема высоких доз парацетамола (более 3 г/сут.) (ОР 2,04; 95% ДИ 1,28–3,24) со снижением скорости клубочковой фильтрации более чем на 30 мл/мин., а также повышения риска артериальной гипертензии у мужчин (ОР 1,34; 95% ДИ 1,00–1,79) и женщин (2,00; 95% ДИ 1,52–2,62).

Согласно выводам экспертов ESCEO, на уровне первичной медицинской помощи парацетамол по-прежнему может быть использован для лечения боли при легком или умеренном ОА в дозе до 3 г/сут. Если он оказывается неэффективным или недостаточно эффективным, врач должен рассмотреть вопрос о прекращении такого лечения с назначением других препаратов или же о добавлении других видов терапии.



\*Включая прием низких доз аспирина

† При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, в других случаях с осторожностью

**Рисунок.** Обновленный алгоритм фармакологического лечения ОА коленного сустава, рекомендованный ESCEO (2016)

Симптоматические препараты замедленного действия для лечения остеоартроза (SYSADOAs)

В качестве предпочтительного подхода к лечению ОА коленного сустава на шаге 1 эксперты ESCEO рекомендуют постоянную терапию препаратами группы SYSADOAs с добавлением парацетамола для краткосрочного купирования боли по мере необходимости (рис.).

Среди SYSADOAs наибольшей доказательной базой обладают рецептурные препараты глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. В качестве потенциальных методов лечения ОА были предложены также другие SYSADOAs, в том числе диациреин, немомыляемые соединения авокадо и сои, фрагменты коллагена, экстракты растений. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что диациреин может влиять на нарушенный метаболизм в суставной ткани при ОА. Клинические исследования указывают на то, что диациреин, возможно, обладает структурно-модифицирующим эффектом при ОА та-

зобедренного сустава, однако для его подтверждения требуются дальнейшие исследования, особенно при ОА коленного сустава, по которому данные отсутствуют. Доказательства доклинического или клинического эффекта других предполагаемых SYSADOAs весьма ограничены.

**Глюкозамина сульфат.** В большом количестве исследований изучена эффективность глюкозамина сульфата в купировании симптомов ОА и его потенциальные болезнью-модифицирующие эффекты, опосредованные замедлением структурных изменений сустава. На фармацевтическом рынке глюкозамин представлен в виде сульфата и гидрохлорида, а также в качестве рецептурных, безрецептурных препаратов и диетических добавок. Однако при тщательном изучении доказательной базы становится очевидным, что только патентованный кристаллический глюкозамина сульфат (пКГС) компании Rottapharm доказал эффективность в лечении ОА.

Авторы коокрановского обзора рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) пришли к

выводу, что «только те исследования, в которых оценивали препарат Rottapharm, показали, что глюкозамин превосходит плацебо в лечении боли и функциональных нарушений». При включении в мета-анализ всех исследований с адекватным сокрытием (с любыми препаратами глюкозамина) не удалось показать преимуществ терапии в отношении уменьшения боли (стандартизированная средняя разница (SMD) составила  $-0,16$ ; 95% ДИ от  $-0,36$  до  $0,04$ ). Подобный результат, то есть отсутствие достоверного эффекта в отношении боли, был получен при включении в анализ только тех РКИ, в которых использовали любые препараты глюкозамина за исключением пКГС (SMD =  $-0,05$ ; 95% ДИ от  $-0,15$  до  $0,05$ ). Но когда были отдельно проанализированы исследования с использованием запатентованного препарата компании Rottapharm, глюкозамина сульфат оказался эффективнее плацебо не только в отношении выраженности боли (SMD =  $-1,11$ ; 95% ДИ от  $-1,66$  до  $-0,57$ ), но и улучшения функции, которую оценивали по индексу Лекена (SMD =  $-0,47$ ; 95% ДИ от  $-0,82$  до  $-0,12$ ), хотя и с высокой гетерогенностью между испытаниями ( $I^2 = 92\%$ ).

Для преодоления проблемы гетерогенности можно рассмотреть результаты только трех ключевых исследований с пКГС, которые были оценены как имеющие самое высокое качество (оценка по шкале Jadad = 5) и низкий риск систематической ошибки. Эти исследования оценивали эффективность пКГС по влиянию на симптомы и функциональные исходы при ОА с длительностью наблюдения от 6 месяцев до 3 лет. Независимый мета-анализ этих исследований показал величину эффекта препарата в отношении боли  $0,27$  (95% ДИ  $0,12-0,43$ ) без гетерогенности исследований. И хотя размер эффекта пКГС был умеренным, он превосходит таковой парацетамола ( $0,14$ ), что подтверждается результатами прямого сравнительного исследования, и сопоставим с показателем нестероидных противовоспалительных средств ( $0,32$ ; 95% ДИ  $0,24-0,39$ ). Кроме того, было продемонстрировано достоверное положительное влияние пКГС на функцию сустава с величиной эффекта  $0,33$  (95% ДИ  $0,17-0,48$ ) для индекса WOMAC и  $0,38$  (95% ДИ  $0,18-0,57$ ) для индекса Лекена.

В долгосрочных исследованиях показаны отдаленные преимущества длительного применения пКГС, в частности существенное замедление сужения суставной щели по сравнению с плацебо через 3 года лечения. Сужение суставной щели по данным рентгенографии более чем на  $0,5$  мм за 2–3 года считается надежным суррогатным маркером потребности в тотальном эндопротезировании сустава в будущем. В то же время в двух ключевых 3-летних исследованиях доля таких пациентов достоверно сокращалась при применении пКГС. Долгосрочный болезнь-модифицирующий эффект пКГС подтвержден и результатами последующего наблюдения за пациентами, принимавшими участие в этих исследованиях. Лечение пКГС как минимум в те-

чение 12 месяцев достоверно уменьшало потребность в тотальном эндопротезировании ( $p=0,026$ ); в течение 5 лет последующего наблюдения операцию перенесли в два раза больше пациентов в группе плацебо по сравнению с группой пКГС (ОР  $0,43$ ; 95% ДИ  $0,20-0,92$ ).

Фармакоэкономические преимущества терапии пКГС продемонстрированы в исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики. Они показали снижение потребности в применении нестероидных противовоспалительных средств на 36–50% и сокращение использования ресурсов системы здравоохранения, в том числе за счет уменьшения количества посещений врачей и обследований. Кроме того, фармакоэкономический анализ результатов 6-месячного исследования с использованием инкрементного коэффициента эффективности затрат (ICER) показал, что пКГС является экономически эффективной терапией по сравнению с парацетамолом и плацебо у пациентов с первичным ОА коленного сустава.

**Экспертная группа ESCO выступает за разграничение пКГС и других препаратов глюкозамина в качестве препаратов первой линии для средне- и долгосрочного контроля симптомов ОА коленного сустава (рис.). Только пКГС для применения один раз в сутки (1500 мг) признан препаратом с высокой биодоступностью и явной клинической эффективностью, доказанной в контролируемых испытаниях и исследованиях в условиях реальной клинической практики с участием пациентов с ОА коленного сустава.**

**Хондроитин сульфат и комбинации SYSADOAs.** Исследования с использованием рецептурных препаратов хондроитина сульфата показали, что они могут обеспечить сопоставимые результаты в отношении замедления структурных изменений суставов у больных с легким и умеренным ОА. Величина эффекта хондроитина сульфата в отношении боли варьирует. Более поздние исследования и систематические обзоры показывают, что рецептурные препараты хондроитина сульфата могут оказывать клинически значимое влияние на структурные изменения сустава, а их эффективность в отношении симптомов заболевания может быть сопоставима с глюкозамина сульфатом.

Глюкозамин и хондроитина сульфат часто используются в комбинации в виде пищевых добавок, что поднимает вопрос о наличии дополнительных преимуществ у такой комбинации. Однако в настоящее время нет исследований, в которых бы оценивали рецептурные препараты, включающие хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат, в сравнении с монотерапией этими препаратами, другими препаратами сравнения или плацебо. Хотя в исследовании GAIT глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат отдельно или в комбинации достоверно не уменьшали выраженность боли в общей группе пациентов с ОА коленного сустава, отмечена положительная тенденция симптоматического эффекта в подгруппе пациентов с

умеренной и интенсивной болью в коленном суставе. Кроме того, есть данные о том, что по эффективности комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида не уступала целекоксибу, хотя они были получены в отсутствие плацебо-контроля. Поскольку в ряде исследований глюкозамина гидрохлорид при ОА демонстрирует симптоматический и структурно-модифицирующий эффект, эквивалентный плацебо, а комбинация с хондроитина сульфатом уменьшает биодоступность глюкозамина на 50–75%, любые преимущества комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида следует интерпретировать с большой осторожностью, поскольку они могут быть обусловлены в основном хондроитина сульфатом.

Доказательства болезнь-модифицирующего эффекта безрецептурной комбинации глюкозамина сульфата (1500 мг) и хондроитина сульфата (800 мг) для приема один раз в сутки были получены в недавнем исследовании, в котором такое лечение в течение 2 лет обеспечило достоверное замедление сужения суставной щели по сравнению с плацебо (средняя разница 0,1 мм; 95% ДИ 0,002–0,20 мм;  $p=0,046$ ). Другое исследование с участниками когорты OAI (Osteoarthritis Initiative cohort) обнаружило снижение потери объема хрящевой ткани при применении в течение 2 лет диетической добавки, содержащей глюкозамин и хондроитина сульфат. Эти данные коррелируют с полученными ранее и более вескими доказательствами болезнь-модифицирующего эффекта пКГС в монотерапии либо препарата хондроитина сульфата в монотерапии.

**Таким образом, нет надежных доказательств того, что безрецептурные комбинации глюкозамина (включая глюкозамина гидрохлорид) и хондроитина имеют преимущества перед монотерапией препаратами этого класса.**

С другой стороны, пКГС и хондроитина сульфат рассматриваются как безопасные лекарственные средства с частотой нежелательных явлений, сопоставимой с плацебо, и оба показали долгосрочный симптом-модифицирующий эффект, защиту суставного хряща и замедление прогрессирования заболевания. Поэтому представляется целесообразным проведение плацебо-контролируемых РКИ по изучению эффективности комбинации этих двух рецептурных препаратов.

### Топические НПВС

Топические нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) могут быть добавлены в схему лечения, если у пациента сохраняются симптомы на фоне адекватной базисной терапии препаратами SYSADOAs (с доказанной эффективностью) и применением парацетамола в качестве экстренной анальгезии.

Эффективность топических НПВС при ОА коленного сустава была изучена в ряде РКИ и мета-анализов. Прямые сравнительные испытания показывают, что топические НПВС столь же эффективны, как пе-

роральные НПВС, но с более низким риском развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ, хотя и с некоторым повышением частоты легких кожных реакций. Обобщенный размер эффекта в отношении облегчения боли при наружном применении НПВС оценен в 0,44 (95% ДИ 0,27–0,62), хотя имеется значительная гетерогенность между показателями разных препаратов ( $I^2=69\%$ ). Для топического диклофенака количество пациентов, которых необходимо пролечить для уменьшения выраженности боли не менее чем на 50% в течение 8–12 недель (NNT), составляет 6 для раствора и 11 для гелевой формы. В то же время недавние исследования топического кетопрофена не смогли продемонстрировать преимуществ лечения по сравнению с плацебо.

Хорошее проникновение через кожу и накопление действующего вещества в тканях-мишенях являются важными факторами, определяющими эффективность топических НПВС, в то время как низкий уровень в плазме крови позволяет свести к минимуму системные нежелательные явления и улучшить переносимость препарата. Биодоступность разных форм НПВС для местного применения варьирует. Самый высокий показатель (21%) демонстрирует этофенамат, концентрация которого в воспаленных тканях-мишенях в 10 раз превышает таковую в плазме. Топические препараты диклофенака также показали способность накапливаться в синовиальной ткани.

В исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики, топические НПВС продемонстрировали эквивалентное пероральным НПВС влияние на выраженность боли в коленном суставе в течение года лечения при меньшем количестве нежелательных явлений. Кроме того, использование топических НПВС при воспалительных ревматических заболеваниях приводило к снижению на 40% потребности в сопутствующих пероральных НПВС с соответствующим сокращением частоты гастроинтестинальных побочных эффектов. Опрос пациентов показал, что 75% из них предпочтут топические НПВС пероральным.

**Из соображений безопасности топические НПВС могут быть использованы в предпочтении к пероральным из-за их более низкой системной абсорбции и, как следствие, лучшей переносимости. Особенно это касается пациентов с ОА в возрасте 75 лет или старше, лиц с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском гастроинтестинальных, сердечно-сосудистых или почечных побочных эффектов.**

### Шаг 2: Расширенное фармакологическое лечение

Если вмешательства, предусмотренные шагом 1, показывают недостаточную эффективность, то есть у пациента сохраняются симптомы ОА, в частности умеренная или интенсивная боль, следует рассмотреть более расширенную схему терапии.

### Пероральные НПВС

Пероральные НПВС традиционно играют ведущую роль в фармакологическом лечении ОА. Они оказывают умеренное воздействие на выраженность боли с величиной эффекта от 0,29 (95% ДИ 0,22–0,35), что больше, чем у парацетамола (0,14). Пероральные НПВС продемонстрировали большую эффективность по сравнению с парацетамолом у пациентов с более серьезными проявлениями ОА, вследствие чего именно этим препаратам большинство таких больных отдадут предпочтение. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), частично селективные и неселективные НПВС одинаково эффективны в купировании боли. Однако в последние годы целесообразность широкого применения НПВС при ОА была поставлена под сомнение в связи с данными о повышении частоты осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Пероральные НПВС ассоциируются с 3–5-кратным увеличением риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, в том числе перфорации пептической язвы, обструкции и кровотечения. Однако существуют значительные различия по частоте гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых нежелательных явлений у отдельных НПВС. Высокий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в случае индометацина снижался примерно на треть при использовании ацетеметацина – пролекарства, которое менее активно в отношении ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка. Целекоксиб и ибупрофен ассоциируются с низкой частотой осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с другими НПВС, а у мелоксикама такой риск в 10 раз ниже, чем у других препаратов класса. Использование гастропротекторных средств, таких как ингибиторы протонной помпы (ИПП), может снизить риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме НПВС на 50–60%. И хотя селективные ингибиторы ЦОГ-2 ассоциируются с меньшей частотой осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с неселективными НПВС, их применение все же связано с достоверным повышением риска по сравнению с плацебо.

**Экспертная группа ESCEO рекомендует пациентам с низким (нормальным) гастроинтестинальным риском назначать либо неселективные НПВС с/без ИПП, либо селективные ингибиторы ЦОГ-2 на усмотрение клинициста (рис.).**

Выбор конкретного НПВС зависит от индивидуальных особенностей пациента и истории болезни. Эксперты ESCEO рекомендуют перед назначением лечения оценивать пациентов на предмет наличия факторов риска и соотношения польза-риск. Повышению риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ способствуют такие факторы, как пожилой возраст, пептическая язва в анамнезе, сопутствующее лечение кортикостероидами, аспирином или антикоагулянтами.

**У пациентов с высоким гастроинтестинальным риском, в том числе у лиц, получающих низкие дозы аспирина, следует избегать назначения неселективных НПВС и отдавать предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2 в комбинации с ИПП.**

Предпочтения пациентов также являются важным критерием выбора, например, относительно режима дозирования (один раз в день или чаще).

Осталось мало сомнений в том, что все пероральные НПВС, селективные и неселективные, увеличивают риск серьезных сердечно-сосудистых событий, поэтому их следует избегать у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Ибупрофен не следует применять одновременно с низкими дозами аспирина в связи с клинически значимым фармакологическим взаимодействием. Исключением является напроксен, который характеризуется более низким риском сердечно-сосудистых событий, вероятно из-за устойчивого подавления агрегации тромбоцитов. Напроксен может быть препаратом выбора у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и потребностью в назначении НПВС.

У пациентов с повышенным риском почечных нежелательных явлений, например, с хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин., экспертная группа ESCEO рекомендует избегать применения пероральных НПВС.

**Экспертная группа ESCEO из соображений безопасности и в связи с отсутствием долгосрочных исследований рекомендует использовать пероральные НПВС эпизодически или курсами, но не постоянно, в минимальной эффективной дозе и в течение как можно более короткого времени, необходимого для достижения контроля симптомов.**

При недостаточной эффективности эксперты ESCEO не рекомендуют использовать комбинацию НПВС из-за того, что дополнительные преимущества такой терапии не доказаны, но в то же время повышается риск развития нежелательных явлений и стоимости лечения. Некоторые преимущества может обеспечить перевод пациента на другой НПВС, однако рабочая группа ESCEO не рекомендует проводить несколько последовательных курсов приема разных НПВС прежде, чем рассматривать другие варианты лечения.

В случае противопоказаний к НПВС или при сохранении симптомов, несмотря на их использование, следует рассмотреть применение внутрисуставных препаратов (рис.).

### Гиалуроновая кислота

Вискозамплементарная терапия, заключающаяся во внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты (ГК), является эффективным средством для лечения ОА коленного сустава с точки зрения уменьшения выраженности боли, улучшения функ-

ции сустава и общей оценки эффективности лечения пациентами. Недавний мета-анализ показал наличие надежных доказательств эффективности ГК с высоким показателем величины эффекта (0,63) по сравнению с пероральным плацебо. Среди всех методов лечения ОА внутрисуставное введение ГК наиболее эффективно в отношении уменьшения выраженности боли.

Важно отметить, что само по себе интраартикулярное введение жидкости демонстрирует значимую величину эффекта (0,29) по сравнению с пероральным плацебо, вероятно, за счет уменьшения раздражающего действия на ноцицепторы. Что еще более важно, аспирация некоторого количества синовиальной жидкости перед инъекцией гиалуроновой кислоты может оказывать самостоятельное умеренное противовоспалительное действие за счет удаления воспалительных цитокинов, болевых модулирующих нейропептидов и других медиаторов. Но несмотря на все это, интраартикулярное введение ГК показало достоверную эффективность в уменьшении боли через 3 мес. по сравнению с внутрисуставным плацебо с размером эффекта 0,34 (95% ДИ 0,26–0,42).

В ходе исследований, непосредственно сравнивавших внутрисуставное введение ГК с продолжительной пероральной терапией НПВС, величина эффекта ГК существенно не отличалась от таковой НПВС в течение 12 недель. При этом ГК продемонстрировала более высокий профиль безопасности; наиболее распространенным побочным эффектом ГК являлась боль в месте инъекции по сравнению с более частыми гастроинтестинальными нежелательными явлениями при терапии НПВС. В связи с этим, внутрисуставное введение ГК может быть хорошей альтернативой НПВС при ОА коленного сустава, особенно у пациентов пожилого возраста или у лиц с высоким риском НПВС-индуцированных нежелательных явлений.

ГК не является быстродействующим средством, ее эффект обычно отмечается к 4-й неделе, достигает пика к 8-й неделе и сохраняется до 6 месяцев. Для сравнения, внутрисуставное введение кортикостероидов обеспечивают большее облегчение боли в краткосрочной перспективе (до 4 нед.), в то время как через 8 нед. ГК демонстрирует более выраженный и длительный эффект.

Доказательства долгосрочной эффективности внутрисуставного введения ГК в условиях реальной клинической практики получены в исследовании с участием более 300 пациентов с ОА коленного сустава, которые получали 4 курса по 5 еженедельных инъекций ГК. Через 40 месяцев (12 месяцев после последнего курса лечения) отмечена достоверно более высокая эффективность лечения в группе ГК по сравнению с плацебо в соответствии с критериями OARSI-2004 (количество пациентов, ответивших на терапию, составило 80,5% vs 65,8%;  $p=0,004$ ). Следует

отметить, что количество пациентов, ответивших на лечение ГК, увеличилось постепенно после каждого курса терапии, в то время как ответ на плацебо оставался практически неизменным. В других наблюдательных исследованиях внутрисуставное применение ГК при ОА коленного сустава было высокоэффективным в плане уменьшения выраженности боли в покое и при ходьбе с продолжительностью контроля симптомов до 6 месяцев, а также сокращением сопутствующего использования обезболивающих препаратов на 30–50%. Сообщается о низкой частоте нежелательных явлений ГК, которые в основном сводились к легким или умеренным местным реакциям в виде транзиторной болезненности и отека. Также показано, что внутрисуставное введение ГК отсрочивает необходимость тотального эндопротезирования коленного сустава примерно на 2 года.

Большинство прямых сравнительных клинических исследований до сих пор не обнаружили различий по симптоматической эффективности между препаратами ГК разной молекулярной массы. В одном сравнительном исследовании ГК со средней молекулярной массой была достоверно эффективнее ГК с низкой молекулярной массой в отношении уменьшения выраженности боли через 6 месяцев ( $p=0,021$ ). Высокомолекулярные препараты перекрестно-сшитой ГК (гиланы) имеют сравнимую с ГК средней молекулярной массы эффективность, но связаны с повышением риска несептических постинъекционных артритов. Гиланы в два раза чаще вызывают местные побочные реакции (ОР=1,91; 95% ДИ 1,04–3,49;  $I^2=28\%$ ) и воспаление (ОР=2,04; 95% ДИ 1,18–3,53;  $I^2=0\%$ ) по сравнению с ГК средней или низкой молекулярной массы.

Хотя точный механизм действия экзогенной ГК неизвестен, предполагается, что ее эффект реализуется в 2 этапа – механический и фармакологический. Инъекция высококонцентрированного раствора ГК восстанавливает вязкость синовиальной жидкости и улучшает скольжение суставных поверхностей. Кроме того, она может индуцировать биосинтез эндогенной ГК и компонентов внеклеточного матрикса, что уменьшает потерю протеогликанов хрящом и апоптоз хондроцитов. Степень стимуляции эндогенного синтеза ГК синовиальными фибробластами зависит от концентрации и молекулярной массы, вводимой внутрисуставно ГК, которая соединяется с рецепторами указанных клеток. Оптимальная стимуляция биосинтеза ГК наблюдается при применении препаратов ГК средней молекулярной массы, так как предполагается, что соединению высокомолекулярной ГК с рецепторами мешают пространственные размеры молекул, а низкомолекулярная ГК слабо связывается с рецепторами. Восстановление суставного гомеостаза, опосредованное индукцией эндогенного синтеза ГК, продолжается еще долго после исчезновения экзогенной ГК из синовиальной жидкости.

Дальнейшие исследования помогут идентифицировать подгруппы пациентов с ОА, которые смогут получить наибольшую выгоду от внутрисуставного введения ГК, а пока экспертная группа ESCEO рекомендует использовать ГК у пациентов с ОА коленного сустава легкой или умеренной степени тяжести, а также у лиц с более тяжелым заболеванием, которым противопоказано проведение тотального эндопротезирования коленного сустава или которые хотят отсрочить операцию.

Препараты ГК для интраартикулярного применения следует использовать при ОА коленного сустава только при отсутствии признаков острого воспаления. При их наличии первой линией терапии является внутрисуставное введение кортикостероидов. Одновременное интраартикулярное введение ГК и кортикостероидов не рекомендовано из-за возможных взаимодействий между ними, пока не будет доказана их фармацевтическая совместимость.

Хотя эффективность внутрисуставного введения ГК сравнима с НПВС, эти препараты позиционируются в алгоритме как следующий этап лечения (когда НПВС противопоказаны или недостаточно эффективны), поскольку интраартикулярная инъекция должна выполняться квалифицированным обученным специалистом (ревматологом или ортопедом).

Тем не менее, ГК для внутрисуставного введения является эффективным и безопасным методом долгосрочной терапии ОА коленного сустава и может быть экономически эффективной, что предстоит изучить в дальнейших исследованиях.

### Шаг 3: Терапия резерва

При тяжелых симптомах может понадобиться краткосрочное применение слабых опиоидов. Следует помнить, что в целом опиаты ассоциируются со значительной частотой нежелательных явлений. В частности, обычные наркотические анальгетики могут вызывать угнетение дыхания и зависимость. В то же время слабые опиаты, такие как трамадол, обеспечивают хорошее обезболивание с улучшенным профилем безопасности.

Антидепрессанты, в том числе дулоксетин, также используют при хронических болевых синдромах. Они обладают центральным механизмом действия, влияя на болевые нейромедиаторы (серотонин и норадреналин). Доказательства эффективности антидепрессантов при ОА ограничены, а частота нежелательных явлений достаточно высока.

Трамадол и дулоксетин не следует использовать в комбинации в связи с пересекающимися механизмами действия (на центральные болевые нейротрансмиттеры).

### Трамадол

Трамадол является синтетическим опиоидным агонистом с центральным механизмом действия. Он реализует свое действие не только как слабый опиоид, но и за счет ненаркотических механизмов. Краткосрочные курсы лечения трамаделом продемонстрировали достоверное уменьшение выраженности боли и скованности, улучшение функции суставов, самочувствия и общей оценки лечения пациентами в сравнении с плацебо.

Трамадол редко вызывает угнетение дыхания и зависимость, характерные для обычных опиатов. Кроме того, использование трамадола не ассоциируется с повышением риска гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений, характерных для НПВС. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом трамадола, являются тошнота и головная боль, которые иногда могут требовать прекращения лечения либо быть причиной недостаточного обезболивания. Использование лекарственных форм трамадола с замедленным высвобождением может улучшить переносимость и уменьшить частоту нежелательных явлений. Кроме того, пролонгированные формы способствуют более длительному поддержанию терапевтической концентрации препарата в плазме крови без существенных пиков, характерных для обычных форм трамадола. Риск возникновения нежелательных явлений может быть дополнительно снижен посредством медленного титрования дозы трамадола длительного высвобождения (50 до 100 мг в сутки в течение 7 дней). Такая тактика характеризуется и снижением частоты досрочного прекращения приема препарата.

Таким образом, по мнению экспертов ESCEO, кратковременное применение трамадола может быть рассмотрено у пациентов с ОА с очень выраженными симптомами. Лекарственные формы трамадола с замедленным высвобождением и медленное титрование дозы способствуют улучшению переносимости и сокращению риска развития нежелательных явлений.

*Подготовила Наталья Мищенко*

### Список литературы

1. O. Bruyere, C. Cooper, J.-P. Pelletier et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* – 2016 Feb; 45 (4 Suppl): S3–S11.

*Впервые опубликовано в журнале «Здоров'я України», тематический номер, февраль 2016 г., стр. 3–5.*

# Евразийская Ассоциация Терапевтов: V Международная конференция и III Съезд в Алматы



17–18 мая 2017 года в Алматы была проведена V Международная конференция и III Съезд Евразийской Ассоциации Терапевтов. Конференция прошла при поддержке: Министерства здравоохранения Республики Казахстан; Совета по сотрудничеству в области здравоохранения стран СНГ; НИИ кардиологии и внутренних болезней Республики Казахстан; Ассоциации Кардиологов Республики Казахстан; Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины.

В конференции приняли участие ученые, врачи, медицинские специалисты из Казахстана, России, Кыргызстана, Беларуси и Армении, а также участвовали специалисты из Дании, Японии, новой страной-участницей в этом году стала Монголия.

В рамках Конференции вниманию участников были представлены:

- скоростная сессия с возможностью прямого общения с лекторами,
- пленарные заседания,
- панельная дискуссия,
- сателлитные симпозиумы,
- школы и мастер-классы.

Главными направлениями в работе Конференции были выбраны:

- Обсуждение актуальной проблемы применения комбинированных препаратов в лечении основных неинфекционных заболеваний. Проблема приверженности пациента к лечению, проблеме коморбидности в терапевтической практике.
- Презентации завершенных и завершающихся регистров, выполняемых под эгидой ассоциации, в том числе международных.
- Анализ и обсуждение актуальных международных рекомендаций по лечению основных неинфекционных заболеваний.

- Презентация научно обоснованных профилактических программ по оценке коморбидности, эффективности лечения, причин госпитализации и их исходов у лиц пожилой и старческой возрастной группы, что позволит оптимизировать превращение в жизнь программы активного долголетия.

На открытии Международной конференции выступили:

- Ляззат Мейрашевна Актаева, д.м.н., вице-министр здравоохранения РК;
- Григорий Павлович Арутюнов, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова, вице-президент Российского Научного медицинского общества терапевтов, заслуженный врач РФ.

Ляззат Мейрашевна Актаева в своей речи пожелала форуму плодотворной работы и активного обмена знаниями. Данная, пятая Конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов прошла в канун 60-летнего юбилея директора «Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК, доктора медицинских наук, профессора, президента Ассоциации кардиологов Казахстана, заслуженного деятеля науки РК Беркинбаева Салима Фахатовича.

Вице-министр поздравила юбиляра от имени Министерства здравоохранения и от себя лично, ею были перечислены все достижения и награды профессора, выражена благодарность за проделанную работу, а также Ляззат Мейрашевна объявила о том, что юбиляру Министерство здравоохранения учредило награду за вклад в развитие в систему здравоохранения РК, которая в скором времени будет ему вручена.

Григорий Павлович Арутюнов в своем выступлении рассказал об основных мероприятиях, проведенных Евразийской Ассоциацией Терапевтов с момента ее образования.

Евразийская Ассоциация Терапевтов была создана в ноябре 2013 года. В скором времени был подписан меморандум, в котором были указаны основные цели и задачи Ассоциации. А именно – объединение усилий по решению насущных задач здравоохранения в области внутренней медицины; просвещение и обмен знаниями; донесение передовых достижений в области терапии за счет предоставления доступа к зарубежным медицинским практикам и знаниям; организация мероприятий и дистанционного (заочного) обучения специалистов. Миссия Ассоциации – создание международных медицинских, исследовательских и образовательных проектов между странами Европы, Азии и СНГ. Члены президиума и редакционной коллегии представлены докторами медицинских наук, заслуженными врачами РФ, академиками РАН и врачами высшей категории по специальностям «терапия и кардиология».

В год образования организации восемь стран подписали согласие на участие в работе Евразийской Ассоциации, и уже в 2014 году также в Алматы прошел первый съезд.

II Съезд Евразийской Ассоциации Терапевтов (ЕАТ) состоялся 19–20 мая 2016 года в г. Ереване, Республика Армения.

Первая конференция прошла в республике Беларусь в Минске, в октябре 2014 года.

Вторая конференция была проведена в городе Бишкеке, Республика Кыргызстан.

III Конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов прошла в ноябре 2015 года в городе Пермь.

IV Международная конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов прошла в Нижнем Новгороде в октябре 2016 года.

Все мероприятия были посвящены проблемам здравоохранения и потребностям врачей терапевтических специализаций. Были представлены доклады по различным тематикам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории.

И вот в мае 2017 состоялся III Съезд и V Конференция в Алматы – это говорит о том, что данный проект интересен и полезен многим, о том, что Республика Казахстан и другие страны-участницы вносят немалый вклад в развитие этого движения.

Президент Ассоциации Терапевтов объявил о новом техническом оснащении конференции, которое позволило транслировать все происходящее в залах заседания по всем медицинским каналам на все страны СНГ, что способно обеспечить 9–11 тыс. просмотров. Это новейшая технология 3D – детально, динамично, доказательно для проведения научных форумов, она существует два года, и уже завоевала весь мир, по сути, все крупные научные форумы проходят с применением этой технологии.



Евразийская Ассоциация Терапевтов имеет свой сайт, на котором можно получить любую информацию, любой доклад, прозвучавший на съезде или конференции. Ассоциация издает свой журнал, который имеет два формата – это электронный и печатный. Также на сайте можно оформить подписку и ознакомиться с любым номером журнала.

Также на открытии конференции прошло награждение врачей, внесших вклад в развитие здравоохранения Республики Казахстан. Президент Ассоциации Терапевтов, профессор Г.П. Арутюнов вручил им памятные дипломы.

Далее все участники V Международной конференции и III Съезда перешли к основной работе. Вся программа мероприятия была интересной, информативной и полезной. Особым интересом у участников Конференции стала скоростная сессия и сессия «Вопрос-ответ», которые позволили получить от ведущих специалистов четкие ответы на поставленные вопросы в рамках прямого общения. Мероприятие позволило обменяться опытом и объединить специалистов многих стран Евразийского континента.

По результатам участия делегатов конференции им были выданы именные сертификаты с указанием количества часов прослушанных лекций.

Конференция завершена, получены награды, новые знания, закончены дискуссии, работа прошла плодотворно, увлекательно и качественно. ■

*Подготовила Ольга Шматова*

# Презентация возможностей комплексного подхода к лечению ССЗ

В Алматы в июне прошел IX Конгресс кардиологов Казахстана, посвященный 40-летию НИИ кардиологии и внутренних болезней, который был организован Министерством здравоохранения, РГП «НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК», Ассоциацией кардиологов Казахстана.

## Темы докладов IX Конгресса кардиологов охватили почти весь спектр лечения ССЗ

Приветствуя участников конгресса, директор НИИ кардиологии и внутренних болезней, президент Ассоциации кардиологов Казахстана **Салим Беркинбаев** выразил уверенность в том, что реализация Государственной программы развития здравоохранения «Денсаулық» на 2016–2019 гг., целью которой является внедрение новой политики по охране здоровья общества на основе интегрированного подхода к профилактике и управлению болезнями, а также модернизации национальной системы здравоохранения, ориентированной на эффективность, финансовую устойчивость и поддержку социально-экономического роста, позволит отечественной медицине развиваться дальше.

В рамках Послания главы государства и выполнения 100 шагов реализации 5 институциональных реформ внедряется система обязательного социального медицинского страхования, создан Фонд социального медицинского страхования (ФСМС), ведется широкая разъяснительная работа о принципах системы ОСМС.



Успешно внедряются программа управления заболеваниями, которая охватит в этом году 11 областей республики и интегрированная модель оказания медицинской помощи по основным, социально значимым, неинфекционным заболеваниям.

Государство уделяет внимание профилактике и здоровому образу жизни, развитию научных направлений, обеспечивающих всеобъемлющий подход к укреплению здоровья населения. Внедрены новейшие методы диагностики и лечения болезней системы кровообращения, активно развивается интервенционная кардиология, электрофизиоло-

гические методы диагностики и лечения заболеваний сердца, увеличивается число сложнейших кардиохирургических вмешательств, проводимых казахстанскими специалистами.

Государство регулирует развитие международных связей и финансирует подготовку высококвалифицированных кадров в стране и за рубежом, материальную базу здравоохранения.

Представительный состав участников форума и насыщенная программа, по словам профессора Беркинбаева, убеждают в том, что конгресс внесет весомый вклад в развитие отечественной медицины и науки.

Одна из основных идей нынешнего конгресса – презентация возможностей комплексного подхода к профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний. На Конгрессе обсуждались вопросы организации кардиослужбы, новые подходы к диагностике и лечению основных сердечно-сосудистых заболеваний, новое в интервенционной кардиологии, проблемы реабилитации и профилактики кардиологических заболеваний.

Программа трехдневной научной встречи была очень насыщенной. Темы докладов совместных сессий и спутных симпозиумов, экспертного совета, школы молодых ученых и их конкурса полностью охватили почти весь спектр современного лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе, кардиологии, аритмологии и интервенционной кардиологии.

Конгресс начался 7 июня уникальными мастер-классами в операционных залах НИИ кардиологии и внутренних болезней. Разбирались показания, варианты выполнения эмболизации маточных артерий при миоме матки, лечение наджелудочковой тахикардии, техник имплантации окклюдера, возможные осложнения и способы их устранения. Одним пациентам помогли предотвратить инсульт, другим – отрегулировать сердечный ритм. О новых методиках специалисты рассказали на

совместной сессии Европейской ассоциации сердечной недостаточности. Подобный опыт в Казахстане демонстрировался впервые.

Своим бесценным опытом делились и специалисты НИИ КВБ – одного из лидеров Казахстана в этом направлении, который по качеству лечения не уступает западным клиникам. За 40 лет существования института выполнены десятки тысяч операций.

Так, установка кардиостимулятора на сердце 60-летней пациентки для казахстанских врачей – не новшество. Но у зарубежных коллег свой метод имплантации, который исключает любые отрицательные последствия. Роин Реквава, руководитель отдела ритмологии, рассказывает, что они с коллегами эту тактику используют. Но хочет увидеть и все другие тактики все самое лучшее.

В рамках конгресса прошли совместная сессия с Обществом сердечного ритма стран Шелкового пути и совместная сессия Рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов «Профилактика и лечение венозных и артериальных тромбозов».

На совместной сессии с Европейской ассоциацией сердечной недостаточности выступили с докладами профессор, руководитель отдела сердечной недостаточности университетской клиники Герасимос Филиппатос (Греция), рассказавший врачам-практикам о кардиоренальном синдроме и о том, что

о нем должны знать практикующие врачи, профессор Петар Цеферович (Сербия) доложил об ингибиторах Неприлизина в сердечной недостаточности и новых возможностях, предоставляемых новой эрой в кардиологии, а профессор Юрий Лопатин (РФ) – о профилактике сердечной недостаточности.

На спутном симпозиуме «Артериальная гипертензия и дислипидемия – коварный и опасный дуэт» «на одном дыхании» прошли выступления «Без холестерина нет эпидемии атеросклероза. Справедливо ли такое утверждение сегодня?!» профессора, заведующего кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (РФ) Аркадия Верткина.

### Предупредить легче, чем лечить

Заболеваемость ССЗ в нашей стране за последние 10 лет снизилась практически на треть, однако это не исключает рисков для каждого гражданина. «Коренным образом ситуация в кардиологии изменилась с принятием постановления в 2007 году «О развитии кардиологической и кардиохирургической службы». У нас было 535 случаев смертности от болезней систем кровообращения (БСК) на 100 тысяч населения. Из года в год, благодаря постановлению и под-





держке президента РК Н.А. Назарбаева, мы оснастили все областные центры специальными аппаратами. В результате в 2016 году наблюдается 176 случаев смертности на 100 тысяч человек. Более чем в три раза снизилась смертность от БСК. Сейчас основной упор делается на первичную медико-санитарную помощь. Это здоровый образ жизни, борьба с фактами риска», – заявил **ученый секретарь НИИ, профессор Нурлан Абдикалиев.**

Институт кардиологии и внутренних болезней имеет многолетнюю историю, однако официальное постановление о его организации было подписано в 1997 году.

«За 40-летнюю историю мы сильно продвинулись. В начале становления института мы располагались в поликлинике научных работников, состоящей из нескольких комнат. Не было оборудования. В 2001 году мы стали Институтом кардиологии и внутренних болезней. Сфера деятельности расширилась. Если говорить о современном оснащении нашего института, то это как небо и земля», – говорит Нурлан Абдикалиев.

Сегодня его можно назвать институтом международного уровня. Особое внимание ученые НИИ уделяют превентивной медицине, когда заболевания выявляются на ранних стадиях – это позволяет назначать своевременное лечение и избегать тяжелых осложнений.

«Сейчас мы проводим практически все операции на сердце, кроме пересадки. Мы меняем клапаны, интервенционные клапаны. У нас два операционных блока с гипотермией, чтобы проводить операции



с искусственным кровообращением. Открыто отделение трансплантологии. Занимаемся пересадкой донорской почки. Очередь на эту операцию большая. Кроме того, проводятся все методы лечения аритмии, в том числе дефибриляция предсердия, аблации и криоаблации. У нас работают специалисты, которые прошли обучение в Америке, Европе», – говорит Нурлан Абдикалиев.

Несмотря на весьма неплохую ситуацию, каждый не должен забывать о самоменеджменте и следить за собственным здоровьем, считает профессор. Таким образом можно снизить заболеваемость ССЗ.

«Предупредить легче, чем лечить. Факторы риска общеизвестные. Если много жирной пищи, то, конечно же, это холестерин, который приведет к развитию атеросклероза. Если у вас сахарный диабет, и вы его не лечите, не контролируете, то это приводит к сосудистым поражениям не только сердца, но и конечностей, глаз, почек. Это, безусловно, может приводить к ССЗ. Кроме того, заболевание может вызвать малоподвижный образ жизни, гиподинамия, абдоминальное ожирение», – сказал Нурлан Абдикалиев.

Огромный интерес кардиологов вызвало выступление профессора, заведующего кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Волгоградского государственного университета и заведующим Волгоградского областного кардиоцентра **Юрия Лопатина**, посвященное профилактике сердечной недостаточности.

«По официальным данным, распространенность сердечной недостаточности в России составляет 7%, – отметил он. – Для лечения разработаны новые подходы, появилось много новых формул. В плюс к тем лекарствам, которые традиционно назначаются при сердечной недостаточности, идут новые препараты».

Артериальная гипертензия остается одной из важнейших причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). По словам Юрия Лопатина, определены семь основных путей прогрессирования СН у человека с АГ, включающих как наличие, так и отсутствие инфаркта миокарда и способных в конечном итоге привести

к СН либо с нормальной фракцией выброса левого желудочка, либо с низкой.

В 2016 г. вышли в свет рекомендации EACPR (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation) по профилактике сердечно-сосудистых рисков в клинической практике. По документу, Россия входит в категорию стран высокого риска. В рекомендациях EACPR-2016 повышенное АД рассматривается как фактор риска СН.

В обновленные рекомендации ESC (European Society of Cardiology) 2016 г. включено определение СН с сохранной, средней и сниженной фракцией выброса. Четко прописано, что СН становится предотвратимым и излечимым заболеванием при эффективном лечении АГ. Поэтому лечение АГ рекомендовано и для предупреждения или замедления развития СН и роста продолжительности жизни пациентов.

Эффективное лечение АГ снижает риск СН, в том числе у больных очень высокого риска. Еще в исследованиях 1990-х гг. показано, что агрессивный контроль АГ у пациентов с гипертонической болезнью снижает риск новых случаев СН на 46%, у пациентов с АГ и СД 2-го типа – на 56%, у пациентов с АГ и инфарктом миокарда в анамнезе – на 80%. Важно только правильно выбрать терапевтическую опцию.

Мета-анализ VPLTTC (2003 г.) позволил предположить, что вели-

чина снижения АД определяет исходы терапии: уменьшение САД на каждые 10 мм рт.ст. снижает риск развития ХСН на 26%.

Впоследствии изучали возможности комбинаций препаратов в профилактике риска ССС. Результаты исследования ASCOT-BPLA продемонстрировали преимущество комбинации ингибитора АПФ и АК перед комбинацией ингибитора АПФ и тиазидного диуретика в снижении риска фатальной и нефатальной ХСН.

В исследовании ONTARGET сравнивали эффективность монотерапии ингибитором АПФ с эффективностью сартана и их комбинацией. Достоверной разницы не зафиксировано. В исследовании HUYET добавление ингибитора АПФ к диуретику у больных АГ пожилого возраста способствовало снижению риска СН на 64%.

Весьма перспективной представляется фиксированная тройная комбинация препарата Эквамер. Вместо нескольких препаратов со сложной схемой приема, можно принимать одну таблетку Эквамера раз в сутки. Это позволит достичь высокой приверженности лечению и приведет к снижению сердечно-сосудистых рисков, в том числе СН, считает профессор Лопатин.

Сейчас медицинским сообществом ведется дискуссия о целевых значениях АД. В рандомизированное контролируемое открытое ис-

следование SPRINT были включены пациенты из 102 центров США в возрасте 50 лет и старше как минимум с одним фактором сердечно-сосудистого риска. Результаты показали, что интенсивное лечение, позволяющее достигать более жесткого контроля АД, достоверно снижает на четверть риск первичной конечной точки (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром) и на треть – риск развития СН у пациентов старшего возраста. Максимальное снижение риска ССС наблюдалось при достижении САД  $\leq 132$  мм рт.ст.

Резюмируя сказанное, профессор Лопатин отметил, что имеющиеся на сегодня эффективные терапевтические опции позволяют предотвратить риск сердечной недостаточности у больных АГ.

### В области кардиологии много инноваций

Как отмечали участники IX Конгресса кардиологов, сегодня суть диагностики и новых подходов в кардиологии смещается к неинвазивному методу и уходу от внутрисердечного вмешательства.

«В области кардиологии много инноваций. Это не только лечение с использованием разных технологий, но и новых препаратов. Сейчас мы можем вводить многие приборы через сосуды. Появилось много препаратов. Они используются для того, чтобы обеспечить преимущество для пациентов. Мы видим, что в Казахстане используются и новые технологии, и новые кардиопрепараты. Цель нашей Ассоциации кардиологов Турции – улучшить сотрудничество с вашими кардиологами, обмениваться знаниями и опытом», – сказал профессор, президент Ассоциации кардиологов Тюркского Мира (Турция, Стамбул) **Омер Козан**.

В кардиологии идет разработка новых методов не только диагностики, но и лечения, в том числе криоабляции – воздействия чрезвычайно низких температур для разрушения клеток и устранения аритмии. Это методы исследования или лечения, во время которых на кожу не оказы-





вается никакого воздействия с помощью игл или различных хирургических инструментов. При лечении холодом эффективность лечения повышается, а риск осложнений – напротив, существенно снижается, охарактеризовал новый метод лечения аритмии – криоабляцию, директор томского НИИ кардиологии, академик РАН **Сергей Попов**.

«Главное направление сейчас – неинвазивность, – говорит Сергей Попов, – идея состоит в том, чтобы уйти от (хирургического) вмешательства. Ученые заняты поиском путей воздействия на участки сердца, поиском новых маркеров заболеваний, выявлением причин болезни на клеточном, молекулярном уровне. Например, недавно было выявлено, что не существует так называемой идиопатической фибрилляции (возникающего самостоятельно, по неустановленной причине ускоренного сокращения отдельных мышечных волокон сердца, нарушающего сердечный ритм – авт.) предсердий, это нарушение вызывается каким-то иным заболеванием».

Вместо разрезов кардиологи сейчас проводят манипуляции через сосуды. Применяются и новые, революционные по воздействию препараты – в частности, антикоагулянты (препятствующие образованию тромбов), напомнил Омер Козан.

Руководитель отделения внутренних болезней Центральной клиники Фонда реабилитации Гейдельберг (Германия) **Вернер Хабербош** в свою очередь сообщил, что в Казахстане уже сделано пять операций с применением скаффолдов – новейшего вида стентов («трубочки») для расширения просвета сосудов).

«Эти стенты выполняют свою работу, а через год растворяются, при этом просвет сосуда полностью сохраняется, как и его вазомоторная функция, – объяснил доктор Хабербош. – Их очень легко установить, и не было ни одного случая тромбоза». Немецкий специалист отметил высокий класс казахстанских кардиологов. Обсуждая вопросы организации кардиологической службы, новые подходы к лечению сердечных заболеваний, он сказал о том, что НИИ Казахстана продемонстрировал великолепные результаты за эти годы. «В вашей стране очень много отличных специалистов-кардиологов. Это вызывает большое уважение, мы сотрудничаем уже много лет и планируем это и в дальнейшем», – сказал доктор Хабербош.

В генетике есть разработки, которые в будущем могут повлиять на качество жизни человека, на долголетие. Пока это больше мечты, но

работы в этом направлении уже ведутся. Например, возможность изъять дефектный участок генома и заменить его на здоровый. Говорить о применении современных генных разработок можно будет через десятилетия. Однако не стоит надеяться на чудо. Здоровье человека всегда в его руках. Если люди будут ответственно относиться к своему здоровью, то медики в ответ обещают разрабатывать и внедрять еще более эффективные методы лечения, такие как анализ генома человека, применение нанороботов, персонализированное лечение, дополнил коллега заместитель директора НИИ кардиологии и внутренних болезней Нурлан Абдикалиев.

Несмотря на все эти чудеса медицины, основной упор все же направлен на профилактику и первичную медико-санитарную помощь. Дорогостоящие операции (а один стент в Казахстане стоит около 300 тысяч тенге) не понадобятся, если люди будут придерживаться здорового образа жизни, правильно питаться и много двигаться. Недаром в госпрограмме «Денсаулық» на 2016–2019 годы установлена солидарная ответственность за здоровье врача, пациента и работодателя. ■

Подготовила  
*Валентина Владимирская*

Doi: 10.17116/terarkh20158710?–?

# Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете



**И.И. Дедов**<sup>1,2</sup> – академик РАН, директор ФГБУ ЭНЦ, М.В. Шестакова<sup>1,2</sup> – чл.-корр. РАН, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ  
<sup>1</sup> ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, г. Москва  
<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Представлены данные о феномене «позитивной» и «негативной метаболической памяти» у больных сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов на примере долгосрочных рандомизированных исследований DCCT, UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE. Обсуждается роль «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при СД. Даны представления о механизмах формирования этого феномена, основанных на активации окислительного стресса, образовании необратимых продуктов гликирования, эпигенетических нарушениях.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, «позитивная и негативная метаболическая память», микро- и макроангиопатии, окислительный стресс, эпигенетика.

I.I. Dedov<sup>1,2</sup>, M.V. Shestakova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

## The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus

The paper presents data on positive and negative metabolic memory phenomena in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM) as exemplified by the long-term randomized trials DCCT, UKPDS, ACCORD, VADT, and ADVANCE. It discusses the role of metabolic memory in predicting a risk for vascular complications in DM. Ideas on the mechanisms of this phenomenon, which are based on the activation of oxidative stress, the production of irreversible glycation products, and epigenetic disorders, are given.

**Keywords:** diabetes mellitus, positive and negative metabolic memory, micro- and macroangiopathies, oxidative stress, epigenetics.

ДР – диабетическая ретинопатия

ИМ – инфаркт миокарда

КПГ – конечные продукты гликирования

СД – сахарный диабет

СД-1 – СД 1-го типа

СД-2 – СД 2-го типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССП – сахароснижающие препараты

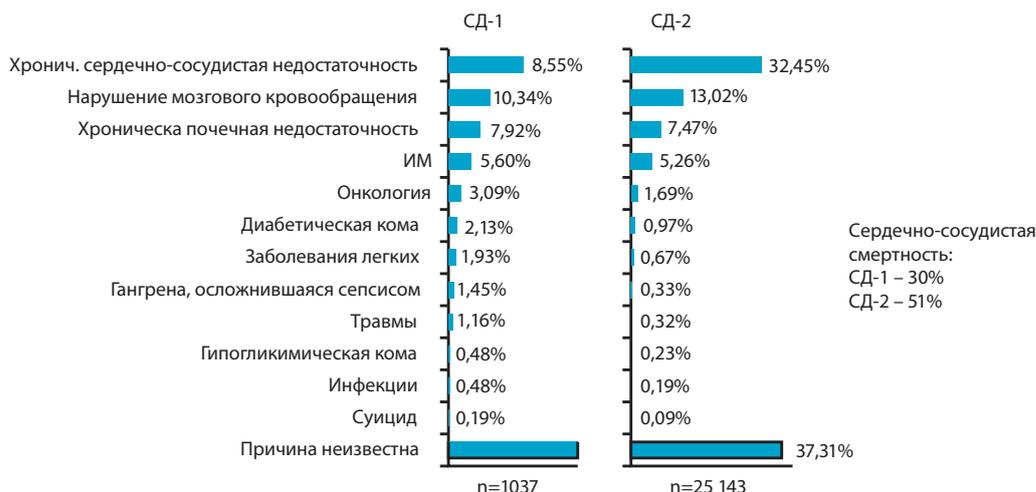
ССТ – сахароснижающая терапия

УГК – уровень глюкозы в крови

НbA1c – гликированный гемоглобин

Сахарный диабет (СД) в XXI веке сохраняет лидирующую позицию среди основных причин, приводящих к преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно данным национальных регистров в экономически развитых странах мира около 60% всех больных СД умирают именно вследствие ССЗ. В России по данным Государственного регистра больных СД за 2014 г. смерть вследствие патологии сердца и сосудов зарегистрирована у 30% больных СД 1-го типа (СД1) и 51% больных СД 2-го типа (СД2); данные публикуются впервые (рис. 1).

Ключевым фактором риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД является хроническая гипергликемия. Крупные рандомизированные исследования DCCT при СД1 и UKPDS, ADVANCE, STENO-2 при СД2 убедительно продемонстрировали, что частота развития микрососудистых (нефропатии, диабетической ретинопатии – ДР) и макрососудистых (инфаркт миокарда – ИМ, ишемический инсульт, сердечная недостаточность) осложнений СД напрямую зависит от качества контроля уровня глюкозы в крови (УГК), определяемого уровнем глики-



Информация по регистрам 30 регионов РФ

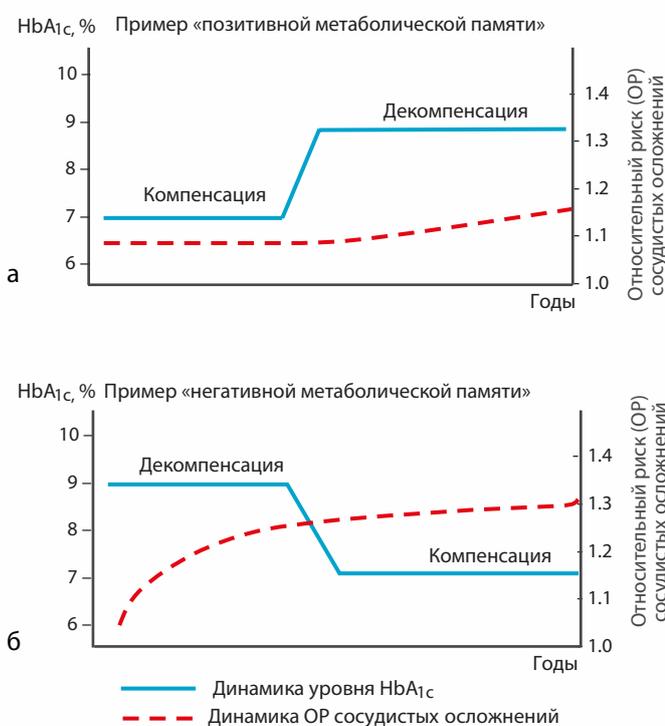
**Рисунок 1.** Основные причины смерти при СД по данным Государственного регистра больных за 2014 г.

рованного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). Так, при СД1 (исследование DCCT) интенсивный контроль гликемии в течение 9 лет и снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на каждый 1% сопровождалось достоверным уменьшением риска развития микрососудистых осложнений на 44% [1]. У больных СД2 (исследование UKPDS) интенсивный контроль УГК в течение 7,5 года и снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% привело к достоверному уменьшению риска развития микроангиопатий на 37%, ИМ на 14%, мозгового инсульта на 12%, ампутаций конечностей на 43% и смерти, связанной с СД, на 21% [2].

После завершения долгосрочных исследований осталось много вопросов: можно ли удерживать столь же хороший контроль УГК в повседневной клинической практике, когда пациенты уходят от «жесткого» врачебного наблюдения в рамках рандомизированного исследования? Если «да», то как долго? Сохраняется ли при этом достигнутый ангиопротективный эффект? Какова долгосрочная динамика риска смерти от ССЗ? Иными словами, существует ли при СД эффект так называемой метаболической памяти клеток органов-мишеней о воздействии на них гипергликемии в предшествующие годы?

### Понятие «метаболической памяти».

Под термином «метаболическая память» понимают сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля (хорошего или неудовлетворительного) на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений при СД. Концепция «метаболической памяти» впервые предложена в конце 80-х годов прошлого столетия на базе экспериментальных исследований. Если у животных несколько лет поддерживали идеальный контроль УГК, то сосудистые осложнения у них не развивались



**Рисунок 2.** Схематические примеры позитивной (а) и негативной (б) «метаболической памяти»

даже в случае последующего ухудшения метаболического контроля (пример «позитивной метаболической памяти»). И напротив, при изначальной длительной декомпенсации углеводного обмена и последующем переводе животных на идеальный контроль УГК частота развития сосудистых осложнений у них была столь же высока, как и у контрольной группы некомпенсированных

животных (пример «негативной метаболической памяти») [3]. Схематически примеры «позитивной и негативной метаболической памяти» представлены на рис. 2.

### «Метаболическая память» при СД1.

Первое клиническое доказательство существования эффекта «метаболической памяти» получено в исследова-

\* В Казахстане гликлазид МВ зарегистрирован, как Диабетон®MR, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12.04.2016 г. №001386

нии DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial). В него включили больных СД1 без сосудистых осложнений или с самыми начальными проявлениями диабетической ретино- и нефропатии. Больных распределили на 2 группы: группу интенсивной инсулинотерапии, в которой был достигнут и стабильно удерживался хороший контроль УГК (HbA<sub>1c</sub> 7,2%), и группу стандартной инсулинотерапии, в которой все годы сохранялась неудовлетворительная компенсация углеводного обмена (HbA<sub>1c</sub> 9,1%). Через 6,5 лет лечения в группе интенсивного контроля, в отличие от группы стандартного контроля УГК, был достигнут выдающийся результат по снижению риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений: риск развития ДР снизился на 76%, нефропатии на 50% и нейропатии на 60% [4]. Эти результаты побудили исследователей перевести группу больных, получавших стандартный режим инсулинотерапии, на интенсивный режим лечения. После этого наблюдение продолжили еще в течение 17 лет под названием EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Продолженное наблюдение носило не интервенционный, а наблюдательный характер, в результате чего HbA<sub>1c</sub> в обеих группах сравнялся на уровне 8%, т.е. улучшился в группе, ранее получавшей стандартное лечение, и ухудшился в группе, ранее получавшей интенсивную инсулинотерапию. Несмотря на ухудшение уровня HbA<sub>1c</sub> у больных, ранее получавших интенсивное лечение, сохранялось «защитное» действие предшествующего хорошего контроля УГК: риск развития микро- и макроальбуминурии по сравнению со стандартной группой был снижен на 59 и 84% соответственно, ДР и нейропатии – более чем на 30% [5]. Более того, именно спустя 17 лет наблюдения в группе, ранее получавшей интенсивное лечение, впервые отмечено достоверное снижение на 57% частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включающих ИМ, мозговой инсульт и смерть от ССЗ [5]. Таким образом,

механизм позитивной «метаболической памяти» обеспечивал защиту от развития сосудистых осложнений спустя почти два десятилетия после окончания исследования DCCT. Иными словами, у больных СД1 риск развития сосудистых осложнений в данный отрезок времени зависит от качества контроля УГК в течение предшествующих 10–20 лет.

Этот факт также убедительно продемонстрирован в исследовании японских ученых [6], которые наблюдали за развитием ДР у больных СД1 с момента дебюта заболевания и затем в течение 20 лет, из которых в течение последних 10 лет уровень HbA<sub>1c</sub> у всех больных составлял в среднем 8%. Несмотря на одинаковый уровень HbA<sub>1c</sub> у отдельных больных имелась выраженная ДР, а у других это осложнение отсутствовало. Когда же авторы проанализировали уровень HbA<sub>1c</sub> ретроспективно с момента постановки диагноза, то оказалось, что пациенты, у которых развилась выраженная ДР, имели неудовлетворительный контроль УГК (HbA<sub>1c</sub> >9%) начиная с дебюта заболевания (т.е. 20 лет назад), а также в первые 5–8 лет заболевания, в то время как больные без этого осложнения были хорошо компенсированы на протяжении всех 20 лет наблюдения (HbA<sub>1c</sub> <7,5%). Это исследование доказывает значение эффекта «метаболической памяти» в долгосрочном прогнозировании сосудистых осложнений при СД1.

#### «Метаболическая память» при СД2

У больных СД2 феномен «метаболической памяти» впервые продемонстрирован в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), длившемся 20 лет (1977–1997 гг.) и затем продолженном в 10-летнем наблюдении (UKPDS-ptm) [2, 7]. В это исследование исходно включили больных СД2 с впервые установленным диагнозом в возрасте в среднем 53 года без ССО. Больных рандомизированно разделили на 2 группы: получающие интенсивную медикаментозную сахароснижающую терапию – ССТ (метформин, препараты сульфонил-

мочевинны или инсулина) или получающие традиционную диетотерапию без добавления медикаментозных средств<sup>1</sup>. В ходе исследования в среднем за 10 лет наблюдения в группе интенсивной терапии уровень HbA<sub>1c</sub> оказался на 0,9% ниже, чем в группе сравнения (7 и 7,9% соответственно), что сопровождалось значительным снижением риска развития микроангиопатий на 25%, но отсутствием достоверного снижения риска развития ССО, ИМ и смерти от всех причин (см. рис. 2). В дальнейшем пациенты продолжили участие в проекте в рамках наблюдательного исследования, в результате чего в течение последующих 10 лет показатели контроля УГК в обеих группах сравнялись и составили около 8%. Однако, несмотря на ухудшение контроля УГК, риск развития микрососудистых осложнений в группе, ранее получавшей интенсивный контроль, по-прежнему оставались достоверно ниже, чем в группе стандартного лечения. Более того, через дополнительные 10 лет наблюдения в «интенсивной» группе снижение риска развития ИМ и смерти от всех причин впервые достигло достоверных различий (рис. 3).

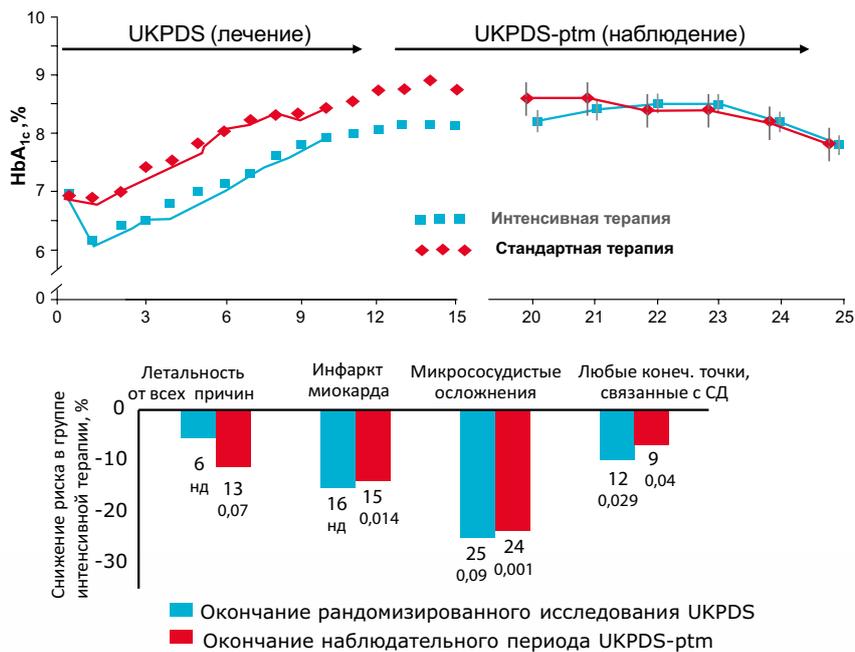
Таким образом, исследования UKPDS и UKPDS-ptm продемонстрировали эффект позитивной «метаболической памяти» у больных с впервые выявленным СД2. Основным выводом, извлеченным из этих исследований, заключается в том, что профилактика не только микро-, но и макрососудистых осложнений при СД2 возможна. При этом ангиопротективный эффект может сохраняться на протяжении долгих лет в случае, если удастся достигнуть и поддержать целевой контроль УГК, начиная с дебюта заболевания и как минимум в течение последующих 7–10 лет.

В то же время имеется немало доказательств, демонстрирующих эффект негативной «метаболической памяти» у больных СД2. Именно этот феномен обнаружен в исследованиях ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и

<sup>1</sup> В 70–80-е годы XX века лечение больных СД2 с применением монодиетотерапии входило в стандарты.

\* В Казахстане гликлазид МВ зарегистрирован, как Диабетон<sup>®</sup>MR, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12.04.2016 г. №001386

VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [8, 9]. Целью обоих исследований состояла в определении возможности путем нормализации углеводного обмена снизить частоту развития ССО у длительно болеющих и плохо компенсированных больных СД. Оба исследования включали больных СД2 со средним возрастом 62 и 60 лет, со средней длительностью СД 10 и 11 лет, с исходно плохим контролем УГК (средний  $HbA_{1c}$  8,1 и 9,4%), имеющих ССЗ (у 35 и 40% соответственно в исследованиях ACCORD и VADT). Согласно плану исследований, больных рандомизировали в 2 группы: группу интенсивного контроля УГК с целевым уровнем  $HbA_{1c} < 6\%$  (как у здоровых людей) и группу стандартного контроля УГК, в которой целевой уровень  $HbA_{1c}$  составлял 8–9%. Для достижения указанной цели в группе интенсивной терапии разрешалось применять любые сахароснижающие препараты (ССП), включая базис-болюсную инсулинотерапию. В результате темп снижения уровня  $HbA_{1c}$  в группах интенсивной терапии превысил все рекордные сроки и за 6 мес. лечения он понизился на 1,6% (с 8,1 до 6,5%) в исследовании ACCORD и на 2,5% (с 9,4 до 6,9%) в исследовании VADT. Оба исследования планировались как долгосрочные по 5,5 года наблюдения, однако через 3,5 года от начала исследования ACCORD было остановлено вследствие того, что в группе интенсивного контроля УГК отмечена на 22% более высокая летальность, чем в группе стандартного контроля. До настоящего времени продолжают анализ исследования ACCORD в подгруппах и поиск причин столь неожиданного результата. В качестве причин повышенной летальности обсуждаются в 3 раза более высокая частота развития тяжелой гипогликемии в группе интенсивного контроля, слишком быстрый темп снижения уровня  $HbA_{1c}$ , нежелательные комбинации ССП (например, тиазолидиндионы и инсулин), пожилой возраст пациентов, прибавка массы тела, влияние хронической болезни почек [10]. Исследование VADT продолжалось в течение 5,6 лет. К концу этого исследования прослежены аналогич-



**Рисунок 3.** Контроль УГК и риск развития сосудистых осложнений по результатам исследований UKPDS и UKPDS-ptm

ные тенденции повышения общей и сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля УГК, однако они не достигли статистической значимости (см. таблицу).

В обоих исследованиях (ACCORD и VADT) в группах интенсивного контроля УГК не отмечено достоверного снижения частоты развития диабетических микроангиопатий (ДР, нефропатии), невропатии, а также снижения частоты ампутаций нижних конечностей. Таким образом, достижение идеального контроля УГК и удержание его в течение 3 лет в исследовании ACCORD и 5 лет в исследовании VADT не привело к снижению риска развития ни микро-, ни макрососудистых осложнений у больных СД2. Наиболее вероятной причиной такой неудачи является то, что в исследовании включены пациенты, которые до этого в течение более 10 лет находились в зоне крайне неудовлетворительного метаболического контроля, и это привело к практически необратимым изменениям стенок сосудов. Иными словами, клетки сосудов и органов-мишеней сохраняли негативную «метаболическую память» о предшествующем плохом метаболическом контроле. Избавление от такого «метаболического наследия» представляет собой крайне сложный

процесс, требующий длительного пребывания в зоне целевого контроля УГК.

Сколько же именно лет нужно поддерживать оптимальный контроль УГК, чтобы добиться снижения частоты развития микро- и макрососудистых осложнений при СД1 и СД2?

Для СД1 ответ был получен в 10-летнем проспективном исследовании P. Fioretto и соавт. [11], в котором участвовали 8 больных с длительным (более 20 лет) течением некомпенсированного СД1. У всех пациентов выявлялась стойкая микроальбуминурия при нормальной скорости клубочковой фильтрации. Морфологическое исследование ткани почек у этих больных подтвердило наличие диффузного гломерулосклероза. В дальнейшем всем больным была выполнена успешная изолированная трансплантация поджелудочной железы с достижением нормогликемии. Путем повторных биопсий почек у этих больных автор доказала, что структурные изменения ткани почек полностью нормализуются не ранее чем через 10 лет поддержания стойкой нормогликемии, хотя лабораторный маркер дисфункции почек (альбуминурия) вернулся к норме в течение первых 5 лет.

\* В Казахстане гликлазид МВ зарегистрирован, как Диабетон®MR, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12.04.2016 г. №001386

У больных СД2 снижение риска развития макрососудистых осложнений также наступает не раньше чем через 10 лет стабильного поддержания целевого уровня  $HbA_{1c}$ . Об этом свидетельствуют опубликованные в июне 2015 г. результаты продленного исследования VADT, в котором больные продолжали наблюдаться до дополнительных 5 лет после окончания исследования (т.е. суммарно 10 лет). Только через 10 лет у пациентов, которые ранее находились в группе интенсивной терапии, несмотря на некоторое ухудшение контроля УГК ( $HbA_{1c}$  7,8%), отмечено достоверное снижение смертности от ССЗ на 17% по сравнению с группой стандартной терапии [12].

В череде клинических испытаний при СД2 несколько особняком стоит исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), спланированное аналогично исследованиям ACCORD и VADT (т.е. сравнивалась частота развития ССО и макрососудистых осложнений в группах больных, получающих интенсивную или стандартную ССТ в течение 4,3 лет) [13]. В исследование включили больных со средней длительностью СД 8 лет, в возрасте 66 лет, у 32% пациентов в анамнезе имелись ССЗ. Исходно уровень  $HbA_{1c}$  составлял 7,5% и оставался почти таким же в группе стандартного лечения на протяжении всего периода наблюдения. В группе интенсивной терапии целевой уровень  $HbA_{1c}$  <6,5% достигнут через 2 года от начала исследования и сохранялся таким до его окончания. Достижение целевых значений УГК в группе интенсивной терапии базировалось на обязательном применении препарата сульфонилмочевины гликлазида МВ\* в комбинации с другими ССП. Доза гликлазида МВ постепенно подбиралась до максимальной (120 мг/сут.), которую к концу исследования получали 70% больных. Группа сравнения этот препарат не получала. Частота тяжелых гипогликемических состояний в группе интенсивного контроля составляла 2,7% (это в 8 и 6 раз ниже, чем в группах интенсивного лечения в исследованиях

Таблица. **Общая и сердечно-сосудистая смертность в группах интенсивного по сравнению с группами стандартного контроля УГК в исследованиях ACCORD и VADT [8, 9]**

Критерии оценки («ко-нечные точки»)	Исследование	
	ACCORD	VADT
Основные критерии по ССЗ	10% (нд)	15% (нд)
Общая смертность	22% (p=0,04)	6,5% (нд)
Сердечно-сосудистая смертность	35% (p=0,02)	25% (нд)

VADT и ACCORD соответственно) [8, 9, 13]. К концу исследования в группе интенсивной терапии отмечались тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности на 12%, а также достоверное снижение риска развития макро- и макрососудистых осложнений на 10% (p=0,013) и выраженное снижение риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии на 21% (p=0,006). Таким образом, несмотря на сходство исследований ACCORD, VADT и ADVANCE по структуре и клиническим характеристикам включенных больных, результаты по сердечно-сосудистым исходам в исследовании ADVANCE оказались не столь драматичными, как в исследованиях ACCORD и VADT, а именно смертность от ССЗ имела тенденцию к снижению. Наиболее вероятными причинами относительно позитивного исхода ССЗ в группе интенсивного контроля в исследовании ADVANCE могут быть исходно более низкий уровень и медленный темп снижения уровня  $HbA_{1c}$  (достижение цели за 2 года против 6 мес. в исследованиях ACCORD и VADT), во много раз меньшие риски развития тяжелых гипогликемических состояний, отсутствие прибавки массы тела, поэтапная интенсификация ССТ в отличие от одномоментной в исследовании ACCORD, меньшая средняя длительность СД2 у рандомизированных больных (8 лет против 10 и 11 лет в ACCORD и VADT) [8, 9, 13]. С учетом полученных позитивных результатов решено продолжить мониторинг состояния пациентов, включенных в исследование ADVANCE, еще в течение 5,5 года в режиме наблюдательного неинтервенционного исследования

(ADVANCE-ON) [14]. Для этого пациентам обеих групп отменено лечение, назначенное при рандомизации, и они перешли на схемы лечения, принятые в реальной клинической практике, под наблюдением лечащего врача. Никаких попыток повлиять на выбор терапии лечащим врачом не предпринималось. Вскоре после начала наблюдательного периода уровень  $HbA_{1c}$  увеличился в группе предшествующего интенсивного контроля, сравнялся с таковым в группе стандартного контроля до 7,3% и оставался таковым в обеих группах до конца наблюдения. Через 5,5 дополнительных лет наблюдения между группами не отмечалось достоверных различий по общей и сердечно-сосудистой смертности, основных макро- и микрососудистых осложнений, однако в группе интенсивной терапии был сохранен достигнутый в период рандомизированного лечения выраженный нефропротективный эффект: кумулятивная частота развития терминальной стадии почечной недостаточности и потребности в терапии, замещающей функцию почек, по завершении всего совокупного периода наблюдения оставалась сниженной на 46% (рис. 4). Таким образом, в данном исследовании феномен «метаболической памяти» позволил более 10 лет сдерживать прогрессирование патологии почек в группе интенсивной терапии даже при ухудшении метаболического контроля в течение последних 5 лет.

#### **Механизмы формирования «метаболической памяти»**

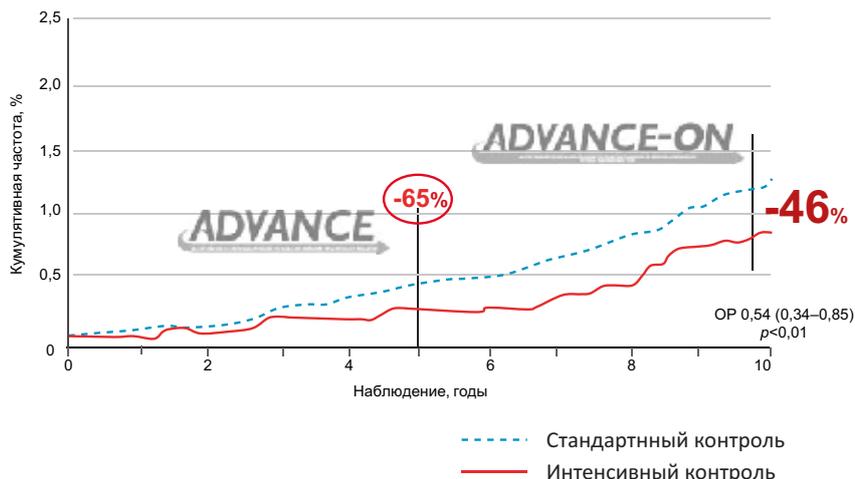
Остается неясным, каким образом клетки сосудов и органов-мишеней способны надолго «запоминать»

\* В Казахстане гликлазид МВ зарегистрирован, как Диабетон<sup>®</sup>MR, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12.04.2016 г. №001386

тот метаболический стресс (позитивный или негативный), в котором они находились в предыдущие годы? Этому есть несколько объяснений.

**Воздействие окислительного стресса.** Согласно этой гипотезе, гипергликемия запускает целый каскад биохимических преобразований, ведущих к повреждению сосудистой стенки, прежде всего активируя в митохондриях клеток образование сверхтоксичных молекул супероксид-аниона ( $O_2^-$ ), перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) и пероксинитрита ( $ONOO^-$ ). Внутри митохондрий эти реактивные радикалы повреждают ферменты дыхательной цепи и митохондриальную ДНК. Выходя за пределы митохондрий, реактивные радикалы запускают и другие механизмы, связанные с токсическим действием гипергликемии, включая дисфункцию эндотелия сосудов, формирование конечных продуктов гликирования (КПГ), активацию протеинкиназы С и ядерного фактора  $\kappa B$ , эпигенетические изменения [15]. Несмотря на то что свободные радикалы живут меньше минуты, поврежденные ими белки, жиры и нуклеиновые кислоты существуют длительное время. Кроме того, гликированные белки дыхательной цепи митохондрий продолжают продуцировать супероксид-анионы долгое время даже при нормализации УГК [15]. Сформировавшийся порочный круг активации окислительного стресса в отсутствие гипергликемии может объяснять феномен «метаболической памяти».

**Воздействие конечных продуктов гликирования (гликотоксинов).** Окислительный стресс активирует образование КПГ. Спектр патологического воздействия КПГ чрезвычайно велик: они повышают синтез цитокинов, факторов роста, активируют процессы пролиферации и склерозирования, активируют агрегацию тромбоцитов и тромбообразование, наконец, изменяют экспрессию генов и повышают частоту мутаций. Более всего от воздействия КПГ страдает сосудистая стенка. Гликотоксины как бифункциональные реагенты формируют поперечные сшивки в волокнах коллагена рых-



**Рисунок 4.** Кумулятивная частота развития терминальной стадии болезни почек в исследованиях ADVANCE и ADVANCE-ON

лой соединительной ткани, увеличивая жесткость стенок сосудов, нарушая функцию эндотелия сосудов и повышая скорость проведения пульсовой волны [16]. Гликотоксины работают как самозаряжающаяся батарейка: они способны сами запускать процессы гликирования белков, липидов и ДНК даже в отсутствие гипергликемии. Таким образом, процесс патологического гликирования может продолжаться в организме больного СД спустя долгие годы после нормализации уровня глюкозы в крови, поддерживая тем самым прогрессирование ангиопатий.

**Эпигенетические изменения.** В последние годы внимание специалистов приковано к вопросам эпигенетики в развитии сосудистых осложнений СД. Длительно существующая гипергликемия вызывает в организме больного человека ряд эпигенетических изменений, представляющих собой преобразования генома, но без нарушения первичной последовательности нуклеотидов в ДНК. Эти изменения включают метилирование ДНК, метилирование и ацетилирование гистонов (белков, способствующих укладке нити ДНК в ядре), модификацию укладки хроматина и изменение активности некодирующей РНК. Такие эпигенетические трансформации позволяют клеткам и организмам не только быстро реагировать на изменяющиеся внешние условия обитания, но и надолго их «запоминать» даже при их устранении. Одним из главных меха-

низмов эпигенетического наследования является метилирование ДНК, заключающееся в присоединении метильной группы к цитозинового нуклеотида. Метилирование необходимо для регуляции экспрессии генов и защиты ДНК от расщепления. В эксперименте на животных обнаружено, что гипергликемия вызывает деметилирование/гипометилирование ДНК, сохранявшееся даже после нормализации УГК [17]. Дисрегуляция эпигенетических механизмов может сопровождаться активацией экспрессии генов, участвующих в развитии сосудистых осложнений (в частности генов воспаления, окислительного стресса, ангиогенеза и др.) [17]. Сохраняющиеся эпигенетические изменения при СД даже после нормализации УГК составляют одну из основ формирования «метаболической памяти» клеток.

Обнаружение существования «метаболической памяти» и раскрытие механизмов ее формирования при СД крайне важно с практической точки зрения, поскольку открывает новые возможности раннего прогнозирования риска развития сосудистых осложнений и разработки превентивной тактики лечения. На основании результатов многолетних проспективных исследований по сердечно-сосудистой выживаемости при СД1 и СД2, а также учитывая механизмы формирования «метаболической памяти», можно с уверенностью утверждать следующее:

\* В Казахстане гликлазид МВ зарегистрирован, как Диабетон®MR, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12.04.2016 г. №001386

- для формирования позитивной «метаболической памяти» и предупреждения развития сосудистых осложнений необходимо поддерживать целевой контроль УГК, начиная с дебюта и в течение первых 10 лет заболевания. В этом случае даже некоторое ухудшение такого контроля в последующие годы не приводит к значимому повышению риска развития микро- и макроангиопатий;
- у больных СД, длительное время находящихся в зоне негативной «метаболической памяти», риск развития сосудистых осложнений остается высоким даже при последующей нормализации УГК. Это также касается больных с успешно трансплантированной поджелудочной железой (в сочетании с почкой), у которых несмотря на нормализацию УГК, риск прогрессирования других сосудистых осложнений (ДР, макроангиопатий) сохраняется

еще в течение нескольких лет. Для снижения этого риска необходимо на протяжении не менее 5–10 лет поддерживать состояние целевого контроля УГК;

- раскрытие механизмов формирования «метаболической памяти» позволяет надеяться, что в скором времени будут разработаны новые средства, способные «выключать» патологическое воздействие окислительного стресса, гликирования белков (липидов) и эпигенетических нарушений на сосудистую стенку, позволив тем самым предупредить развитие сосудистых осложнений СД. К сожалению, антиоксиданты пока не доказали своей эффективности в профилактике осложнений СД. Средства, блокирующие гликирование белков, оказались токсичными для человека. Однако есть данные, что ряд ССП обладают дополнительными преимуще-

ствами в профилактике сосудистых осложнений: метформин способен блокировать образование необратимых продуктов гликирования; гликлазид МВ обладает антиоксидантными свойствами и способен нивелировать токсическое действие гипергликемии на эндотелий сосудов [18]. Возможно, именно это обусловило позитивные результаты исследования ADVANCE, в котором в качестве базового ССП применялся гликлазид МВ [13].

В настоящее время разрабатываются и проходят клинические испытания новые лекарственные средства, способные модулировать эпигенетические механизмы – так называемые эпилекарства (активаторы и ингибиторы метилирования ДНК и ацетилирования гистонов), которые, возможно, окажутся перспективными в профилактике и лечении сосудистых осложнений, а также в устранении эффектов негативной «метаболической памяти». ■

### Список литературы

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. – 1995; 44: 968–983.
2. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. – 2000; 321 (7258): 405–412.
3. Engerman R.L., Kern T.S. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*. – 1987; 36: 808–812.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J. Med.* – 1993; 329: 683–689.
5. Nathan David M. for the DCCT/EDIC Research group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. – 2014; 37: 9–16.
6. Hirose A., Furushima D., Yamaguchi N., Kitano S., Uchigata Y. Prediction of retinopathy at 20 years after onset in younger-onset type 1 diabetes using mean metabolic memory-free HbA<sub>1c</sub> values. *Diabetes Care*. – 2013; 36 (11): 3812–3814.
7. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N. Engl J. Med.* – 2008; 359: 1577–1589.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N. Engl J. Med.* – 2008; 358: 2545–2559.
9. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N. Engl J. Med.* – 2009; 360: 129–139.
10. Papademetriou V., Lovato L., Doumas M., Nysten E., Mottl A., Cohen R.M., Applegate W.B., Puntakee Z., Yale J.F., Cushman W.C.; ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* – 2015; 87 (3): 649–659.
11. Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland D.E., Goetz F.C., Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl J. Med.* – 1998; 339 (2): 69–75.
12. Hayward R.A., Reaven P.D., Wiitala W.L. et al. Follow-up of glycemic and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl J. Med.* – 2015; 372: 2197–2206.
13. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl J. Med.* – 2008; 358: 2560–2572.
14. Zoungas S., Chalmers J., Neal B., ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl J. Med.* – 2014; 371 (15): 1392–1406.
15. Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. The «metabolic memory»: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin Metab.* – 2009; 94: 410–415.
16. Титов В.Н., Ширяева Ю.Н. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования. Участие в патогенезе микроангиопатий, артериосклероза и атеросклероза. *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2011; 11: 3–13.
17. Cencioni C., Spallotta F., Greco S., Martelli F., Zeiher A.M., Gaetano C. Epigenetic mechanisms of hyperglycemic memory. *Int. J. Biochem Cell Biol.* – 2014; 51: 155–158.
18. Corgnani M., Piconi L., Ihnat M., Ceriello A. Evaluation of gliclazide ability to attenuate the hyperglycemic «memory» induced by high glucose in isolated human endothelial cells. *Diabetes Metab ResRev.* – 2008; 24: 301–309.

Впервые опубликовано в журнале «Терапевтический архив», №10, 2015 г., стр. 4–10.

\* В Казахстане гликлазид МВ зарегистрирован, как Диабетон<sup>®</sup>MR, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12.04.2016 г. №001386

# Прием диуретиков провоцирует дефицит магния: тактика коррекции



О.А. Громова<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, Т.Р. Гришина<sup>1</sup> – д.м.н., профессор,  
И.Ю. Торшин<sup>2</sup> – к.ф-м.н., доцент, О.А. Лиманова<sup>1</sup> – к.м.н., доцент,  
Н.В. Юдина<sup>1</sup> – аспирант, А.Г. Калачева<sup>1</sup> – к.м.н., доцент

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, г. Иваново

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», кафедра интеллектуальных систем, г. Долгопрудный

**Рассмотрены магнийвыводящие эффекты основных классов диуретиков (петлевых, тиазидных, калийсберегающих и др.) и их взаимосвязь с развитием нежелательных последствий терапии. Установлено сходство между определенными врожденными дисфункциями почек и ятрогенными эффектами приема диуретиков. Показана перспективность использования препаратов магния для компенсации гипомagneземии, гипокалиемии и других негативных эффектов диуретикотерапии.**

**Ключевые слова:** диуретики, нежелательные эффекты, гипомagneземия, цитрат магния, пиридоксин, Magne B<sub>6</sub>, Magne B<sub>6</sub> Форте.

## Diuretics induce magnesium deficiency: tactics of correction

O.A. Gromova<sup>1</sup> – MD, professor, T.R. Grishina<sup>1</sup> – MD, professor, I.YU. Torshin<sup>2</sup> – candidate of physico-mathematical sciences, associate professor, O.A. Limanova<sup>1</sup> – PhD, associated professor, N.V. Yudina<sup>1</sup> – postgraduate student, A.G. Kalacheva<sup>1</sup> – PhD, associated professor

<sup>1</sup> Ivanovo state medical academy, Department of pharmacology and clinical pharmacology, Ivanovo

<sup>2</sup> Moscow institute of physics and technology, Department of intelligent systems, Dolgoprudny

The article discusses magnesium-excreting effects of the main classes of diuretics (loop diuretics, thiazide diuretics, potassium-sparing diuretics, and others.), and their relationship with unwanted side effects of therapy. The similarity between certain congenital kidney dysfunctions and iatrogenic effects of diuretics is established. The prospects of the use of magnesium-containing drugs for the compensation of hypomagnesemia, hypokalemia and other negative effects of therapy with diuretics are demonstrated.

**Keywords:** diuretics, unwanted side effects, hypomagnesemia, magnesium citrate, pyridoxine, Magne B<sub>6</sub>, Magne B<sub>6</sub> Forte.

Многие фармакологические препараты стимулируют развитие гипомagneземии. Ятрогенная гипомagneземия весьма часто возникает при приеме ряда антибиотиков (фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды, амфотерицины и др. [1]), иммунодепрессантов (ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, FK506), модуляторов EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), ингибиторов протонной помпы и, конечно же, при приеме диуретиков. Развивающиеся при употреблении этих препаратов потери магния повышают риск развития артериальной гипертонии,

судорог, аритмий и других патологических состояний [2].

Диуретики активно используют в комбинации с различными антигипертензивными препаратами для повышения их эффективности [3]. Снижая объем циркулирующей крови, диуретики приводят к салиурезу, что предполагает потерю не только натрия, но и других электролитов. Действие большинства диуретиков основано на снижении реабсорбции хлорида натрия в различных участках нефрона. В сочетанной терапии с антигипертензивными средствами диуретики эффективны у широко круга пациентов с артериальной

гипертензией (АГ), но неизбежно вызывают электролитный и кислотно-щелочной дисбаланс организма, связанный с сердечно-сосудистым риском и смертностью (особенно у пожилых пациентов). Так, терапия диуретиками ассоциирована с гипонатриемией, гипокалиемией, гипомagneземией, нарушениями регуляции кальция, фосфата и кислотно-щелочного гомеостаза [4]. Злоупотребление диуретиками является весьма распространенным клиническим сценарием, приводящим к смертельно опасной фибрилляции предсердий, вызванной глубокой гипомagneземией [5].

\* В Казахстане цитрат магния зарегистрирован под торговым наименованием Magne B<sub>6</sub>® Премиум.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

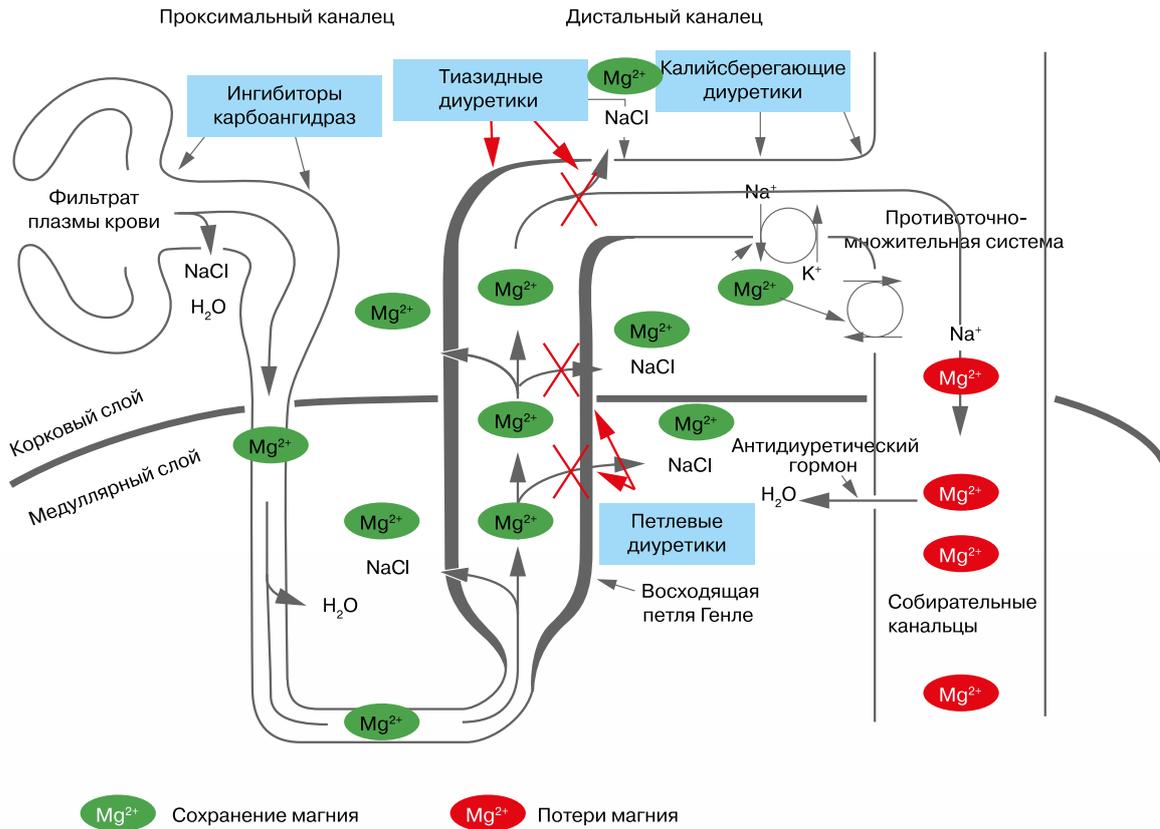


Рисунок 1. Почечный каналец с принципиальными участками воздействия различных диуретиков

К сожалению, в клинической практике для нижней границы нормы магния в плазме крови часто используются заниженные значения (0,7 и даже 0,65 ммоль/л вместо 0,83 ммоль/л). Поэтому ятрогенная гипомagneзиемия, возникающая как побочный эффект использования диуретиков, часто остается незамеченной [6]. В то же время проводимые в России крупномасштабные скрининговые исследования показали, что уровни магния в плазме крови менее 0,8 ммоль/л соответствуют достоверному повышению риска таких состояний, как избыточный вес, нарушения сна, судороги, миопия, ишемический инфаркт мозга, эссенциальная первичная гипертензия, пролапс митрального клапана, острая реакция на стресс, нестабильная стенокардия, предменструальный синдром, инсулиннезависимый сахарный диабет, неуточненная пароксизмальная тахикардия и др. [7, 8].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа причин и последствий ятрогенной недостаточности маг-

ния, возникающей вследствие приема диуретиков. Последовательно рассмотрены основные классы диуретиков и их магниывыводящие эффекты, врожденная и ятрогенная дисфункции почек вследствие приема диуретиков, нежелательные побочные последствия применения диуретиков. Отдельное внимание уделено вопросу использования препаратов магния для компенсации гипомagneзиемии и других негативных эффектов терапии диуретиками.

### Основные классы диуретиков и их магниывыводящие эффекты

Информация о специфических антимагниеиных свойствах каждого из фармакологических классов диуретиков весьма важна для адекватного ведения пациентов (в т.ч. для назначения солей магния и, при необходимости, калия), позволяющего избежать неблагоприятных побочных эффектов [9]. Классификация диуретиков основана на локализации их действия в нефро-

не и соответствующих механизмах (таблица, рис. 1). Все диуретики действуют путем ингибирования поступления катиона  $\text{Na}^+$  либо аниона  $\text{HCO}_3^-$  в клетки. Ингибиторы карбоангидразы (например, ацетазоламид) тормозят дегидратацию  $\text{H}_2\text{CO}_3$  в люмене, гидратацию  $\text{H}_2\text{CO}_2$  внутри клеток проксимальных канальцев и выход аниона  $\text{HCO}_3^-$  из клетки. В результате проксимальная реабсорбция  $\text{HCO}_3^-$  уменьшается, что индуцирует диурез и салиурез. Усиленное выведение  $\text{HCO}_3^-$  приводит к метаболическому ацидозу и гипокалиемии. Негативное влияние ингибиторов карбоангидразы на потери магния остается неизученным.

Калийсберегающие диуретики ингибируют  $\text{Na}$ -каналы люминальной мембраны кортикальной собирающей трубочки. Это приводит к умеренному диурезу на фоне заметного снижения потерь калия с почками [10]. Калийсберегающие диуретики отчасти являются и магнийсберегающими диуретиками.

Петлевые диуретики ингибируют  $\text{Na}/\text{Cl}$ -котранспортер в толстой восходящей ветви петли Генле. Это

приводит к выраженному диурезу и салиурезу, а также сопровождается повышенной экскрецией ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{K}^+$ . Тиазидные диуретики ингибируют  $\text{Na}/\text{Cl}$ -котранспортер в начале дистальных канальцев. Диурез в случае тиазидов менее выражен, чем у петлевых диуретиков, но почечные потери ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$  сопоставимы с петлевыми диуретиками. Таким образом, петлевые и тиазидные диуретики являются наиболее «антиматниевыми» из всех известных диуретиков (рис. 1) [5].

Реабсорбция магния в почечных

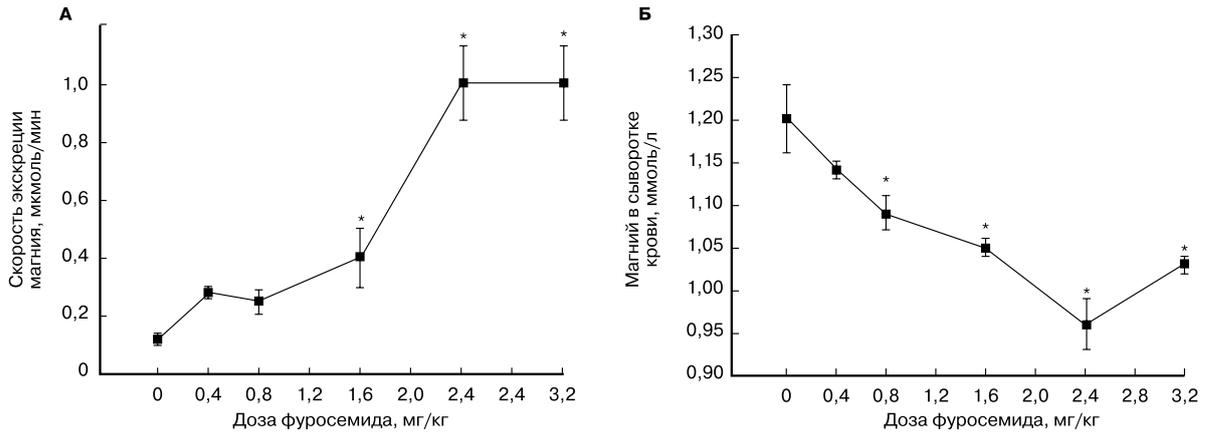
канальцах имеет свои отличительные особенности по сравнению с реабсорбцией натрия и кальция. Концентрация магния в проксимальных канальцах возрастает в 1,5 раза выше, чем в клубочковом фильтрате. Около 20–30% отфильтрованного магния реабсорбируется в проксимальных канальцах (натрия или кальция – 50–60%). Несмотря на то что реабсорбция магния составляет лишь половину реабсорбции натрия, она зависит от уровней натрия и объема внеклеточной жидкости. Основная порция отфильтрованного магния (около

65%) реабсорбируется в петле Генле, преимущественно в восходящей части [11]. Поэтому диуретики, действующие в этой области и блокирующие обратный захват магния, будут наиболее сильно стимулировать потери магния организмом.

Петлевые диуретики (фуросемид, пиретанид, буметанид) обратимо связываются с  $\text{Na}/\text{Cl}/\text{K}$ -котранспортером, отвечающим за всасывание  $\text{Cl}^-$  в восходящем колене петли Генле. В результате реабсорбция хлорида натрия в этом сегменте нефрона снижается, что приводит к уменьшению обратного всасыва-

Таблица. Механизмы действия диуретиков различных классов и соответствующие нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса

Классы диуретиков	Основной сайт действия	Механизм действия	Изменения, вносимые в электролитный и водный гомеостаз	Нарушения кислотно-щелочного баланса
Петлевые: фуросемид, буметанид	Толстая восходящая ветвь петли Генле	Ингибирование реабсорбции $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ и $\text{Cl}^-$ . Увеличение дистального обмена $\text{Na}^+$ и $\text{Cl}^-$ , ингибирование реабсорбции $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ . Нарушения разбавляющей функции почек	Снижение объема жидкости в циркулирующей крови, тканях и серозных полостях, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия	Гипохлоремический метаболический алкалоз
Тиазиды: гидрохлортиазид, хлортиазид, бендрофлуметиазид, индапамид	Дистальные извитые канальцы	Ингибирование реабсорбции $\text{Na}^+$ и $\text{Cl}^-$ в дистальных канальцах. Увеличение дистального обмена $\text{Na}^+$ с $\text{K}^+$ . Увеличение реабсорбции $\text{Ca}^{2+}$ , ингибирование реабсорбции $\text{Mg}^{2+}$ . Снижение максимальной концентрации мочи и разбавляющей функции почек	Снижение объема жидкости в циркулирующей крови, тканях и серозных полостях, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гиперурикемия	Гипохлоремический метаболический алкалоз
Калийсберегающие: амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон	Кортикальные собирательные канальцы	Ингибирование реабсорбции $\text{Na}^+$ , нарушение секреции $\text{K}^+$ и $\text{H}^+$ в собирательных канальцах. Ингибирование тубулярной секреции $\text{Mg}^{2+}$	Гиперкалиемия	Гиперхлоремический метаболический ацидоз
Ингибиторы карбоангидраз: ацеталозамид	Проксимальный извитой каналец	Ингибирование проксимальной реабсорбции $\text{Na}^+$ , $\text{HCO}_3^-$ и воды. Увеличение дистального обмена $\text{Na}^+$ с $\text{K}^+$	Снижение объема жидкости в циркулирующей крови, тканях и серозных полостях, гипокалиемия	Гиперхлоремический метаболический ацидоз
Осмотические: маннит	Проксимальный извитой каналец и толстая восходящая ветвь петли Генле	Ингибирование проксимальной реабсорбции $\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{HCO}_3^-$ и воды. Увеличение дистального обмена $\text{Na}^+$ и $\text{K}^+$	Снижение объема жидкости в циркулирующей крови, тканях и серозных полостях, гипокалиемия	Гипохлоремический метаболический ацидоз



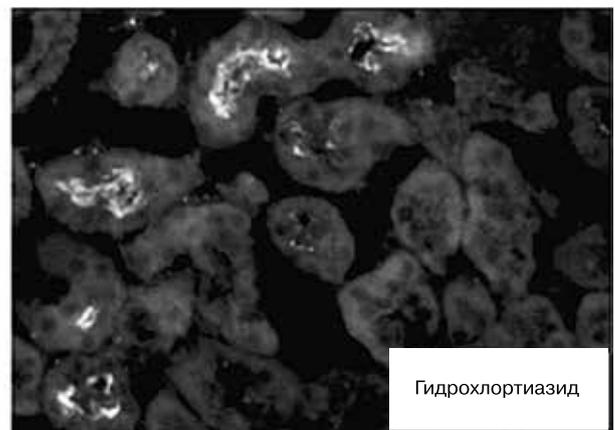
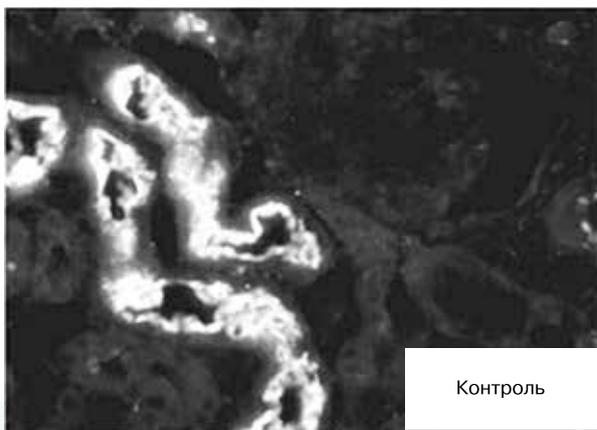
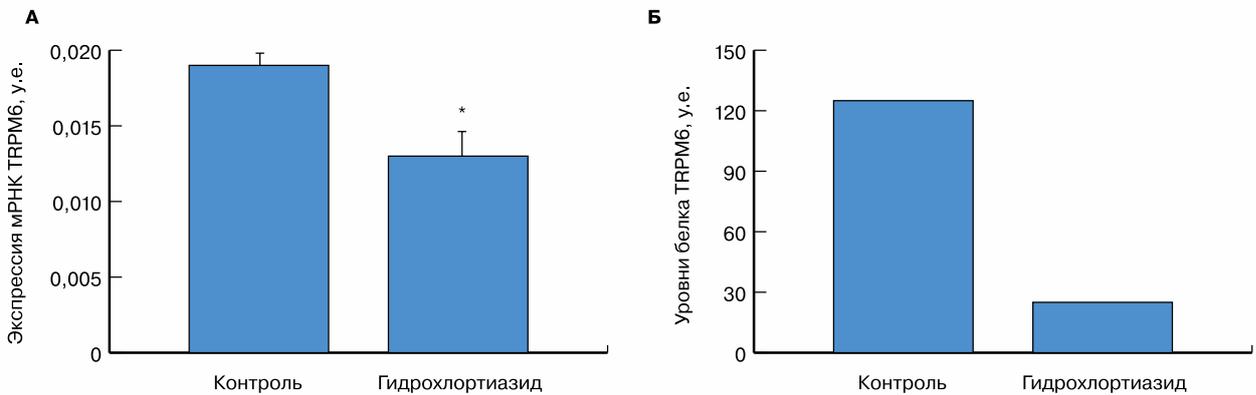
**Рисунок 2.** Дозозависимый эффект фуросемида на скорость экскреции магния с мочой (А) и концентрацию  $Mg^{2+}$  в сыворотке (Б)

ния воды, реабсорбции  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  и увеличивает экскрецию магния, кальция и калия с мочой [12]. Реабсорбция хлорида натрия в толстой восходящей ветви петли Генле опосредована через  $Na/K$ -котранспортер  $NKCC2$ . Котранспортер активируется при низкой внутриклеточной концентрации  $Na^+$ , регулируемой базолатеральной  $Na/K$ -АТФазой,  $K/$

$Cl$ -котранспортером и  $Cl$ -каналом  $CLC-K2$  [13]. Петлевые диуретики усиливают выведение магния даже без увеличения диуреза как такового. В эксперименте показано, что диурез значительно увеличился при дозах фуросемида в 2,4 мг/кг и выше. Тем не менее при использовании фуросемида в дозе всего в 0,8 мг/кг происходило достоверное

падение уровней магния в сыворотке крови, а при дозе в 1,6 мг/кг отмечено достоверное повышение потерь магния с мочой [14] (рис. 2).

Тиазидные диуретики действуют в дистальных извитых канальцах. Дистальный каналец реабсорбирует 70–80% магния, поступающего из петли Генле. Поскольку реабсорбция ионов  $Mg^{2+}$  после прохождения



Примечание: А. уровни экспрессии гена TRPM6 в почках; Б. уровни белка TRPM6. Оценка уровней белка проводилась посредством компьютерного анализа иммуногистохимических изображений; \*  $p < 0,05$  в сравнении с плацебо

**Рисунок 3.** Влияние курсового применения гидрохлортиазида (25 мг/кг/сут., 6 сут.) на экспрессию гена и белка магниевого канала TRPM6 в почках

дистального канала крайне мала, данный сегмент выводящих трубочек играет важную роль в определении количества выводимого с мочой магния. Пептидные гормоны (например, антидиуретический гормон, паратиреоидный гормон, кальцитонин, глюкагон, аргинин-вазопрессин) усиливают обратный захват  $Mg^{2+}$  в дистальных канальцах. Повышение уровней  $Mg^{2+}$  в плазме крови приводит к активации  $Mg$ -чувствительного белка-сенсора CASR, что пропорционально снижает всасывание магния обратно в кровоток [15]. Тиазидные диуретики повышают почечную экскрецию  $Na^+$ , блокируя  $Na/Cl$ -котранспортер NCC в дистальных канальцах. В эксперименте тиазид-индуцированная гипомагниемия ассоциирована с пониженными уровнями экспрессии гена TRPM6 и более низкими уровнями белка  $Mg$ -транспортирующего канала TRPM6 [16] (рис. 3).

Совместное использование калийсберегающих диуретиков с тиазидными и петлевыми диуретиками несколько снижает риск развития гипокалиемии и гипомагниемии [13]. Петлевые диуретики фильтруются через клубочки и достигают сайтов своего действия в петле Генле после секретирования в проксимальных канальцах. Они обратимо ингибируют  $Na/K$ -котранспортер (ген NKCC2) в апикальной мембране эпителиальных клеток толстой восходящей ветви петли Генле. В то же время калийсберегающие диуретики непосредственно блокируют натриевые ENaC каналы и, следовательно, тормозят реабсорбцию натрия в дистальных и собирательных канальцах [13]. Действие калийсберегающих диуретиков осуществляется в дистальных и собирательных канальцах. Реабсорбция  $Na^+$  происходит через амилоридчувствительный эпителиальный  $Na$ -канал (ENaC). Альдостерон увеличивает активность ENaC и  $Na/K$ -АТФазы, что повышает реабсорбцию  $Na^+$ , секрецию  $K^+$  и  $H^+$  в мочу. Альдостерон также регулирует уровни гидрокарбоната  $HCO_3^-$  в плазме крови, тем самым поддерживая кислотно-щелочной баланс крови.

Антагонисты альдостерона (эплеренон, спиронолактон) конкурентно ингибируют связывание альдостерона с минералокортикоидным рецептором, в то время как амилорид и триамтерен непосредственно блокируют натриевые каналы ENaC и, таким образом, обратное всасывание  $Na^+$  [13]. Калийсберегающие диуретики проявляют слабый магнийсберегающий эффект. Действительно, магнезурия, индуцированная тиазидами, может быть частично уменьшена низкими дозами калийсберегающих диуретиков (например, триамтереном в средней дозе 25 мг). Однако такие дозировки необходимо подбирать для каждого пациента, т.к. слишком высокие или слишком низкие дозы триамтерена не проявляют магнийсберегающих эффектов [17].

Заметим также, что сочетание диуретиков с другими препаратами (антибиотиками, цитостатиками и др.) могут существенно усугублять магнийвыводящие эффекты, несмотря на использование калийсберегающих диуретиков. Например, использование ингибиторов протонной помпы в популяционной когорте ( $n=724$ ) было ассоциировано с повышенным риском гипомагниемии (уровни магния в плазме крови менее 0,72 ммоль/л, отношение рисков [ОР] – 2,0, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,4–2,9, особенно на фоне приема диуретиков – ОР 7,2, 95% ДИ 1,7–31) [18, 19].

### О врожденной и ятрогенной дисфункции почек

Проведенный нами систематический анализ показал, что клинические последствия применения магнийвыводящих диуретиков характеризуются определенной степенью схожести с такими врожденными заболеваниями почек, как синдром Гиттельмана и синдром Барттера.

Синдром Гиттельмана – врожденное заболевание почек, при котором дисфункция дистальных канальцев (вследствие дефекта гена  $Na/Cl$ -котранспортера) приводит к метаболическому алкалозу с нор-

мальным артериальным давлением, гипокалиемией, гипомагниемией и гипокальциурией. Лечение состоит в приеме дотаций калия и магния внутрь и, при необходимости, использовании калийсберегающих диуретиков [20]. Для синдрома Гиттельмана характерны тяжелая гипокалиемия (калий в сыворотке крови 2,7–3,0 ммоль/л), гипомагниемия, метаболический алкалоз и выраженная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Клинические проявления включают усталость, мышечные судороги и слабость. Увеличение выделения натрия с мочой наблюдается после введения фуросемида, но не после введения гидрохлортиазида, что указывает на дефект активности тиазидчувствительного натрий-хлоридного белка-транспортера в дистальных извитых канальцах. Терапия заключается в пожизненном назначении смесей солей магния и калия [21].

Долгосрочный прием диуретиков провоцирует развитие псевдосиндрома Барттера, который весьма схож с врожденными формами синдрома Барттера. Пациенты с врожденным синдромом Барттера характеризуются как нормотензивные, гиперренинемические, гипокалиемические пациенты с метаболическим алкалозом с нормальной экскрецией хлоридов с мочой и, конечно, без следов диуретиков в моче. У пациентов с псевдо-синдромом Барттера в моче содержится значительное количество диуретиков и их метаболитов, а также определяются высокие уровни мочевой кислоты в плазме крови. Эти две группы больных не отличаются по уровням  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$ ,  $HCO_3^-$ , ренина и альдостерона в плазме крови. Фармакологической пробой на псевдосиндром Барттера является введение фуросемида (40 мг внутривенно), что вызывает резкое усиление оттока мочи (11,7–21,8 мл/мин.), осмоляльности мочи (148–186 мОсм/кг) и фракционной экскреции натрия (15–24%) при синдроме Барттера, но не в случае псевдосиндрома Барттера [22].

### О негативных клинических последствиях применения диуретиков и недостаточности магния

Как показано выше, все диуретики способствуют выведению из организма натрия, многие усиливают выведение катионов калия, кальция, магния, а также хлорид- и бикарбонат-анионов. Усиление экскреции анионов хлорида и бикарбоната приводит к расстройствам кислотно-щелочного баланса, сопровождающим использование диуретиков. Побочные эффекты, как правило, дозозависимы и обратно пропорциональны объему крови [23].

Идиосинкратические реакции на диуретики включают интерстициальный нефрит, панкреатит, миалгии, кожную сыпь, тошноту, головокружение [23]. Петлевые и тиазидные диуретики стимулируют развитие гипокалиемического, гипомagneмического метаболического алкалоза. Ингибиторы карбоангидраз, назначаемые более 3-х суток, могут вызывать метаболический ацидоз (зачастую симптоматический) [24]. Тиазидные диуретики повышают риск сахарного диабета и ассоциированы с глюкозотолерантностью и гиперхолестеринемией [24]. Обычно уделяют большее внимание именно гипокалиемии, возникающей в результате использования диуретиков. В то же время гипомagneмия характеризуется не менее серьезными последствиями. Например, более низкие уровни магния в плазме крови ассоциированы с сердечно-сосудистым риском и смертностью пациентов на гемодиализе (n=206) [25]. Развитие глубокой гипомagneмии у пациентов отделения интенсивной терапии (n=446) ассоциировано с более высокими показателями смертности (35%, норма – 12%, p<0,01) и было результатом не только септического шока (p<0,01), но и использования диуретиков (p<0,01) [26]. Более того, именно возникновение гипомagneмии объясняет широкий спектр неблагоприятных побочных эффектов диуретиков. Так, клинические симптомы, ассоциированные с ис-

пользованием диуретиков, включают депрессию, мышечную слабость, гипокалиемию, резистентную к применению солей калия, и фибрилляции предсердий, рефрактерные к терапии дигоксином. Этот же набор симптомов характерен и для дефицита магния [27]. Более того, дотации магния способствуют быстрому преодолению этих клинических проявлений, возникающих при использовании диуретиков [28].

Глюкозотолерантность и гиперхолестеринемия, ассоциированные с использованием диуретиков (в частности, тиазидных), также возникают как вторичное следствие гипомagneмии [28]. Действительно, ион магния необходим для передачи сигнала от рецептора инсулина и, кроме того, для поддержания ферментативной активности ацилсинтетаз жирных кислот. Поэтому именно дефицит магния, а не калия ассоциирован с глюкозотолерантностью и нарушениями липидного профиля [27].

Гипомagneмия, стимулируемая применением диуретиков (в частности, тиазидных), стимулирует развитие гиперхолестеринемии и в результате способствует формированию нарушений строения сосудистой стенки у пациентов с АГ. Например, в исследовании пациенток с АГ участницы были разделены на две группы в соответствии с низкими (<0,83 ммоль/л) или нормальными (≥0,83 ммоль/л) концентрациями магния в плазме крови. Та же группа пациенток разделялась в соответствии с низкими (<1,56 ммоль) и нормальными (≥1,56 ммоль/л) концентрациями магния в эритроцитах. Низкие уровни магния в плазме были ассоциированы с повышенным сердечно-сосудистым риском по Фремингемской шкале (16%±3%, норма – 11%±1%; p=0,024), более высоким артериальным давлением, как 128 систолическим (148±7 мм рт.ст., норма – 135±3 мм рт.ст., p=0,049), так и диастолическим (91±3 мм рт.ст., норма – 84±2 мм рт.ст., p=0,042). Гипомagneмия также была связана с повышенной толщиной стенки сонной артерии (0,92±0,09 мм, норма – 0,76±0,02 мм, p=0,023). Низкие

концентрации магния в эритроцитах были ассоциированы с повышенными значениями параметров жесткости сосудистой стенки – повышенным давлением аугментации (20±2 мм рт.ст., норма – 15±1 мм рт.ст., p=0,032) и индексом аугментации (43±2% по сравнению с 33±2%; p=0,004) [29].

Гипомagneмия вследствие приема диуретиков стимулирует повышение уровней катехоламинов в крови, что приводит к увеличению в плазме крови фракции липопротеинов и к подъему артериального давления [30]. Повышение уровней катехоламинов на фоне недостаточности магния связано со снижением активности магнийзависимого фермента метаболизма катехоламинов, катехоламин-О-метилтрансферазы [27]. И наоборот, дотации магния нормализуют метаболизм катехоламинов, что приводит к нормализации давления. Например, пациенты, проходившие длительное лечение АГ диуретиками (n=18), получали дотации магния в виде гидрохлорида аспартата магния (330 мг/сут. в расчете на элементный магний в течение 6 мес.). И систолическое, и диастолическое артериальное давление достоверно снижалось (в среднем на 12±8 мм рт.ст., p<0,05) [31].

Даже однократный прием диуретиков усиливает почечную экскрецию магния. Например, однократный прием фуросемида, этакриновой кислоты или политиазида здоровыми добровольцами приводил к значительному увеличению почечной экскреции магния. Повышенная экскреция магния коррелировала с почечной экскрецией натрия после применения фуросемида (r=0,69, p=0,001), этакриновой кислоты (r=0,87, p=0,001) и политиазида (r=0,59, p<0,01) [32]. Важность магнийвыводящего эффекта однократного приема диуретиков становится особенно очевидной у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Если у таких больных имелась недостаточность магния и она не была замечена лечащим врачом, то и однократное применение диуретиков может одномо-

ментно снизить уровень магния в плазме крови ниже критического (0,5 ммоль/л). Это существенно повысит риск тахикардий и инфаркта миокарда. Клинические исследования показали взаимосвязь между применением тиазидных диуретиков и возникновением желудочковых аритмий вследствие дисбаланса электролитов. У пациентов с АГ в пожилом возрасте дефицит магния особенно повышает вероятность внезапной смерти вследствие желудочковой тахикардии. При этом известно, что дотации калия недостаточны для восстановления электролитного баланса после приема диуретиков и купирования аритмий, что обуславливает необходимость использования препаратов магния [33].

Хроническая гипомагниемия, возникающая вследствие длительного приема диуретиков, пусть даже в малых дозах, стимулирует формирование синдрома удлиненного QT, который является промежуточной стадией и предвестником формирования аритмий [34]. QT интервал определяется как время от начала Q волны до конца зубца T и представляет собой меру сердечной реполяризации. Длительность интервала QT на электрокардиограмме колеблется в интервале 350–440 мс. Большие значения QT могут быть результатом недостаточного питания, ведущего к низким уровням магния и калия в крови, или возникают при использовании диуретиков и других лекарственных препаратов [27]. При наличии синдрома удлиненного QT (МКБ-10 I45.8) задержка реполяризации миокарда после удара сердца повышает риск эпизодов аритмии «пируэт», что приводит к обморокам и к внезапной смерти вследствие фибрилляции желудочков [35].

Важность гипомагниемии как центрального звена, обуславливающего возникновение негативных побочных эффектов диуретиков, заключается и в том, что гипомагниемия способствует нарушению гомеостаза калия и усилению потерь калия с мочой. Даже при использовании низких доз тиазидных или

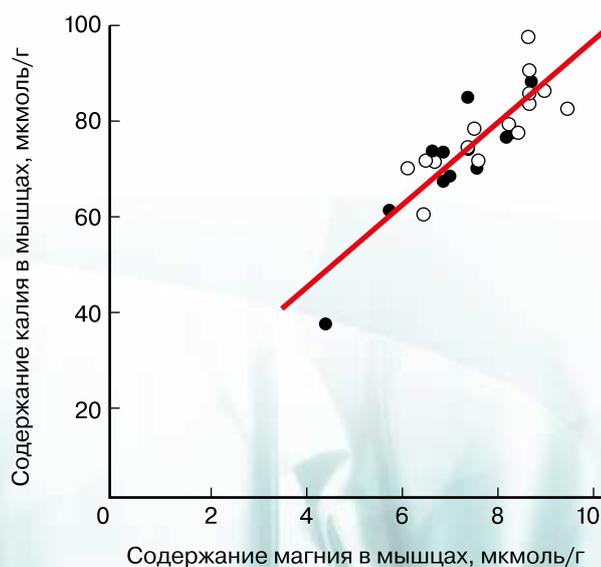
петлевых диуретиков гипокалиемия возникает у 11% пациентов, причем у 40% этой подгруппы больных гипокалиемия обязательно сопровождается гипомагниемией [36]. Калийсберегающие свойства иона магния [37] обусловлены тем, что магний является кофактором Na/K-АТФаз, участвует в энергетическом обмене и в поддержании активности Na/K-котранспортеров. Поэтому дефицит ионов магния ухудшает процессы перекачивания ионов натрия из клетки и ионов калия в клетку. Дефицит ионов магния в выпрямительных K-каналах миокарда вызывает аритмию. Гиперальдостеронизм, неполноценный рацион питания, прием алкоголя усугубляют потерю магния и калия с мочой [38].

Следует заметить, что даже при отсутствии формально регистрируемой гипомагниемии (уровни магния в крови менее 0,82 ммоль/л) изменения концентраций электролитов и натрий-калиевых белков-транспортеров, возникающие при продолжительном приеме диуретиков, способствуют формированию хронического дефицита калия и магния в мышечной ткани. Например, в группе пациентов, получавших диуретики в течение 2–14 лет (n=25), средние концентрации калия, магния и натрий-калиевых белков-транспортеров в биопсиях скелет-

ных мышц были значительно ниже, чем в контрольной группе. Несмотря на то что пациенты получали дотации калия, у 56% пациентов средняя концентрация калия в мышцах была ниже 3,4 ммоль/л, что соответствует выраженной недостаточности калия [39]. Уровни калия были прямо пропорциональны уровням магния в мышцах (рис. 4).

#### Об использовании препаратов магния для компенсации гипомагниемии и гипокалиемии, возникающих при терапии диуретиками

Один из способов избежать побочных эффектов диуретиков очевиден – индивидуальное снижение дозы. В то же время совершенно ясно, что этот подход снижает и эффективность терапии диуретиками [40]. Резистентность пациентов к высоким дозам петлевых диуретиков может быть преодолена посредством совместного использования с тиазидными диуретиками. Однако такой подход к терапии существенно усугубляет нарушения электролитного баланса, вызывая глубокую гипомагниемию. Хотя магнизурия, индуцированная тиазидами, может быть частично уменьшена посредством приема низких доз



**Рисунок 4.** Корреляция между концентрациями  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  в мышечных биоптатах пациентов с застойной сердечной недостаточностью (черные кружки) и артериальной гипертензией (белые кружки) при продолжительном приеме диуретиков

калийсберегающих диуретиков, данный подход требует индивидуального подбора сочетания диуретиков для каждого пациента [17]. У некоторых пациентов потери калия и магния при использовании тиазидных диуретиков могут быть несколько снижены за счет совместного применения с петлевым диуретиком торасемидом. В исследовании 12 здоровых добровольцев совместное применение гидрохлоротиазида (25 мг) и торасемида (5–10 мг) в большей степени увеличивало натрийурез, чем экскрецию  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  [41]. Однако такой режим не позволяет эффективно профилировать гипомагниезию.

Принимая во внимание, что широкий круг побочных эффектов диуретиков ассоциирован именно с гипомагниезией, следует признать, что компенсация дефицита магния не менее, а то и более важна, чем компенсация дефицита калия или других электролитов [37]. Поэтому гораздо более эффективным средством предотвращения нарушений электролитного баланса при использовании диуретиков является одновременное назначение органических солей магния (при необходимости также и калия). Например, пероральный прием дотаций органических солей магния (300 мг/сут. в расчете на элементный магний, не менее 30 сут.) является эффективным способом достижения существенного прироста уровней магния и калия в плазме крови и в эритроцитах у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, проходящих терапию фуросемидом (>80 мг/сут.) [42].

В исследовании с участием здоровых добровольцев (n=22) участники получали гидрохлортиазид в дозе 50 мг/сут. и были рандомизированы для получения смеси солей калия (160 мг/сут. в расчете на элементный калий) и магния (240 мг/сут.) или на получение только калия в форме хлорида (160 мг/сут. в расчете на элементный калий). Однако только совместное использование солей магния профилировало гипомагниезию и гипокалиемию, чего не наблюдалось при отдельном назначении хлорида калия [43].

Использование смесей органических солей калия и магния является эффективным способом предотвращения провоцируемых тиазидными диуретиками гипокалиемии, гипомагниезии и соответствующих негативных побочных эффектов, в т.ч. мочекаменной болезни. Здоровые добровольцы (n=61) принимали гидрохлоротиазид (50 мг/сут.) в течение 3-х нед., и у них развились гипокалиемия и гипомагниезия. Прием не менее чем 300 мг/сут. элементного магния способствовал нормализации уровней магния в крови. Побочные эффекты терапии тиазидными диуретиками практически полностью нивелировались при приеме 2800 мг/сут. калия и 420 мг/сут. магния [44, 45].

Только долговременный прием пероральных препаратов магния позволяет полностью компенсировать дефицит магния, возникающий в организме при использовании диуретиков. Например, дотации магния педиатрическим пациентам, длительно получающим диуретики (n=76, возраст 1 год – 17 лет), нормализуют уровень магния, калия и натрия в скелетных мышцах. При этом короткий срок приема препарата (2–12 нед.) позволял частично компенсировать гипомагниезию, что практически не затронуло уровни магния в мышцах. Дотации магния в течение 26 нед. (6 мес.) позволили нормализовать уровни магния и калия в мышечной ткани у большинства пациентов [46].

Сопровождение диуретикотерапии дотациями магния улучшает метаболизм глюкозы, нарушения которого возникают именно вследствие гипомагниезии. У пациентов с АГ (n=18) после лечения тиазидными диуретиками отмечено повышение уровней инсулина в плазме крови (от  $66 \pm 7$  до  $87 \pm 8$  пмоль/л,  $p < 0,02$ ), триглицеридов (от  $1,88 \pm 0,24$  до  $2,34 \pm 0,44$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Дотации магния в течение 8 нед. (180 мг/сут. в расчете на элементный магний) стимулировали достоверное повышение уровней магния в плазме ( $p < 0,05$ ) и в эритроцитах ( $p < 0,01$ ),

улучшение всасывания и окислительного метаболизма глюкозы. Уровни магния в эритроцитах были обратно пропорциональны уровням инсулина в плазме крови ( $p < 0,05$ ) [47].

### Заключение

Диуретики входят во многие схемы лечения сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, инфекционных, почечных заболеваний, а также широко применяются в терапии неотложных состояний. Чаще всего диуретики комбинируют с антигипертензивными препаратами, диуретиками других классов, антибиотиками и многими другими лекарственными препаратами. Поэтому сочетание нескольких магнийвыводящих препаратов вовсе не экзотика, а весьма распространенная проблема в современной клинической практике. Наиболее агрессивными по отношению к магнию являются петлевые и тиазидные диуретики, особенно в сочетании с магнийвыводящими антибиотиками (аминогликозиды, фторхинолоны, амфотерицины, макролиды). При планировании фармакотерапии следует обязательно учитывать магнийвыводящие свойства назначаемых препаратов. Современным подходом к предотвращению магниевых дефицитов при использовании таких видов комбинированной терапии является превентивное назначение магниевых препаратов на основе органических солей (Магне В<sub>6</sub> Форте\*, Магне В<sub>6</sub> и др.). Наилучшей из этих солей для совместного назначения с диуретиками является цитрат магния, имеющий неоспоримые преимущества в лечении пациентов с заболеваниями почек, уролитиазом. Катион магния синергичен с цитрат-анионом [27] и потенцирует защитные эффекты цитрат-аниона по отношению к паренхиме почек. Заметим, что при сопровождении терапии диуретиками таблетки Магне В<sub>6</sub> Форте\* следует запивать достаточным количеством воды (100–200 мл), т.к. это потенцирует и диурез, и всасывание магния. ■

\* В Казахстане данный препарата зарегистрирован под торговым наименованием Магне В<sub>6</sub> Премиум

## Список литературы

1. Kawamura Y. Drugs affecting serum magnesium concentration. *Clin. Calcium.* – 2012; 22 (8): 1211–6.
2. Lameris A.L., Monnens L.A., Bindels R.J., Hoenderop J.G. Drug-induced alterations in Mg<sup>2+</sup> homeostasis. *Clin. Sci. (Lond).* – 2012; 123(1): 1–14.
3. Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. *Drugs.* – 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
4. Khaw K.S., Lau S.Y., Li J.Y., Yong T.Y. Diuretic-associated electrolyte disorders in the elderly: risk factors, impact, management and prevention. *Curr. Drug Saf.* – 2014; 9 (1): 2–15.
5. Wile D. Diuretics: a review. *Ann. Clin. Biochem.* – 2012; 49 (Pt. 5): 419–31.
6. Classen H.G., Grober U., Kisters K. Drug-induced magnesium deficiency. *Med. Monatsschr. Pharm.* – 2012; 35 (8): 274–80.
7. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека.* – 2013; 6 (259): 115–29. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu. Deficiency of magnesium – a significant risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Pharmateca.* – 2013; 6 (259): 115–29 (in Russ.)]
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Гоголева И.В. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2014; 2: 10–23. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Gogoleva I.V. Analysis of the relationship between the availability of magnesium and risk of somatic diseases in women 18–45 years with data mining methods. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology.* – 2014; 2: 10–23 (in Russ.)]
9. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin. Drug Saf.* – 2010; 9 (2): 259–73.
10. Greger R., Lohrmann E., Schlatter E. Action of diuretics at the cellular level. *Clin. Nephrol.* – 1992; 38 (Suppl. 1): S64–S68.
11. Quamme G.A. Renal handling of magnesium: drug and hormone interactions. *Magnesium.* – 1986; 5 (5–6): 248–72.
12. Greger R., Wangemann P. Loop diuretics. *Ren. Physiol.* – 1987; 10 (3–4): 174–83.
13. Tamargo J., Segura J., Ruilope L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014; 15 (5): 605–21.
14. Kim N., Cheema-Dhadli S., Hare G.M., Chong C.K., Halperin M.L., Kamel K.S., Mazer C.D. Non-natriuretic doses of furosemide: potential use for decreasing the workload of the renal outer medulla with minimal magnesium wasting in the rat. *Nephron Physiol.* – 2012; 122 (1–2): 7–12.
15. Dai L.J., Ritchie G., Kerstan D., Kang H.S., Cole D.E., Quamme G.A. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol. Rev.* – 2001; 81 (1): 51–84.
16. Nijenhuis T., Vallon V., van der Kemp A.W., Loffing J., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* – 2005; 115 (6): 1651–8.
17. Labeeuw M., Pozet N., Zech P., Hadj-Aissa A., Sassard J. Magnesuria induced by thiazides and the influence of triamterene. *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 1987; 1 (3): 225–32.
18. Kieboom B.C., Kieffe-de Jong J.C., Eijgelsheim M., Franco O.H., Kuipers E.J., Hofman A., Zietse R., Stricker B.H., Hoorn E.J. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* – 2015; 66 (5): 775–82.
19. Danziger J., William J.H., Scott D.J., Lee J., Lehman L.W., Mark R.G., Howell M.D., Celi L.A., Mukamal K.J. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.* – 2013; 83 (4): 692–9.
20. Martin-Miguel V., Lafarga-Giribets M.A., Garcia-Esteve L., Rodrigo-Claverol M.D. Casual diagnosis of Gitelman's syndrome. *Semergen.* – 2014; 40 (7): e95–8.
21. Kurschat C., Heering P., Grabensee B. Gitelman's syndrome: an important differential diagnosis of hypokalemia. *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2003; 128 (22): 1225–8.
22. Colussi G., Rombola G., Airaghi C., De Ferrari M.E., Minetti L. Pseudo-Bartter's syndrome from surreptitious diuretic intake: differential diagnosis with true Bartter's syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1992; 7 (9): 896–901.
23. Prichard B.N., Owens C.W., Woolf A.S. Adverse reactions to diuretics. *Eur. Heart J.* – 1992; 13 (Suppl G): 96–103.
24. Greenberg A. Diuretic complications. *Am. J. Med. Sci.* – 2000; 319 (1): 10–24.
25. Joao Matias P., Azevedo A., Laranjinha I., Navarro D., Mendes M., Ferreira C., Amaral T., Jorge C., Aires I., Gil C., Ferreira A. Lower serum magnesium is associated with cardiovascular risk factors and mortality in haemodialysis patients. *Blood Purif.* – 2014; 38 (3–4): 244–52.
26. Soliman H.M., Mercan D., Lobo S.S., Melot C., Vincent J.L. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit. Care Med.* – 2003; 31 (4): 1082–7.
27. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *Nova Science Publ.* – 2011. – 196 p.
28. Sheehan J., White A. Diuretic-associated hypomagnesaemia. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).* – 1982; 285 (6349): 1157–9.
29. Cunha A.R., Medeiros F., Umbelino B., Oigman W., Touyz R.M., Neves M.F. Altered vascular structure and wave reflection in hypertensive women with low magnesium levels. *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2013; 7 (5): 344–52.
30. Reyes A.J., Leary W.P. Diuretic therapy, magnesium deficiency and lipid metabolism. *S. Afr. Med. J.* – 1983; 64 (10): 355–6.
31. Dyckner T., Wester P.O. Effect of magnesium on blood pressure. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).* – 1983; 286 (6381): 1847–9.

32. Sotornik I., Schuck O. Effect of single dose of diuretics on renal magnesium excretion in man, with special reference to their site of action. *Physiol. Bohemoslov.* – 1976; 25 (3): 207–12.
33. Hollifield J.W. Thiazide treatment of systemic hypertension: effects on serum magnesium and ventricular ectopic activity. *Am. J. Cardiol.* – 1989; 63 (14): 22G–25G.
34. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда. *Кардиология.* – 2016; 3: 73–80. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Grishina T.R. Synergism of potassium and magnesium in maintaining myocardial function. *Kardiologiya.* – 2016; 3: 73–80 (in Russ.)]
35. Morita H., Wu J., Zipes D.P. The QT syndromes: long and short. *Lancet.* – 2008; 372 (9640): 750–63.
36. Kramer B.K., Endemann D. Cardiac risks of hypokalemia and hypomagnesemia. *Ther. Umsch.* – 2000; 57 (6): 398–9.
37. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Юдина Н.В. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология.* – 2013; 53 (10): 38–48. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Yudina N.V. Potassium-sparing properties of magnesium. *Kardiologiya.* – 2013; 53 (10): 38–48 (in Russ.)]
38. Wester P.O., Dyckner T. Problems with potassium and magnesium in diuretic-treated patients. *Acta. Pharmacol. Toxicol (Copenh).* – 1984; 54 (Suppl. 1): 59–65.
39. Dorup I., Skajaa K., Clausen T., Kjeldsen K. Reduced concentrations of potassium, magnesium, and sodium-potassium pumps in human skeletal muscle during treatment with diuretics. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).* – 1988; 296 (6620): 455–8.
40. Reyes A.J. Renal excretory profiles of loop diuretics: consequences for therapeutic application. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993; 22 (Suppl. 3): S11–S23.
41. Knauf H., Mutschler E., Velazquez H., Giebisch G. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2009; 65 (5): 465–72.
42. Cohen N., Alon I., Almozni-Sarafian D., Zaidenstein R., Weissgarten J., Gorelik O., Berman S., Modai D., Golik A. Metabolic and clinical effects of oral magnesium supplementation in furosemide-treated patients with severe congestive heart failure. *Clin. Cardiol.* – 2000; 23 (6): 433–6.
43. Odvina C.V., Mason R.P., Pak C.Y. Prevention of thiazide-induced hypokalemia without magnesium depletion by potassium-magnesium-citrate. *Am. J. Ther.* – 2006; 13 (2): 101–8.
44. Ruml L.A., Gonzalez G., Taylor R., Wuermsler L.A., Pak C.Y. Effect of varying doses of potassium-magnesium citrate on thiazide-induced hypokalemia and magnesium loss. *Am. J. Ther.* – 1999; 6 (1): 45–50.
45. Ruml L.A., Wuermsler L.A., Poindexter J., Pak C.Y. The effect of varying molar ratios of potassium-magnesium citrate on thiazide-induced hypokalemia and magnesium loss. *J. Clin. Pharmacol.* – 1998; 38 (11): 1035–41.
46. Dorup I., Skajaa K., Thybo N.K. Oral magnesium supplementation to patients receiving diuretics-normalization of magnesium, potassium and sodium, and potassium pumps in the skeletal muscles. *Ugeskr. Laeger.* – 1994; 156 (27): 4007–10, 4013.
47. Paolisso G., Di Maro G., Cozzolino D., Salvatore T., D'Amore A., Lama D., Varricchio M., D'Onofrio F. Chronic magnesium administration enhances oxidative glucose metabolism in thiazide treated hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* – 1992; 5 (10): 681–6.

*Впервые опубликовано в журнале «Терапия», №2 (12), 2017 г., стр. 122–133.*

Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-авентис Казахстан» или данного издания. Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. ТОО «Санofi-авентис Казахстан» не несет ответственность за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.

# Место оригинального моксонидина в лечении артериальной гипертензии



Н.И. Гапонова – д.м.н., профессор, В.Р. Абдрахманов – д.м.н., профессор  
Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, г. Москва

**В обзоре представлен подробный анализ антигипертензивного действия симпатолитика II поколения моксонидина (Физиотенз). Избирательно взаимодействуя с имидазолиновыми I1-рецепторами, моксонидин уменьшает симпатическую активность, вызывая снижение периферического сосудистого сопротивления, что приводит к достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления (АД). Показана эффективность и безопасность препарата как для купирования неосложненных гипертонических кризов, так и для длительного лечения артериальной гипертензии. Подтверждена целесообразность применения моксонидина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, хронической обструктивной болезнью легких. Моксонидин хорошо переносится, биодоступность при приеме внутрь достигает 90%, при этом у препарата отсутствуют гипотензивные эффекты «первой дозы» и синдром рикошета.**

Последние годы характеризуются неуклонным ростом во всем мире заболеваемости артериальной гипертензией (АГ). Такая тенденция отмечается и в постсоветском пространстве – в Российской Федерации, Республике Беларусь, Республике Казахстан и др. Распространенность АГ в Российской Федерации превысила 43% взрослого населения [1]. Согласно данным компании Мединформ, заболеваемость АГ в Республике Казахстан за период с 2000 по 2014 год в среднем увеличилась в 3 раза – с 369,8 до 1181,8 на 100 тыс. населения [2].

Артериальная гипертензия стала важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных. Особую тревогу в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф вызывают пациенты с сочетанной патологией, когда повышение артериального давления (АД) развивается на фоне сахарного диабета, ожирения, ХОБЛ, почечной не-

достаточности и др. Эти обстоятельства диктуют необходимость особых подходов к антигипертензивной терапии таких пациентов. Рациональная лечебная тактика при сочетанной патологии должна заключаться не только в снижении избыточно повышенного АД до целевого уровня, но и в благоприятном влиянии на сопутствующие заболевания.

К сожалению, ряд антигипертензивных препаратов, эффективно снижая АД, могут оказывать неблагоприятное метаболическое действие. Так, бета-адреноблокаторы, успешно устраняющие гиперактивность симпатической нервной системы, способны ухудшать углеводный обмен, провоцируя эпизоды гипергликемии, вплоть до развития гипергликемической комы у пациентов с сахарным диабетом [3]. Провоцируют бронхоспазм  $\beta$ -адреноблокаторы способны ухудшать течение бронхиальной астмы и хронических об-

структивных заболеваний легких (ХОБЛ). Ингибиторы АПФ могут спровоцировать кашель, а у пациентов с ХОБЛ усилить бронхиальную обструкцию.

Особую проблему представляют пациенты с резистентной артериальной гипертензией, когда применение пяти основных классов антигипертензивных средств, как в монотерапии, так и в комбинации, не позволяют достичь целевого уровня АД.

С учетом вышеизложенного, в настоящее время в клиническую практику успешно внедряются антигипертензивные препараты, способные наряду с эффективным снижением АД оказывать благоприятное метаболическое воздействие у пациентов с сочетанной патологией. К числу наиболее перспективных лекарственных средств для таких пациентов относятся агонисты имидазолиновых рецепторов, которые в 2001 г. включены в список препаратов для лечения АГ [4].

### Агонисты I<sub>1</sub>- имидазолиновых рецепторов

Антигипертензивное действие данного класса лекарственных препаратов заключается в избирательной стимуляции имидазолиновых рецепторов, расположенных в вентролатеральном отделе продолговатого мозга. В результате активации I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов подавляется повышенная активность симпатической нервной системы (СНС), что приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления, АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Наиболее известным лекарственным препаратом из группы агонистов I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов является моксонидин (Физиотенз). Моксонидин в качестве монотерапии сопоставим с препаратами из основных классов антигипертензивных средств. Важно подчеркнуть, что в терапевтических дозах моксонидин вызывает дозозависимое снижение уровня АД без развития синдрома отмены и серьезных побочных эффектов. Препарат снижает уровень ренина, ангиотензина II и альдостерона, что способствует эффективному выведению из организма натрия и воды, усиливая, тем самым, гипотензивное действие [5]. Указанные эффекты имеют особое значение, так как уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы предупреждает развитие и прогрессирование ремоделирования сердца и сосудов.

Прием разовых (однократных) пероральных доз сопровождался улучшением диастолической функции левого желудочка, а при длительном лечении отмечается уменьшение гипертрофии левого желудочка [6–8]. При применении моксонидина у пациентов с АГ наблюдается двойной механизм действия – препарат обеспечивает как краткосрочный – в основном за счёт воздействия на симпатические центры головного мозга, так и долгосрочный контроль уровня АД – за счёт подавления синтеза ренина и улучшения экскреторной

функции почек. Так, разовый пероральный прием 0,4 мг моксонидина сопровождался статистически значимым снижением АД у пациентов с АГ в среднем со 176/105 до 158/95 мм рт.ст. [9]. При этом антигипертензивное действие препарата сопровождалось снижением исходно повышенного общего сосудистого сопротивления, к то время как сердечный выброс достоверно не изменялся.

### Фармакокинетика моксонидина

При пероральном приеме абсорбция моксонидина из желудочно-кишечного тракта достигает 90%. Биодоступность препарата составляет 88%. Прием пищи не влияет на фармакокинетику моксонидина. Полупериод выведения моксонидина и метаболитов составляет 2,5 ч. и 5 ч. соответственно. В течение 24 ч. более 90% препарата выводится почками [10]. При приеме в терапевтических дозах моксонидин не кумулируется при длительном применении.

Антигипертензивный эффект моксонидина не зависит от пола и возраста, вместе с тем, у пациентов пожилого возраста возможны изменения фармакокинетики, обусловленные снижением метаболической активности. Однако эти различия, как правило, не являются клинически значимыми [11].

Начальная доза моксонидина при приеме внутрь составляет 0,2 мг, максимальная разовая доза – 0,4 мг, максимальная суточная доза – 0,6 мг (разделенная на 2 приема).

Суммируя антигипертензивное действие моксонидина для лечения пациентов с АГ можно отметить следующие преимущества препарата:

- действие моксонидина не зависит от приема пищи, поэтому можно принимать как натощак, так и после еды,
- пролонгированное антигипертензивное действие – эффект моксонидина продолжается практически в течение суток, что несомненно спо-

собствует повышению приверженности пациентов к терапии,

- резкое прекращение приема моксонидина не сопровождается синдромом отмены и развитием «рикошетной» гипертонии,
- не развивается привыкание, при длительном приеме не возникает эффект «ускользания»,
- на фоне приема моксонидина не отмечаются ортостатические реакции [12],
- моксонидин хорошо сочетается с другими антигипертензивными препаратами – ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина, блокаторами кальциевых каналов, диуретиками и даже, при необходимости, с бета-адреноблокаторами.

### Применение моксонидина в клинической практике

В исследовании TOPIC (Trial of Physiotens in Combination), проведенном в Великобритании в 138 клинических центрах, были включены 566 пациентов с АГ в возрасте 18–80 лет [13]. При назначении моксонидина 0,2–0,4 мг в сутки надежный контроль уровня АД при монотерапии был достигнут у 294 (52%) пациентов, у остальных – при комбинированной терапии – в сочетании с эналаприлом или амлодипином. В ходе исследования моксонидин зарекомендовал себя эффективным и хорошо переносимым как в условиях монотерапии, так и в комбинированной терапии. У пациентов отсутствовал синдром «рикошета» и при динамическом контроле уровня АД подтвержден устойчивый и длительный характер антигипертензивного действия препарата.

Сравнительные исследования применения моксонидина и ингибитора АПФ эналаприла в дозах 0,6 мг и 20 мг соответственно продемонстрировали хорошую переносимость обоих препаратов и эффективное снижение АД по дан-

ным суточного мониторирования [14].

При сравнении моксонидина с  $\beta$ -адреноблокатором атенололом выявилось практически полное отсутствие при приеме моксонидина синдрома отмены, в отличие от препарата сравнения. Моксонидин не влиял на частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое, но предотвращал избыточную тахикардию при нагрузке [15].

Важно отметить хорошую переносимость моксонидина при постепенном снижении АД у пожилых пациентов с резистентной гипертензией, при этом не отмечено существенных различий в эффективности и развитии нежелательных явлений при сравнении с более молодыми пациентами [16].

### **Метаболические эффекты моксонидина**

Важным отличием моксонидина от других антигипертензивных препаратов являются его метаболические эффекты. Стимуляция имидазолиновых рецепторов поджелудочной железы и адипоцитов приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину за счёт улучшения инсулинозависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, к снижению уровня инсулина, лептина, глюкозы в крови, к уменьшению содержания триглицеридов и свободных жирных кислот [17–18]. Выявленное положительное влияние моксонидина на углеводный и липидный обмен позволяет рекомендовать его как препарат выбора для лечения пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. В клиническом исследовании SAMUS, в котором приняли участие 4005 пациентов с метаболическим синдромом и/или избыточной массой тела, лечение моксонидином сопровождалось достоверным снижением массы тела [19]. При этом у пациентов с нормальной массой тела вес оставался стабильным, а наиболее значительная динамика наблюдалась у пациентов с 3-й степенью ожирения – их масса тела снизилась в среднем на 4 кг.

В многоцентровом исследовании ALMAZ было показано повышение моксонидином чувствительности тканей к инсулину, не уступающее по эффекту сахароснижающему препарату метформину [20]. У обследованных пациентов наряду с достоверным антигипертензивным действием моксонидин повышал индекс чувствительности тканей к инсулину в среднем на 11%.

Получены данные положительного влияния моксонидина при лечении АГ в сочетании с ХОБЛ [21]. Как правило, таким пациентам противопоказаны  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, способные провоцировать кашель и усиление бронхообструкции. При обследовании 40 пациентов с АГ на фоне ХОБЛ лечение моксонидином сопровождалось улучшением гемодинамики в большом и малом круге кровообращения. Так, снижение систолического и диастолического АД составило 15,4 и 17,4% соответственно, достигая при этом нормы. Пульс в процессе лечения оставался в пределах нормы и существенно не изменялся. Терапия моксонидином способствовала достоверному снижению исходно повышенного среднего давления в легочной артерии на 32%, что является весьма важным результатом ввиду клинических особенностей обследуемого контингента. У пациентов выявлено также улучшение диастолической функции левого желудочка при снижении индекса массы его миокарда. Таким образом, моксонидин оказывал корригирующее воздействие на процессы ремоделирования сердца у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ. Такое воздействие терапии моксонидином можно объяснить уменьшением активности симпатoadренальной системы и снижением после- и преднагрузки. У обследуемых пациентов в результате терапии моксонидином наблюдалась достоверная положительная динамика показателей функции внешнего дыхания и оксигенации крови. Парциальное

напряжение кислорода достоверно возросло на 7,5%, а парциальное напряжение углекислого газа достоверно снизилось на 7,2%. По мнению авторов, моксонидин, будучи препаратом антигипертензивного действия, не оказывает прямого влияния на функции внешнего дыхания и газообмен. Положительные эффекты препарата опосредованы его воздействием на гемодинамику, а именно, снижением легочной АГ.

Выявлено нефропротективное действие моксонидина, которое характеризуется снижением альбуминурии у пациентов с АГ и нефропатией [22]. Моксонидин может применяться даже при тяжелой почечной недостаточности, однако при этом требуется строго индивидуальный подбор дозы и регулярный контроль за клиренсом креатинина: пациентам с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин., а также пациентам, находящимся на гемодиализе, начальная разовая доза не должна превышать 0,2 мг [23]; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. моксонидин следует отменять. Обнадешивающие результаты, подтверждающие ренопротективные свойства моксонидина были получены J. Radermacher и соавт.: у пациентов, перенесших аллотрансплантацию почки, лечение моксонидином приводило к снижению недостаточности трансплантата на 70% [24].

### **Эффективность моксонидина при гипертонических кризах**

Высокая антигипертензивная эффективность моксонидина при гипертонических кризах подтверждена в ряде исследований. Согласно данным В.В. Руксина и О.В. Гришина [25], при сублингвальном назначении препарата в дозе 0,4 мг эффективное снижение уровня АД у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом (ГК) достигалось в 90% случаев. Существенное снижение систолического и диастолического АД после однократного приема наблюдалось уже

через 20 мин., достигая максимума через 1,5 ч.

Выявлена характерная особенность антигипертензивного действия моксонидина при гипертонических кризах: препарат более эффективен у пациентов с гиперсимпатикотонией, подтверждаемой тахикардией (ЧСС более 85 уд./мин.) по сравнению с пациентами с нормальной ЧСС – 91% и 57% соответственно. Следует также отметить, что снижение АД и купирование ГК при приеме оригинального препарата (Физиотенз) достигалось быстрее – через 30 мин. у 91% пациентов с симпатикотонией, в то время как после приема дженерика тензотрана через 30 мин. уровень АД снизился лишь у 64% пациентов [26].

В рандомизированном многоцентровом сравнительном исследовании эффективности моксонидина (AVES) однократный прием 0,4 мг препарата больными с неосложненным гипертоническим кризом достоверно снижал уровень АД к 30-й мин. от начала лечения.

Снижение АД происходило постепенно и степень снижения не превышала 25% от исходного уровня, что является обязательным условием безопасного лечения неосложненного гипертонического криза. Продолжительность антигипертензивного эффекта сохранялась в течение 12 часов от начала лечения, что выгодно отличает моксонидин от ингибитора АПФ каптоприла, продолжительность действия которого не превышает 6 часов [27–28].

### Заключение

Как показали исследования, агонист  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов моксонидин обладает высокой терапевтической эффективностью в лечении пациентов с АГ как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной антигипертензивной терапии. При этом добавление моксонидина к любым антигипертензивным препаратам из основных классов позволяет большему количеству пациентов достигать целевого уровня АД,

включая и пациентов с резистентной гипертонией.

Повышение чувствительности тканей к инсулину и положительное влияние на углеводный и липидный обмен позволяет рекомендовать моксонидин в качестве препарата выбора для лечения пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом и метаболическим синдромом.

Обеспечение длительного антигипертензивного действия в сочетании с положительными метаболическими эффектами позволяет также использовать моксонидин при наличии у пациентов с АГ противопоказаний для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов.

Доказана высокая эффективность моксонидина для лечения пациентов с неосложненным гипертоническим кризом, а также пациентов с нефропатией и с умеренно выраженной почечной недостаточностью. ■

### Список литературы

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. – 2014; 10: 4–12.
2. Турдалиева Б.С., Байсугурова В.Ю., Мейрманова Ж.М. и соавт. Анализ заболеваемости и смертности от основных хронических неинфекционных заболеваний населения Республики Казахстан. Вестник КазНМУ. – 2016; 4: 485–87.
3. Диагностика и лечение в кардиологии. Под ред. М.Х. Кроуфорда. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ. – 2007. – 800 с.
4. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. – 2001. – 7 (Приложение). – С. 1–16.
5. Sanjuliani A.E., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., Francischetti E.A. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin and metabolic profile in obese hypertensive patients. J. Clin Basic Cardiol. – 2004; 7: 19–25.
6. Eichstädt H., Gatz G., Schröder R. et al. Left ventricular hypertrophy regression with moxonidine therapy. J Pharmacol Ther. – 1991; 1: 12–17.
7. Hüting J., Mitrovic V., Bahavar H. Comparison of the effects of moxonidine and nifedipine on left ventricular function during monotherapy of essential hypertension. Herz-Kreislauf. – 1992; 24: 132–36.
8. Haczynski J., Spring A., Przewlocka-Kosmala M. et al. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. J Clin Basic Cardiol. – 2001; 4: 61–65.
9. Mitrovic V., Patyna W., Hüting J. et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. Cardiovasc Drugs Ther. – 1991; 5: 967–72.
10. Theodor R., Weimann H.J., Weber W. et al. Absolute bioavailability of moxonidine. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. – 1991; 16 (2): 153–59.
11. Weimann H.J., Rudolph M. Clinical pharmacokinetics of moxonidine. J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992; 20: 537–41.
12. Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Бараташвили В.Л., Терещенко С.Н. Анализ эффективности и безопасности применения моксонидина у пациентов с артериальной гипертонией и гипертоническими кризами. Кардиология. – 2011; 6: 91–96.
13. Waters J., Ashford J., Jager B.A. et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial of Physiotens in Combination) study. J Clin Basic Cardiol. – 1999; 2: 219–24.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

## Физиотенз®

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля  
медицинской  
и фармацевтической  
деятельности  
Министерства  
здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от 17 октября 2016 г.  
№N004485-86

### Торговое название

Физиотенз®

### Международное непатентованное название

Моксонидин

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 0,2 мг, 0,4 мг

### Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – моксонидин 0,2 мг или 0,4 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К25, кросповидон, магния стеарат, состав оболочки: гипромеллоза 6 mPas, этилцеллюлоза 30% водная дисперсия (в пересчете на сухое вещество), макрогол 6000, тальк, железа (III) оксид красный (E 172), титана диоксид (E 171).

### Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой «0.2» на одной стороне (для дозировки 0,2 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой бледно-красного цвета, с гравировкой «0.4» на одной стороне (дозировка 0,4 мг).

### Фармакотерапевтическая группа

Гипотензивные препараты. Адреностимуляторы центральные. Альфа 2-адреномиметики центральные, производные имидазолина. Моксонидин. Код АТХ C02AC05

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

**Абсорбция.** При приеме внутрь моксонидин быстро и почти полностью ( $T_{\text{макс}}$  около 1 часа) всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность – 88%, что указывает на отсутствие первичного печеночного метаболизма. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику моксонидина. Связь с белками плазмы крови составляет 7,2%.

**Биотрансформация.** В крови выявляется только один метаболит моксонидина – дегидромоксонидин. Его фармакологическая активность в 10 раз меньше, чем моксонидина.

**Выведение.** В течение 24 часов более 78% моксонидина выводится почками, и 13% в виде дегидромоксонидина. Другие, менее значимые метаболиты, обнаруживаются в моче в количестве около 8% от введенной дозы. Менее 1% дозы выводится с калом в виде метаболитов: 4,5 дегидромоксонидина и производных гуанидина. Период полувыведения моксонидина и его основного метаболита составляет 2,5 и 5 часов, соответственно.

**Фармакокинетика у пациентов с артериальной гипертензией**  
У пациентов с артериальной гипертензией не выявлено изменений фармакокинетики.

**Фармакокинетика у пожилых**  
У пожилых пациентов наблюдаются отличия в фармакокинетике моксонидина по сравнению с лицами более молодого возраста, в основном, обусловленные пониженной метаболической активностью и/или повышением биодоступности у пожилых. Однако эти различия фармакокинетики не имеют клинической значимости.

**Фармакокинетика у детей и подростков до 18 лет**  
Исследования фармакокинетики у детей и подростков не проводились.

**Фармакокинетика при почечной недостаточности**

Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–60 мл/мин.) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения, соответственно, в 2 и 1,5 раза выше, чем у больных гипертензией с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин.). Более того, максимальные концентрации моксонидина в плазме крови в 1,5–2 раза выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин.) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения приблизительно в 3 раза выше, чем у больных артериальной гипертензией с нормальной функцией почек. Прием многократных доз не приводит к кумуляции моксонидина в организме больных данной группы. У больных в терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ <10 мл/мин.) на диализе, площадь под кривой (AUC) и терминальный период полувыведения в 6 и 4 раза, соответственно, выше, чем у больных с нормальной функцией почек.

Следовательно, дозу моксонидина у больных с почечной недостаточностью необходимо титровать в соответствии с индивидуальными потребностями. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

### Фармакодинамика

Физиотенз® является антигипертензивным препаратом. Доступные экспериментальные данные показывают, что локализацией действия моксонидина является центральная нервная система (ЦНС). Было показано, что моксонидин селективно стимулирует имидазолиновые рецепторы в стволе головного мозга. Имидазолин – чувствительные рецепторы сконцентрированы в ростральном отделе вентролатеральной части продолговатого мозга – участке, который считается центром регуляции периферической симпатической нервной системы. При стимуляции имидазолиновых рецепторов снижается активность симпатической нервной системы и понижается кровяное давление.

Моксонидин отличается от других симпатолитических антигипертензивных средств низким сродством к  $\alpha_2$ -адренорецепторам в сравнении с имидазолиновыми рецепторами. Этим может объясняться низкая вероятность седативного эффекта и сухости во рту при приеме моксонидина.

Моксонидин снижает артериальное давление в результате уменьшения системного сосудистого сопротивления, что доказано клиническими исследованиями. Антигипертензивный эффект моксонидина был продемонстрирован в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях. Опубликованные данные показывают, что у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) для подобного снижения артериального давления применение антагониста ангиотензина II вместе с моксонидином позволило достичь улучшения регресса ГЛЖ по сравнению с применением комбинации тиазидного диуретика и блокатора кальциевых каналов.

Моксонидин улучшает чувствительность тканей к инсулину на 21% по сравнению с плацебо у больных с ожирением и резистентностью к инсулину с умеренной артериальной гипертензией.

### Показания к применению

- артериальная гипертензия

### Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи.

В большинстве случаев начальная доза Физиотенза® составляет 0,2 мг в сутки; максимальная суточная доза, которую

следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Максимальная однократная доза составляет 0,4 мг. Дозу и курс лечения подбирают индивидуально, в зависимости от клинического ответа.

У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза моксонидина может быть увеличена до 0,4 мг в сутки, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – до 0,3 мг в сутки. У пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки.

Применение моксонидина у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

### Побочные действия

*Очень часто*

- сухость во рту

*Часто*

- головокружение, головная боль, сонливость, бессонница, астения
- диарея, тошнота/рвота, диспепсия
- сыпь, зуд
- боль в спине

*Нечасто*

- брадикардия, гипотензия, включая ортостатическую гипотензию
- ангионевротический отек, периферические отеки
- боль в области шеи
- тиннит
- нервозность, обморок

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- синдром слабости синусового узла
- брадикардия (частота сердечных сокращений в покое менее 50 в минуту)
- атриовентрикулярная блокада II или III степени
- сердечная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

### Лекарственные взаимодействия

При совместном применении Физиотенза® с другими гипотензивными средствами происходит взаимное усиление действия.

Так как трициклические антидепрессанты могут снизить эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием Физиотенза® с препаратами данной группы.

Физиотенз® может усиливать седативное действие трициклических антидепрессантов (следует избегать их совместного назначения), транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных средств.

Физиотенз® умеренно улучшает сниженную когнитивную способность у пациентов, принимающих лоразепам.

Физиотенз® усиливает седативный эффект бензодиазепинов при совместном приеме.

Так как Физиотенз® выводится посредством тубулярной экскреции, не исключается взаимодействие с препаратами, имеющими такой же путь выведения.

### Особые указания

С осторожностью назначают Физиотенз® у пациентов с возможной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады и больным с атриовентрикулярной блокадой 1-й степени во избежание брадикардии.

Больные с тяжелой ишемической болезнью или нестабильной стенокардией нуждаются в тщательном наблюдении, так как опыт применения Физиотенза® у данной группы пациентов ограничен. Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, так как опыт применения препарата у данной категории пациентов ограничен.

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении Физиотенза® больным с почечной недостаточностью, так как моксонидин выводится почками. Эти пациенты нуждаются в тщательном подборе дозы, особенно в начале терапии. Начальная доза моксонидина должна составлять 0,2 мг в сутки и, при условии клинических показаний и хорошей переносимости, может быть увеличена максимум до 0,4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ >30 мл/мин., но <60 мл/мин.) и максимум до 0,3 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин.). Если Физиотенз® принимают в комбинации с препаратом из группы бета-адреноблокаторов, то при необходимости отмены обоих препаратов сначала отменяют бета-адреноблокатор и лишь через несколько дней – Физиотенз®. Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема Физиотенза. Однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать Физиотенз®. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции психомоторных реакций.

### Передозировка

*Симптомы:* головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота, усталость и боль в желудке. В случаях серьезной передозировки возможны расстройства

сознания и угнетение дыхания. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

*Лечение:* специфических антидотов не существует. При гипотензии может потребоваться введение допамина и меры по поддержанию циркуляции, включая инфузию растворов. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальную артериальную гипертензию.

### Форма выпуска и упаковка

По 14 или 28 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C (для 0,2 мг).

Хранить при температуре не выше 30°C (для 0,4 мг).

Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

2 года (для дозировки 0,2 мг)

3 года (для дозировки 0,4 мг)

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

### Наименование и страна организации-производителя

Майлан Лабораториз САС, Франция  
Рут де Бельвилль, Майар 01400, Шатийон-сюр-Шаларон

### Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмБХ, Ганновер, Германия

### Наименование и страна организации-упаковщика

Майлан Лабораториз САС, Франция  
Рут де Бельвилль, Майар 01400, Шатийон-сюр-Шаларон

### Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Абботт Казахстан»  
050059, г. Алматы, пр. Достык 117/6,  
Бизнес-центр «Хан Тенгри-2».  
Тел.: +7 (727) 244-75-44  
Факс: +7 (727) 244-76-44  
E-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

14. Prichard B.N., Jager B.A., Kaster L.J., et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Blood Press.* – 2002; 3: 166–72.
15. Prichard B.N., Simmons R., Rooks M.J., et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild – to moderate hypertension. *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 1992; 20: 45–49.
16. Ann N.Y. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension. *Clin Pharm Ther.* – 2005; 5: 433–37.
17. Julius S., Valentini M. Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertension, heart failure and diabetes. *Blood Press.* – 1998; 7 (3): 5–13.
18. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G. et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation.* – 2003; 108: 3097–01.
19. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens.* – 2004; 9: 93–98.
20. Chazova I.E., Almazov V.A., Shlyakto E.V. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2006; 8: 456–65.
21. Адашева Т.В., Задюченко В.С., Мациевич М.В. и др. Артериальная гипертония и ХОБЛ – рациональный выбор терапии. *PMЖ.* – 2006; 10: 795–800.
22. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1998; 5: 463–67.
23. Vonend O., Marsalex P., Russ H. et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens.* – 2003; 21: 1709–07.
24. Radermacher J., Mengel M., Ellis S. et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *New Engl J Med.* – 2003; 349: 115–24.
25. Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология.* – 2011; 2: 45–51.
26. Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии.* – 2015; 2: 8–12.
27. Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES). *Артериальная гипертония.* – 2011; 4: 316–24.
28. Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Бараташвили В.Л., Терещенко С.Н. Анализ эффективности и безопасности применения моксонидина у пациентов с артериальной гипертонией и гипертоническими кризами. *Кардиология.* – 2011; 6: 91–96.

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



О.О. Грищенко<sup>1</sup>, Т.О. Бродовская<sup>2</sup> – к.м.н.,

И.Ф. Гришина<sup>2</sup> – профессор, Т.Ф. Перетолчина<sup>2</sup> – профессор

<sup>1</sup> ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, г. Екатеринбург

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 предрасполагать 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.

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 сердечная 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 из-

менения 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 обсервационного 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 не-

достаточность [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 корригированного 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 корригированного интервала QT во время гипоксии и отметили нормализацию показателей реполяризации после прекраще-

ния 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 T на фоне СОАС [19]. Тенденцию к повышению альтернации зубца T при повышении частоты сердечных сокращений (ЧСС) установил мета-анализ 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 сигнал-усредненной ЭКГ у пациентов с СОАС установлено не было. В. 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 гипознергетическим состоянием, т.е. сопровождается сокращением синтеза АТФ, а, следовательно, оказывает отрицательный инотропный, батмотропный, дромотропный, 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. Результативным эффектом являются повреждение ультраструктуры кардиомиоцита, воспаление, некробиоз и дегенерация миокарда [20], которые, в совокупности с электролитными сдвигами, напряжением трансмем-

бранного 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. Guilleminault 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 Shiomu 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 тонууса 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, атриоventрикулярная 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%; атриоventрикулярная 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 тонуса симпатической нервной системы. На фоне снижения резерва реполяризации и электрического ремоделирования миокарда преждевременная импульсация может привести к развитию жизнеугрожающих тахикардий. Брадиаритмия, напротив, связана с повышением тонуса блуждающего нерва в резуль-

тате эпизодов апноэ. Парасимпатикотония может приводить к атрио-вентрикулярной 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. ■

### Список литературы

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.
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 jelektrofiziologicheskikh issledovanij, kateternoj abljacii i primeneniju implantiruemyh antiaritmicheskikh ustrojstv. VNOA. Novaja redakcija. – М., 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.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj>.  
Первые опубликовано в «РМЖ», №14, 2017 г., стр. 1052–1056.

# Результаты исследования «ПРЕМЬЕР» в Республике Казахстан Оценка антиангинальной эффективности Предуктала®MR в лечении пациентов со стабильной стенокардией в клинической практике Казахстана

Научный координатор проекта – д.м.н., ассоциированный профессор, научный сотрудник АО ННМЦ  
Абсеитова Сауле Раимбековна

Участники проекта «Премьер»: Пахоменко Е.Н., Лепесова Д.Х., Умиртаева Ж.Т., Ахметова З.Б., Жумашева З.А., Досбаева Д.Ж., Белоносова И.Н., Тохтасунова М.Ж., Бектемирова А.С., Астанова Т.М., Сон О.В., Редутко Т.В., Сергазиева Г.А., Барменбаева М.О., Садыкова Г.М., Ерикеева М.С., Мусаева З.Г., Тезекбаева Ж.Ж., Буданов Р.М., Бисенова Г.С., Ешниязов Н.Б., Феоктистова С.И., Ашимова А.О., Джайшев Б.К., Тусина М.Т., Рак Л.Н., Логвиненко У.Г., Ицкович В.Б., Кабылбекова Б.О., Кинжекеева А.А., Омарова К.Т., Темиргалина А.М., Мигуля В.М., Жубаназарова А.С., Охапова Н.М., Панкина И.Ю., Емченко И.А., Емекеева З.С., Рсалы Ж.М., Жарылкасынова Д.К., Дубербаева Г.Т., Галкина Т.Ш., Баюзакова Г.Ж., Сарбалинова Г.К., Смандиярова А.Е., Абенова Н.К., Токпанова А.К., Керимкулова Г.М., Сексенбаева Г.Т., Федорова Ю.С., Дмитрук Л.С., Ким И.В., Окунь Г.И., Акижанова Д.Ж., Бадина Л.К., Шевцова М.А., Лукина Л.Г., Догадкина Г.В., Пиржанова Г.Е., Серикова Б.С., Токсанбаева Г.А., Турсунова Д.И., Турымбекова Р.Е., Ажбенова Г.А., Амирбекова А.У., Гаврикова Е.В., Нысанбаева Н.К., Рахметова Н.М., Турежанова Г.А., Наримбаева Д.Б., Шагырбаева А.Н.

Представлены результаты республиканского проекта «Премьер». Исследование проводилось с участием 71 врача терапевта и кардиолога поликлинического звена при поддержке компании «ТОО Сервье Казахстан» с апреля 2016 по май 2016 года. В исследование включено 667 пациентов, находящихся на амбулаторном наблюдении и проживающих в различных регионах Казахстана: в городах Алматы, Астана, Караганда, Актобе, Шымкент, Павлодар. Триметазидин (Предуктал®MR) в дозе 35 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антиангинальными препаратами, преимущественно с бета-блокаторами, хорошо переносится больными и позволяет достигнуть основных индикаторов качества лечения стабильной стенокардии – снижение ФК стенокардии, стойкого контроля ишемии и увеличения переносимости физических нагрузок.

**Цель исследования** – оценка антиангинальной эффективности и переносимости Триметазидина пролонгированного действия (Предуктал®MR), применяемого в обычных дозах (по 1 таб. 35 мг 2 раза в сутки) для лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения в клинической практике в регионах Казахстана.

## Материал и методы

**Критерии включения в исследование.** В исследование могли быть включены пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в нем и соответствующие критериям включения:

- амбулаторные пациенты, мужчины и женщины;
- возраст старше 18 лет;

- стабильная стенокардия напряжения с установленным диагнозом не менее чем за 3 месяца до включения в исследование;
- стабильная стенокардия напряжения II или III ФК;
- предшествующая сердечно-сосудистая терапия не менялась в течение месяца до включения в исследование.

**Критерии исключения из исследования.** В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев исключения:

- стенокардия I и IV ФК в соответствии с классификацией стабильной стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS);

- инфаркт миокарда (менее чем за 3 месяца до включения);
- острое или декомпенсированное сопутствующее заболевание;
- запланированное оперативное лечение ишемической болезни сердца (например, ангиопластика коронарных артерий) в течение следующих 2 месяцев;
- женщины в период беременности и лактации.

**Преждевременное прекращение исследования.** Пациент мог быть исключен из исследования: из-за неявки на очередной визит, из-за отказа в продолжении участия в исследовании.

**Схема исследования.** Для каждого пациента исследование про-

должалось 2 месяца. За этот период пациенты совершили три визита к врачу: визит включения (визит 1), контрольный визит примерно через 1 мес. от начала терапии и заключительный визит через 2 месяца (визит 3).

**Оценка эффективности терапии.** Эффективность терапии определялась на основе анализа оценок эффективности лечения врачами и самими пациентами (в индивидуальных дневниках), анализа влияния терапии на ФК стабильной стенокардии (ССС), среднее число приступов стенокардии в неделю и среднее потребление короткодействующих нитратов в неделю.

**Оценка переносимости терапии.** Переносимость терапии определялась на основе анализа оценок переносимости лечения врачами и самими пациентами, а также с помощью анализа всех нежелательных явлений, отмеченных врачами и больными в ходе лечения.

**Статистическая обработка результатов.** Использовались методы описательной статистики. Данные в статье представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение.

**Общая характеристика больных.** В исследовании приняли участие 80 врачей и 800 больных. Каждый врач включил до 10 пациентов. Исключены из исследования 133 пациента из-за несоблюдения требований протокола и некорректного заполнения врачами карт индивидуального наблюдения.

Таким образом, **общую группу закончивших исследование составили 667 пациентов**, мужчин 326 (48,88%), женщин 341 (51,12%), основная возрастная группа среди исследуемых была старше 60 лет (мужчины 58,6%, женщины 70,4%) (табл. 1, 2). В анамнезе курили 124 (19,02%), со средней длительностью курения 25,92 $\pm$ 2,46 лет. Средний уровень общего холестерина составил 5,68 $\pm$ 0,19 ммоль/л.

Из 10 пациентов 9 имели артериальную гипертензию (88,15%), каждый 4 пациент был с сахарным диабетом (24,36%). В анамнезе инфаркт миокарда перенесли 282 (43,32%) пациента, из них реваскуляризация

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	абс.	%
Мужчины	326	48,88
Женщины	341	51,12
Курящие	124	19,02
Средняя длительность курения (лет)	25,92 $\pm$ 2,46	
Артериальная гипертензия	580	88,15
Сахарный диабет	152	24,36
Сердечная недостаточность	395	63,50
Предшествующий инфаркт	282	43,32
Перенесшие ЧКВ	229	37,18
Перенесшие АКШ	88	17,15
Средняя ФВ ЛЖ (%)	52,99 $\pm$ 0,88	
ОХС	5,68 $\pm$ 0,19	
Стабильная стенокардия		
I ФК	33	5,04
II ФК	323	49,31
III ФК	295	45,04
IV ФК	4	0,61
Число приступов стенокардии в неделю	4,60 $\pm$ 0,31	–
Число потребляемых таблеток НГ	4,09 $\pm$ 0,29	–

Таблица 2. Половозрастная характеристика пациентов

Возраст	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
До 40	8	2,4	3	0,8
40–60 лет	127	38,9	98	28,7
После 60	191	58,6	240	70,4
Всего	326	48,88	341	51,12

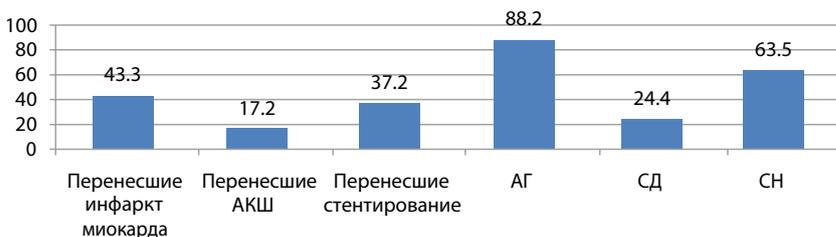


Рисунок 1. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания

миокарда проведена 317 (54,3%), стентирование коронарных артерий – 229 (37,18%), аортокоронарное шунтирование – 88 (17,15%) (рис. 1). Клинические признаки сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) выявлены у 395 (63,5%) больных, средняя величина фракции выброса левого желудочка составила 52,99 $\pm$ 0,88%.

### Результаты и обсуждения

Со стабильной стенокардией I ФК было 33 (5,04%), II ФК 323 (49,31%), III ФК 295 (45,4%), IV ФК 4 (0,61%). Среднее число приступов стенокардии в неделю составило 4,60 $\pm$ 0,31, количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю 4,09 $\pm$ 0,29.

В таблице 3 и рис. 2 указана медикаментозная терапия, проводи-

Таблица 3. Медикаментозная терапия исследованных пациентов

Наименование	На момент осмотра		Визит 1		Визит 2		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нитраты	325	48,7	323	48,4	223	33,4	146	21,9
β-блокаторы	464	69,6	530	79,5	524	78,6	523	78,4
Антагонисты Са	174	26,1	195	29,2	190	28,5	188	28,2
Предуктал®MR	12	1,8	638	95,7	656	98,4	656	98,4
Др. триметазидины	28	4,2	5	0,7	4	0,6	4	0,6
Ивабрадин	30	4,5	63	9,4	64	9,6	63	9,4
Антиагреганты	577	86,5	608	91,2	609	91,3	612	91,8
Статины	439	65,8	537	80,5	534	80,1	525	78,7
АПФ/сартан	492	73,8	535	80,2	529	79,3	527	79,0
Др. препараты	88	13,2	85	12,7	76	11,4	74	11,1
Итого	667	100,0	667	100,0	667	100,0	667	100,0

мая исследованным пациентам на момент рекрутирования и последующих визитах. Гемодинамическая терапия проводилась нитратами (48,7%), β-блокаторами (69,6%), антагонистами ионов кальция (26%). Для профилактики сердечно-сосудистых событий назначались антиагреганты (86,5%), статины (65,8%). Ингибиторы АПФ/сартаны получали 73,8% больных с признаками сердечной недостаточности (СН), сопутствующими сахарным диабетом (СД) и артериальной гипертензией (АГ). Другие не сердечно-сосудистые препараты получали 13,2% пациентов (табл. 3).

### Продолжительность терапии Предуктал®MR

Согласно протоколу исследования, всем исследуемым пациентам был назначен Предуктал®MR 35 мг по 1 таблетке 2 раза в день, в течении 8 недель, с последующим анализом общего состояния. Число пациентов, которые получали Предуктал®MR составило 98,4%. Оценка эффективности и переносимости терапии проводилась как врачами, так и самими пациентами, согласно картам наблюдения и индивидуальным дневникам пациентов.

### Влияние терапии на число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина

Число приступов стенокардии и потребление нитратов оценивали

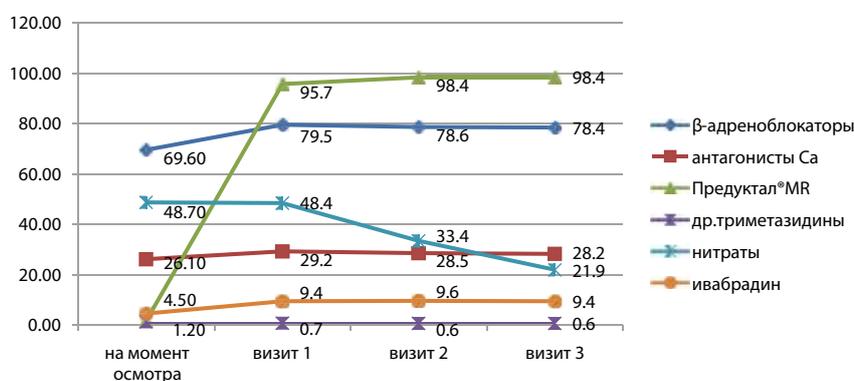


Рисунок 2. Медикаментозная терапия, проводимая основными группами препаратов в ходе исследования

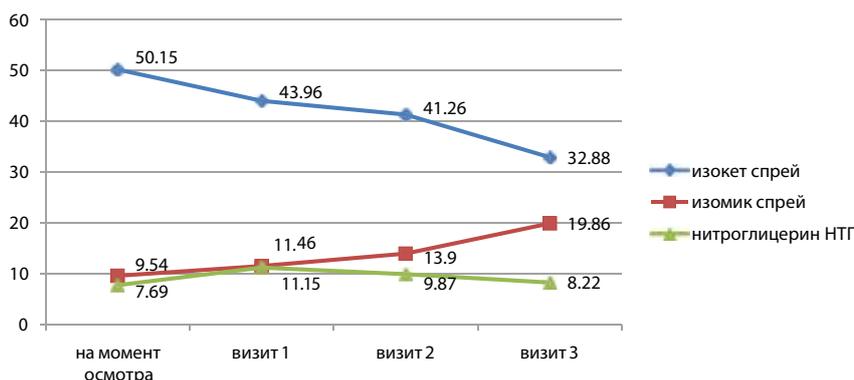


Рисунок 3. Динамика потребления короткодействующих нитратов

по дневникам пациентов. Количество приступов стенокардии уменьшилось с  $4,60 \pm 0,31$  до  $2,88 \pm 0,22$  при визите 2 и до  $2,09 \pm 0,26$  в конце исследования (табл. 4). Количество применяемых таблеток нитроглицерина в неделю также уменьшилось с  $4,09 \pm 0,29$  в начале исследования до  $2,63 \pm 0,24$  при визите 2 и до  $1,92 \pm 0,37$  в конце исследования (табл. 5). Ана-

лиз полученных данных показал снижение потребления короткодействующих нитратов (рис. 3).

Также улучшились показатели среднего АД и ЧСС, составив ср. САД при обращении  $142,60 \pm 3,57$  мм рт. ст. и  $130,25 \pm 4,48$  мм рт.ст. через 2 мес., ср. ДАД при обращении  $87,09 \pm 2,19$  мм рт.ст. и  $79,88 \pm 0,61$  мм рт.ст. через 2 мес.

Таблица 4. Среднее количество приступов стенокардии

	Количество приступов стенокардии	95% доверительный интервал для среднего	
		нижняя граница	верхняя граница
Визит 1	4,60	4,29	4,90
Визит 2	2,88	2,65	3,10
Визит 3	2,09	1,83	2,35

Таблица 5. Среднее количество потребляемых короткодействующих нитратов

	Количество потребляемых нитратов	95% доверительный интервал для среднего	
		нижняя граница	верхняя граница
Визит 1	4,09	3,80	4,38
Визит 2	2,63	2,39	2,87
Визит 3	1,92	1,64	2,21

Показатели ср. ЧСС также улучшились с  $75,11 \pm 0,77$  уд./мин. до  $68,91 \pm 1,21$  уд./мин. (рис. 4, 5).

**Влияние терапии на ФК стабильной стенокардии**

Функциональный класс стабильной стенокардии оценивался врачами до начала терапии и после ее окончания (рис. 3). Данные о функциональном классе стабильной стенокардии до начала терапии и после ее окончания были внесены в карты наблюдения всех исследуемых.

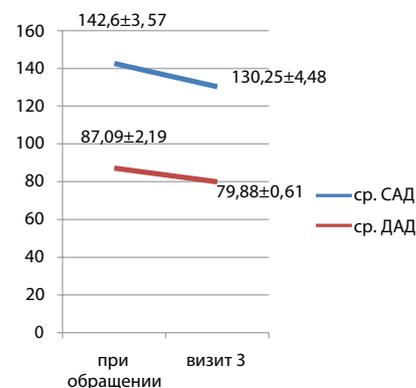


Рисунок 4, 5. Динамика ср. АД и ср. ЧСС на фоне терапии

Таблица 6. Функциональные классы стенокардии напряжения (ССС) и сердечной недостаточности (НУНА) при визите 1

	ФК			
	ИБС		ХСН	
	абс.	%	абс.	%
I	33	5,04	205	39,65
II	323	49,31	253	48,94
III	295	45,04	59	11,41
IV	4	0,61		
Итого	655	100,00	517	100,00

Таблица 7. Функциональные классы стенокардии напряжения (ССС) и сердечной недостаточности (НУНА) при визите 3

	ФК			
	ИБС		ХСН	
	абс.	%	абс.	%
I	202	32,42	310	67,54
II	332	53,29	131	28,54
III	89	14,29	18	3,92
IV				
Итого	623	100,00	459	100,00

Результаты исследования показали увеличение количества пациентов с I ФК (CCS) с 5,04% до 32,42% и значимое уменьшение пациентов III ФК с 45,04% до 14,29%. Количество пациентов II ФК возросло с 49,31% до 53,29%. У 61,5% пациентов течение заболевания стало более благоприятным (табл. 6, 7).

Положительное влияние триметазида (Предуктал®MR) у пациентов подтверждается увеличением количества пациентов с I ФК сердечной недостаточности по классификации NYHA с 205 до 310, уменьшением количества пациентов с II ФК с 253 до 131, уменьшением количества пациентов с III ФК с 59 до 18 (табл. 6, 7) (рис. 6).

Полученные данные подтверждают повышение толерантности к физической нагрузке. Так, в начале исследования 591 (88,61%) пациент указывал на наличие ограничений физической активности, а к концу исследования на ограничение физической активности указали 148 (22,19%) пациентов (табл. 8, рис. 7).

### Заключение

Известно, что триметазидин (Предуктал®MR) оказывает антиангинальное и противоишемическое действие как при монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами. Результаты исследования продемонстрировали снижение частоты приступов стенокардии, уменьшение потребности в приеме короткодействующих нитратов и повышение толерантности к физической нагрузке.

В результате 2-месячной терапии Предукталом®MR у больных со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой терапией гемодинамическими препаратами более чем в 2 раза уменьшилось количество приступов стенокардии, у 61,5% больных произошло изменение функционального класса стенокардии.

Добавление Предуктала®MR к проводимой терапии не привело к изменению дозировки β-адреноблокаторов и антагонистов ионов кальция, частота применения нитратов снизилась в 2 раза. Не наблюдалось побочных эффектов и непереносимости Предуктала®MR у исследуемых пациентов. ■

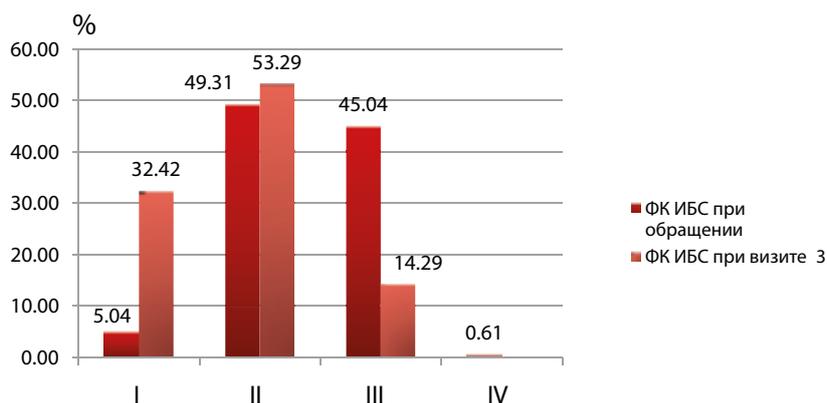


Рисунок 6. Динамика ФК при обращении и в исходе лечения

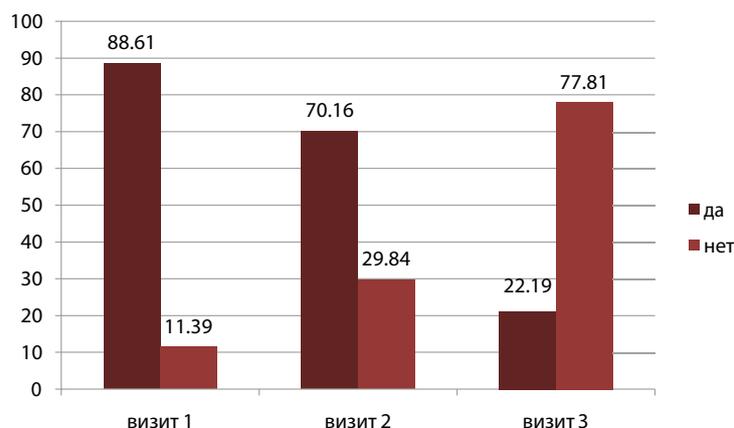


Рисунок 7. Динамика ограничения физической активности

Таблица 8. Динамика ограничения физической активности

	Ограничение		Нет	
	абс.	%	абс.	%
Визит 1	591	88,61	76	11,39
Визит 2	468	70,16	199	29,84
Визит 3	148	22,19	519	77,81

### Список литературы

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. Антиишемическая эффективность триметазида у больных со стабильной стенокардией // Кардиология. – 2000. – №6. – С. 40–42.
2. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазида при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ) // Кардиология. – 2003. – №6. – Том №43. – С. 18–22.
3. Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Триметазидин в лечении хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2016. – №1. – Том №56. – С. 79–85.
4. Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach, et al. ESC 2013 Guidelines on the management of stable coronary artery disease / The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // www.escardio.org
5. Клинический протокол диагностики и лечения ИБС. Стабильная стенокардия напряжения Протокол №18 от 30 ноября 2015 года. Экспертный совет РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан // www.rcrz.kz

# К вопросу доклинической диагностики офтальмологических проявлений при ревматоидном артрите



Е.Ю. Пономарёва<sup>1</sup> – аспирант, Л.Ф. Руднева<sup>1</sup> – д.м.н., профессор,  
Н.А. Коновалова<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, М.Н. Пономарева<sup>1</sup> – д.м.н., профессор,  
И.М. Патрикеева<sup>2</sup> – заведующая, С.В. Сахарова<sup>3</sup> – к.м.н., ассистент,  
О.А. Андриевских<sup>1</sup> – врач-интерн

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

<sup>2</sup> ГБУЗ ТО ОКБ №1, г. Тюмень

<sup>3</sup> ГБУЗ ТО ОКБ №2, г. Тюмень

**Позднее выявление глазной патологии при ревматических заболеваниях приводит к неблагоприятному исходу – ухудшению или потери зрения и снижению качества жизни больных. На примере углубленного офтальмологического обследования пациентки Д., 51 год, с диагнозом ревматоидный артрит показано, что ранние проявления поражения органа зрения при ревматоидном артрите можно выявить только с помощью углубленных методов офтальмологического исследования (оптическая когерентная томография сетчатки, аутофлуоресценция сетчатки, ультразвуковое исследование глазного яблока). Вышеперечисленные методы исследования рекомендуется проводить одновременно с установлением диагноза иммуновоспалительного ревматического заболевания.**

**Ключевые слова:** ревматические заболевания, офтальмологические проявления, углубленные методы исследования.

E.Yu. Ponomareva, L.F. Rudneva, N.A. Konovalova, M.N. Ponomareva, I.M. Patrikeev, S.V. Sakharova, O.A. Andrievskaya

## To the question of preclinical diagnosis ophthalmic manifestations in rheumatoid arthritis

Late detection of ocular pathology in rheumatic diseases leads to an unfavorable outcome – the deterioration or loss of view and reduction in the quality of life of patients. For example, a thorough ophthalmologic examination of the patient D., 51 years old, diagnosed with rheumatoid arthritis shown that early manifestations of lesions of the eye in rheumatoid arthritis can be detected only by using advanced techniques of ophthalmic research (optical coherent tomography of the retina, autofluorescence of the retina, ultrasound of the eyeball). The above research methods are recommended in conjunction with a diagnosis of inflammatory rheumatic diseases.

**Keywords:** rheumatic disease; ocular manifestations; in-depth research methods.

Распространенность ревматических заболеваний (РЗ), установленная по данным эпидемиологического исследования, превышает в 2,5–5 раз официальные статистические показатели Минздравсоцразвития РФ, регистрируемые на основании обращаемости в ЛПУ, что требует оптимизации оказания медицинской помощи этой категории больных [4–7]. Иммуновоспалительный процесс при РЗ приводит к развитию эндотелиоза, одновременно с этим в процесс может вовлекаться орган зрения (со снижением или потерей зрения) [1, 3]. Патология глаз при РЗ диагностируется с частотой от 3% до 30%, в процесс могут вовлекаться все структуры глаза [1, 8]. Наиболее часто офтальмологическим осложнениям при РЗ подвержены

женщины в возрасте от 20 до 40 лет [5–7]. При системных васкулитах пик заболевания наблюдается в среднем возрасте [9]. Офтальмологические проявления при ревматоидном артрите (РА) возникают у каждого четвертого пациента и могут быть первыми признаками заболевания в 25–30% случаев [10]. К этим воспалительным офтальмологическим состояниям относятся: синдром сухого глаза (ССГ), склерит, эписклерит, периферический язвенный кератит, периферическое изъязвления роговицы; увеит, ретиноваскулит. ССГ является наиболее распространенным глазным проявлением РА (15–25%) [3–4, 10]. Позднее выявление глазной патологии при РЗ приводит к неблагоприятному исходу – ухудшению или потере зрения и снижению

качества жизни больных [1, 3–4]. Все вышеперечисленное требует дополнительных углубленных методов визуализации для определения тактики локальной терапии и обеспечение лучшего исхода заболевания. Безусловно, диагностика ревматических болезней в дебюте является очень трудной задачей [2]. Их симптомы часто неспецифичны, и могут наблюдаться при чрезвычайно широком круге как ревматических, так и неревматических заболеваний. Поэтому врачам необходимы специальные знания и навыки для правильной интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных [2].

### Цель исследования

Выявить ранние офтальмологические проявления при РА с по-

мощью углубленного офтальмологического исследования (рефрактометрии, кератометрии, оптической когерентной томографии (ОКТ), ультразвукового исследования (УЗИ) глазного яблока).

#### Материал и методы

Углубленное офтальмологическое обследование проведено пациентке Д., 51 год, с диагнозом: ревматоидный артрит, серопозитивный вариант, развернутая стадия, рентген-стадия 2, активность средняя (DAS 28-5,0), ФК 2, анемия средней степени тяжести сложного генеза, проходившей курс базисной терапии в ревматологическом отделении ГБУЗ ТО «ОКБ №1» в сентябре 2016 г. Длительность болезни 3 года, у больной суставная форма заболевания, сопутствующие заболевания и осложнения отсутствуют, получает базисную терапию: метотрексат (10 мг/нед.), сульфасалазин (2 г/сут.), преднизолон (10–5 мг/сут.). В течение 6 лет отмечает снижение зрения вдаль, к офтальмологу не обращалась. Для выявления ранних поражений глаза при РА проведено стандартное и углубленное офтальмологическое исследование. Стандартное офтальмологическое исследование включало: визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза и стекловидного тела, а также офтальмоскопию глазного дна. Визометрия – определение остроты зрения без коррекции и максимально скорректированной остроты зрения проводилось по стандартной методике. Тонометрия – измерение внутриглазного давления осуществлялось с помощью бесконтактного автоматического пневмотонометра фирмы Reichert (США). Периметрия – изучение периферических границ поля зрения, выявление центральных и парацентральных

скопом проводилось на периметре ПНР-2-01 (Россия). Биомикроскопия переднего отрезка глаза и стекловидного тела проводилась за щелевой лампой «SL-140» фирмы «Carl Zeiss Meditec AG» (Германия). Офтальмоскопия глазного дна выполнялась за щелевой лампой в условиях миопии с помощью бесконтактной линзы Ocular MaxField 78D. Углубленные специальные методы исследования включали: рефрактометрию, кератометрию, ОКТ, УЗИ глазного яблока. Рефрактометрию и кератометрию выполняли на автоматизированном автокераторефрактометре фирмы «HUMPHREY» (Япония). УЗИ глазного яблока – измерение глубины передней камеры глаза, толщины хрусталика и длины передне-задней оси глаза, состояние стекловидного тела осуществлялось на ультразвуковом аппарате Ocuscan RxP фирмы Alcon (США). Оптическая когерентная томография на приборе RTVue-2000 OCT (Optovue, Inc., Fremont, CA) в области макулы (протокол GCC), аутофлюоресценция сосудов сетчатки.

#### Результаты и обсуждение

При стандартном офтальмологическом исследовании установлено снижение остроты зрения (острота зрения OD 0,2 с коррекцией -1,0 = 1,0; OS 0,3 с коррекцией -0,75Д = 1,0), повышение ВГД – 25/26 мм рт. ст., поле зрения в норме. При биомикроскопии переднего отрезка глаза и стекловидного тела выявлены изменения (более выраженные на OD): двустороннее уменьшение перфузии краевой петливой сети; поверхностное помутнение роговицы в области эпителия, без заинтересованности нижележащих слоев роговицы, в проекции глазной щели у внутреннего и наружного края,

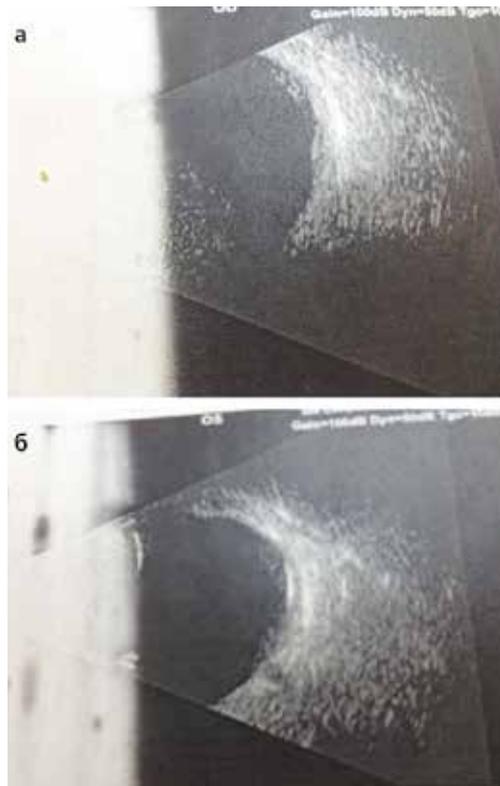


Рисунок 1. Ультрасонограммы глазного яблока – а) OD; б) OS пациентки Д., 51 год

нитчатая деструкция стекловидного тела. При офтальмоскопии глазного дна – расширение физиологической экскавации до 0,4. С помощью специальных методов исследования выявлены более выраженные изменения органа зрения. При рефрактометрии: OD cyl -0,75 axis 87, OS sph -0,25 cyl -0,75 axis 62; кератометрии: радиус кривизны роговицы OD/OS в мм – 7,47/7,51; в диоптриях – 45,25/45,0, роговичный астигматизм на обоих глазах в 0,25. По данным УЗИ глазного яблока: пристеночные фиброзные изменения стекловидного тела обоих глаз, справа дополнительно ретролентально (рис. 1).

При визуализации сетчатки в макулярной области (протокол GCC) грубых морфометрических изменений не выявлено, отмечено: а) сглаженность рельефа макулы; б) клинически незначимый макулярный отек на обоих глазах (рис. 2).

При аутофлюоресценции OD визуализировались участки гиперфлюоресценции, более выраженные в параоптической зоне – подтверждающие явление эндотелиоза сосудов сетчатки (рис. 3); OS выявлено резкое обеднение сосудистого рисунка макулярной и парамаккулярной области – ишемический «клинически незначимый» отек макулярной области (рис. 3).

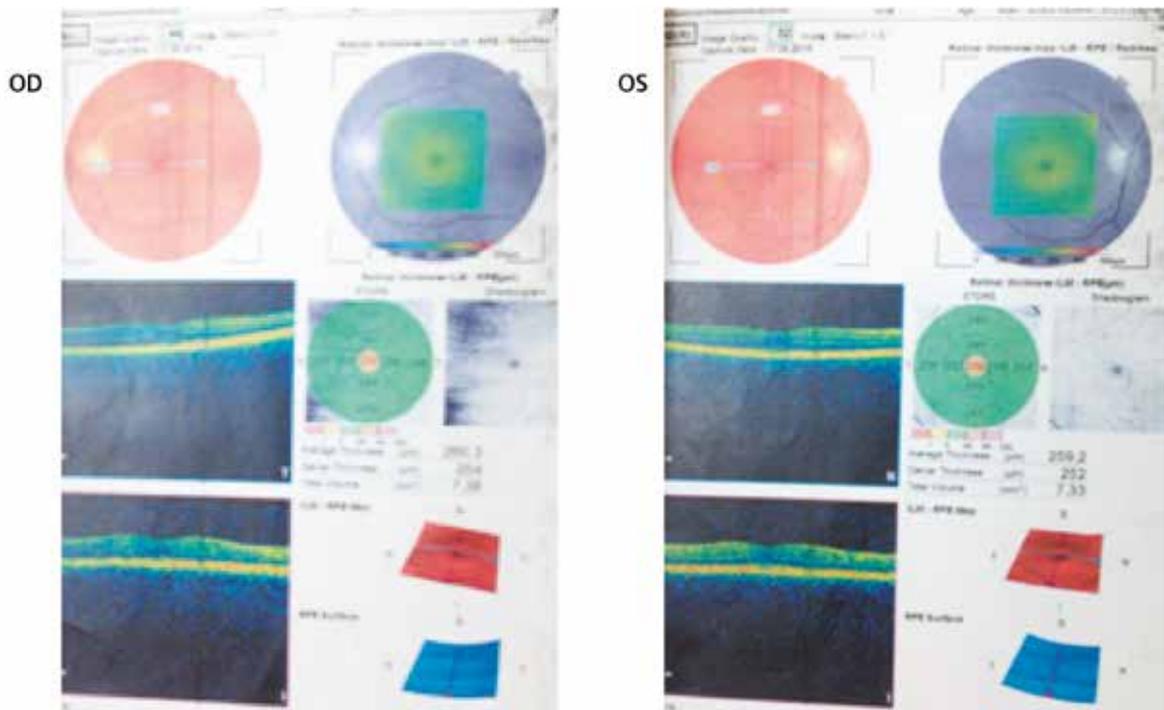


Рисунок 2. OCT макулярной области (протокол GCC) пациентки Д., 51 год

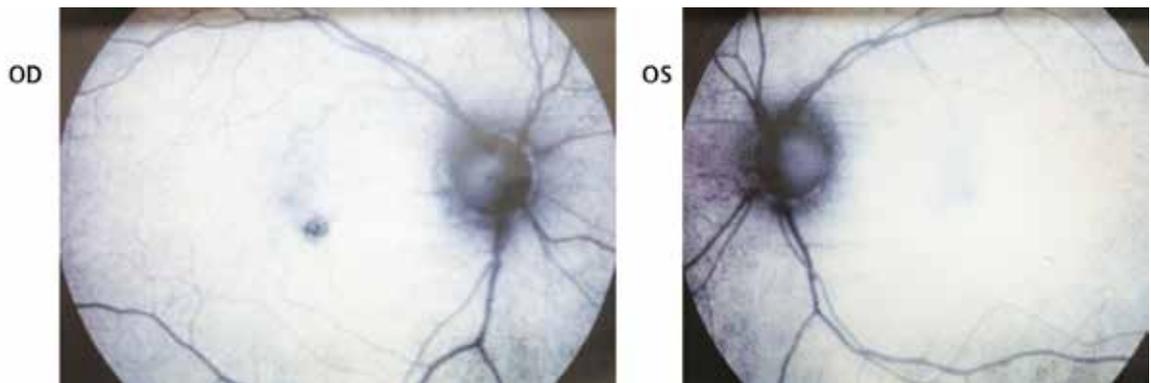


Рисунок 3. OCT данные аутофлюоресценции пациентки Д., 51 год

**Заключение**

Результаты клинического наблюдения показали, что ранние проявления поражения органа зрения при РА можно выявить только с помощью углубленных методов офтальмологического исследования (ОСТ, аутофлюоресценция сетчатки, УЗИ глазного яблока), которые рекомендуется проводить одновременно с установлением диагноза иммуновоспалительного ревматического заболевания. Своевременное выше перечисленное обследование позволит: на ранней стадии выявить патологию органа зрения; назначить адекватное патогенетическое лечение; предупредить прогрессирование патологического процесса, тем самым улучшить качество жизни больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. ■

**Список литературы**

1. Пономарева М.Н., Руднева Л.Ф., Патрикеева И.М., Коновалова Н.А., Пономарева Е.Ю. К вопросу доклинической диагностики офтальмологических проявлений при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Конгресс «Человек и лекарство. УРАЛ – 2016»: сборник материалов (тезисы докладов). Тюмень: РИЦ «Айвекс». – 2016. – 104 с.
2. Руднева Л.Ф. Избранные разделы внутренних болезней. Гематология, кардиология, ревматология. Тюмень, 1988. – 180 с.
3. Руднева Л.Ф., Пономарева Е.Ю. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению ревматических заболеваний. Материалы VIII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». Тюмень, 2015. – С. 82–83.
4. Руднева Л.Ф., Пономарева Е.Ю., Сахарова С.В., Гнатенко Л.Е. Офтальмоваскулит при системном эндотелиозе // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16. – №3 (83). – С. 117–121.
5. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии [Электронный ресурс]. Ассоциация ревматологов России. Москва, 2013. – URL: <http://rheumatolog.ru>.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинская наука и образование Урала», №4, 2016 г., стр. 134–137.

# Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE



**Ю.А. Карпов** – профессор, руководитель отдела, Е.В. Сорокин – к.м.н., ст. науч. сотр. Отдел ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Одной из причин низкой приверженности больных предписанной гипотензивной терапии является недостаточное осознание ими риска осложнений. Для улучшения информированности пациентов и повышения их мотивированности к лечению предложен интегральный расчетный показатель «сосудистый возраст». Российское проспективное исследование показало, что наряду с хорошим гипотензивным эффектом 3-месячный прием фиксированной комбинации периндоприла аргинина с амлодипином оказывает положительное влияние на некоторые другие модифицированные факторы сердечно-сосудистых осложнений, что в итоге сопровождается достоверным снижением сосудистого возраста как одного из доступных для понимания пациентами индикаторов риска.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, периндоприл, амлодипин, артериальная гипертензия, сосудистый возраст, гипотензивная эффективность.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, около половины больных с хроническими заболеваниями не соблюдают в полной мере врачебные назначения, что, хотя бы частично может объяснить всё еще высокие показатели заболеваемости и смертности [1, 2]. Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний современности, чей негативный вклад в структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, без сомнений, можно назвать лидирующим. Важность успешного снижения и постоянного поддержания артериального давления (АД) на целевых уровнях с помощью постоянного медикаментозного лечения очевидна по внушительному арсеналу современных медикаментозных гипотензивных средств, который всё

время пополняется, а также по регулярным пересмотрам национальных и международных врачебных рекомендаций по диагностике и лечению АГ. Данные отечественных фармакоэкономических исследований последних лет показывают, что выбор и применение гипотензивных препаратов российскими врачами в целом соответствуют самой современной международной практике [3]. Однако в нашей стране успешно снижают АД до целевых уровней лишь 21–34% больных. При этом приверженность к назначенному лечению через 6 мес. сохраняется только у 48% больных с АГ [4]. В других странах наблюдается похожая ситуация. По недавнему сообщению чешских авторов, до 47% случаев «резистентной» в амбулаторных условиях АГ имели в основе частичное или полное несоблюдение

пациентами врачебных рекомендаций. При этом, даже находясь в стационаре под врачебным надзором, полностью выполняли врачебные рекомендации по гипотензивному лечению лишь 81% из этих больных [5].

Существуют разные способы улучшения ситуации: смещение приоритетов медицины и фармакологии в сторону популяризации лечения АГ фиксированными комбинациями (ФК) лекарственных средств, разработка и внедрение в практику пролонгированных препаратов с минимальным количеством приемов в сутки. Кроме того, ведутся разработки средств улучшения санитарно-просветительской работы врачей с пациентами, чтобы повысить приверженность больных к постоянному лечению и сознательному само-

контролю в амбулаторных условиях.

Одной из примечательных инноваций последних лет в данной области стал термин «сосудистый возраст». Наиболее рациональным определением этой сравнительной категории следует считать возраст условного некурящего пациента с целевыми уровнями модифицируемых факторов риска (уровни холестерина и глюкозы крови, систолического АД), с таким же риском сердечно-сосудистых осложнений, как у реального пациента, который, однако, зависит у него лишь от немодифицируемых факторов (возраст и пол) [6–8]. Термин «сосудистый возраст» по сути является эквивалентом термина «степень риска». Считается, что пациенту легче соотнести вероятность будущих заболеваний и осложнений с понятием возраста (который выражается в годах), чем с понятиями абсолютных и относительных рисков (которые выражаются в процентах).

В отличие от паспортного возраста сосудистый возраст потенциально можно снизить, поскольку среди его компонентов находятся изменяемые величины (величина АД, курение, лабораторные показатели). Следовательно, мотивация «снизить свой сосудистый возраст на несколько лет» с помощью отказа от курения, модификации питания и постоянного медикаментозного лечения, вероятно, будет для больного более действенной, чем рекомендация «уменьшить свой абсолютный или относительный риск на несколько процентов» или «снизить кровяное давление на несколько миллиметров ртутного столба».

В некоторых исследованиях показана выраженная и достоверная корреляция процентного показателя риска сердечно-сосудистых осложнений с расчетным показателем «сосудистого возраста» [7]. В российских исследованиях эти вопросы пока не изучены. Кроме того, существенный интерес представляет изучение влияния современной гипотензивной терапии на сосудистый возраст как на более понятную пациентам категорию эффективности лечения, мотивирующую их на со-

знательное продолжение гипотензивной и другой терапии.

Многоцентровое открытое исследование ADVANT<sup>®</sup>AGE было посвящено изучению гипотензивной эффективности ФК периндоприла аргинина и амлодипина (ФКПА) (препарат Престанс, «Лаборатории Сервье», Франция) и оценке влияния комбинации этих препаратов на некоторые метаболические параметры. Существенная часть исследования была посвящена оценке риска осложнений АГ и «сосудистого возраста» пациентов практическими врачами и влиянию гипотензивной терапии на эти показатели.

#### Задачи исследования:

- 1) оценка эффективности 3-месячного лечения ФКПА в достижении целевых значений АД у пациентов с исходно неконтролируемой АГ;
- 2) оценка влияния 3-месячного приема ФКПА на некоторые показатели биохимического анализа крови: уровни креатинина, общего холестерина, глюкозы, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- 3) оценка приверженности предписанному лечению ФКПА в ходе 3-месячного наблюдения;
- 4) определение 5-летнего риска осложнений по шкале ASCORE, расчет показателя «сосудистый возраст» и оценка влияния контроля АД с помощью ФКПА на эти параметры у больных через 3 мес. лечения;
- 5) установление корреляции между прогнозируемым сердечно-сосудистым риском при оценке по шкале ASCORE, специфической для пациентов с АГ, и сосудистым возрастом как одним из индикаторов, понятных пациентам.

#### Критерии включения:

- возраст  $\geq 40$  лет;
- эссенциальная АГ давностью  $\geq 3$  мес.;
- недостаточная эффективность проводимой ранее антигипертензивной терапии – систолическое АД не менее 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД не менее 90 мм рт. ст., несмотря на предшествующую терапию;

- решение о назначении препарата ФКПА принято врачом до включения в исследование согласно стандартной клинической практике;
- подписание пациентом письменного информированного согласия до начала участия в исследовании;
- хорошая переносимость назначенного лечения;
- биохимические анализы крови, полученные не более 9 мес. назад, или биохимические анализы крови, уже запланированные к проведению в течение 3-месячного периода исследования.

#### Критерии исключения:

- вторичная (симптоматическая) АГ;
- систолическое АД выше 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД выше 110 мм рт. ст.;
- одновременное лечение четырьмя и более антигипертензивными препаратами;
- инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения давностью менее 2 мес.;
- нестабильная стенокардия;
- сахарный диабет 1-го типа или декомпенсация сахарного диабета 2-го типа;
- наличие противопоказаний к приему или отмеченная ранее непереносимость ингибиторов АПФ и/или антагонистов кальция (периндоприла/амлодипина);
- беременность;
- пациенты, наблюдение за которыми, по мнению врача, может быть затруднительным;
- участие в каком-либо другом клиническом исследовании;
- необходимость в гемодиализе;
- госпитализированные пациенты или пациенты, госпитализация которых запланирована на период наблюдения;
- пациенты, которые, по мнению врача, не смогут выполнять требования исследования, имеют ограниченную дееспособность в связи с психическим заболеванием, имеют серьезное не сердечно-сосудистое за-

болевание или состояние, влияющее на продолжительность жизни (онкологические заболевания, наркомания и др.), либо тяжелое сердечно-сосудистое заболевание (хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, клапанные пороки сердца, пластика/протезирование клапана в анамнезе и др.).

### Исследуемый препарат и схема лечения

После решения о включении в исследование и подписания пациентом информированного согласия врач отменял предшествовавшую гипотензивную терапию (за исключением β-адреноблокаторов, назначенных по особым показаниям: симптомы ишемической болезни сердца, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма) и в соответствии с инструкцией по применению назначал исследуемый препарат 1 раз в сутки внутрь утром. В зависимости от клинических показаний препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию ингибитора АПФ периндоприла аргинина с блокатором кальциевых каналов амлодипином, применяли в 4 разных дозировках в зависимости от тяжести АГ: 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг амлодипина и периндоприла аргинина соответственно. Длительность лечения каждого пациента составила 3 мес.

### География, сроки проведения и участники исследования

Открытое несравнительное многоцентровое исследование проводили в 47 регионах Российской Федерации. В программе принял участие 271 врач. Всего в исследование включили 1342 пациента. Период включения: февраль-июнь 2014 г. Последний пациент завершил исследование в августе 2014 г. За время наблюдения каждый пациент совершил по 4 амбулаторных визита к врачу. Второй визит проводили через 14 дней после включения, третий – через 30 дней, а четвертый – через 90 дней после начала исследования.

Схема амбулаторных визитов к врачу и мероприятия, проводимые на каждом визите, приведены в табл. 1.

Артериальное давление во время каждого визита определяли в кабинете врача, в утренние часы, по методу Короткова в положении больного сидя, через 5 мин. отдыха, трижды с расчетом среднего значения, через 24 ч. после приема исследуемого препарата. Для определения тяжести заболевания и стратификации риска развития осложнений использовались результаты лабораторного и инструментального методов исследований, проведенных ранее в данном лечебно-профилактическом учреждении в рутинной практике. Вопрос о проведении дополнитель-

ного обследования в период участия больных в программе решался индивидуально лечащим врачом.

Визиты проходили в утренние часы. На визитах В2–В4 до приема очередной дозы уточнялась переносимость препарата, определялась приверженность к терапии (подсчет принятых таблеток), измерялось АД в кабинете врача.

В день визита больной принимал препараты сразу после определения АД врачом. Начиная с визита В2 в случае недостижения целевого АД по решению лечащего врача была возможна коррекция антигипертензивной терапии ФК периндоприла аргинин/амлодипин: если пациент получал 5/5 мг – перевод на 10/5 мг; если получал 10/5 мг или 5/10 мг – перевод на 10/10 мг.

Целевым уровнем у всех больных, включенных в программу, считали АД <140/90 мм рт.ст.

У каждого врача были протокол исследования и карта пациента (с подписанным информированным согласием). Больные самостоятельно заполняли опросники оценки качества жизни и приверженности к терапии, а затем передавали их лечащему врачу.

Лечение любыми препаратами, включая антиагреганты, статины, нитраты, противовоспалительные и другие препараты, проводилось по решению лечащего врача и в течение исследования не изменялось.

Таблица 1. Схема исследования

Мероприятия	В1	В2	В3	В4
Информированное согласие (ознакомление, подписание)	*			
Проверка критериев включения/исключения	*			
Сбор анамнеза	*			
Медикаментозная терапия (назначение, коррекция)	*	*	*	*
Измерение АД	*	*	*	*
Доза ФКПА (назначение, коррекция)	*	*	*	*
Биохимический анализ крови (ОХС, ЛПВП, глюкоза, креатинин)	*			*
Оценка сердечно-сосудистого риска	*			*
Оценка сосудистого возраста	*			*
Оценка нежелательных явлений		*	*	*
Оценка приверженности пациента к лечению	*			*

**Обозначения:** В1 – визит включения и начала терапии; В2 – промежуточный визит через 2 нед. после начала терапии; В3 – промежуточный визит через 1 мес. после начала терапии; В4 – заключительный визит пациента к врачу через 3 мес. после начала терапии; ОХС – уровень общего холестерина крови.

Этап 1. Физиологические характеристики

НЕКУРЯЩИЕ МУЖЧИНЫ

САД, мм рт. ст.	Возраст, годы							
	<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71
126	11	13	15	18	20	23	26	28
138	12	14	16	19	21	24	27	29
149	13	15	17	20	22	25	28	30
161	14	16	18	21	23	26	29	31
173	15	17	19	22	24	27	30	32
185	16	18	20	23	25	28	31	33
197	17	19	21	24	26	29	32	34
>208	18	20	22	25	27	30	33	35

НЕКУРЯЩИЕ ЖЕНЩИНЫ

САД, мм рт. ст.	Возраст, годы							
	<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71
126	0	2	6	10	14	18	22	25
138	1	3	7	11	15	19	23	26
149	2	4	8	12	16	20	24	27
161	3	5	9	13	17	21	25	28
173	4	6	10	14	18	22	26	29
185	5	7	11	15	19	23	27	30
197	6	8	12	16	20	24	28	31
>208	7	9	13	17	21	25	29	32

КУРЯЩИЕ МУЖЧИНЫ

САД, мм рт. ст.	Возраст, годы							
	<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71
126	20	21	23	25	26	28	30	31
138	21	22	24	26	27	29	31	32
149	22	23	25	27	28	30	32	33
161	23	24	26	28	29	31	33	34
173	24	25	27	29	30	32	34	35
185	25	26	28	30	31	33	35	36
197	26	27	29	31	32	34	36	37
>208	27	28	30	32	33	35	37	38

КУРЯЩИЕ ЖЕНЩИНЫ

САД, мм рт. ст.	Возраст, годы							
	<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71
126	10	11	15	18	21	24	27	29
138	11	12	16	19	22	25	28	30
149	12	13	17	20	23	26	29	31
161	13	14	18	21	24	27	30	32
173	14	15	19	22	25	28	31	33
185	15	16	20	23	26	29	32	34
197	16	17	21	24	27	30	33	35
>208	17	18	22	25	28	31	34	36

Сахарный диабет: +1  
Предшествующая АГТ: +1

Сахарный диабет: +1  
Предшествующая АГТ: +1

Балл А: \_\_\_\_\_

Этап 2. Данные биохимического анализа крови

ЛПВП, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л							
	3,9	4,8	5,7	6,8	7,5	8,4	9,3	>10,2
2,8	2	3	4	5	6	7	8	9
2,5	3	4	5	6	7	8	9	10
2,1	4	5	6	7	8	9	10	11
1,8	5	6	7	8	9	10	11	12
1,5	6	7	8	9	10	11	12	13
1,1	7	8	9	10	11	12	13	14
0,8	8	9	10	11	12	13	14	15
<0,4	9	10	11	12	13	14	15	16

Балл В: \_\_\_\_\_

Креатинин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л							
	5,3	7,0	8,7	10,3	12,0	13,7	15,3	>17,0
93	2	3	4	5	6	7	8	9
108	3	4	5	6	7	8	9	10
124	4	5	6	7	8	9	10	11
139	5	6	7	8	9	10	11	12
155	6	7	8	9	10	11	12	13
170	7	8	9	10	11	12	13	14
186	8	9	10	11	12	13	14	15
>201	9	10	11	12	13	14	15	16

Балл С: \_\_\_\_\_

Общий балл: А + В + С = \_\_\_\_\_

Рисунок 1. Этапы сбора данных для вычисления 5-летнего риска с помощью шкалы ASCORE. АГТ – антигипертензивная терапия, САД – систолическое АД

Безопасность/переносимость терапии оценивалась на основании зарегистрированных в ходе программы нежелательных явлений. Все нежелательные явления, возникшие в ходе программы, анализировались с указанием их частоты, вида, серьезности и причинной связи с изучаемым препаратом.

Статистический анализ

Материалы программы (заполненные карты) после ее завершения собирались и передавались для статистического анализа в ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава РФ.

Все параметры проанализированы с помощью методов

описательной статистики. Для каждого параметра указывались число больных, среднее значение, стандартная ошибка, минимальное и максимальное значения. Исходные характеристики анализировались в выборке больных, начавших лечение. Динамика систолического и диастолического

АД и доверительные интервалы оценивались в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовался критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае – непараметрический критерий Вилкоксона. Рассчитывался процент больных, у которых

нормализовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение. Показатели шкалы опросников рассчитывались как средние значения суммы баллов, полученных при ответе на вопросы, формирующие шкалу.

Приверженность предписанному лечению оценивали путем подсчета оставшихся таблеток, воз-

вращаемых пациентами на каждом визите.

Индивидуальный сердечно-сосудистый риск пациентов рассчитывали по шкале ASCORE (рис. 1, 2) [9, 10].

Сосудистый возраст в ходе исследования рассчитывали по описанной ранее методике [10]. Схема расчета приведена на рис. 3.

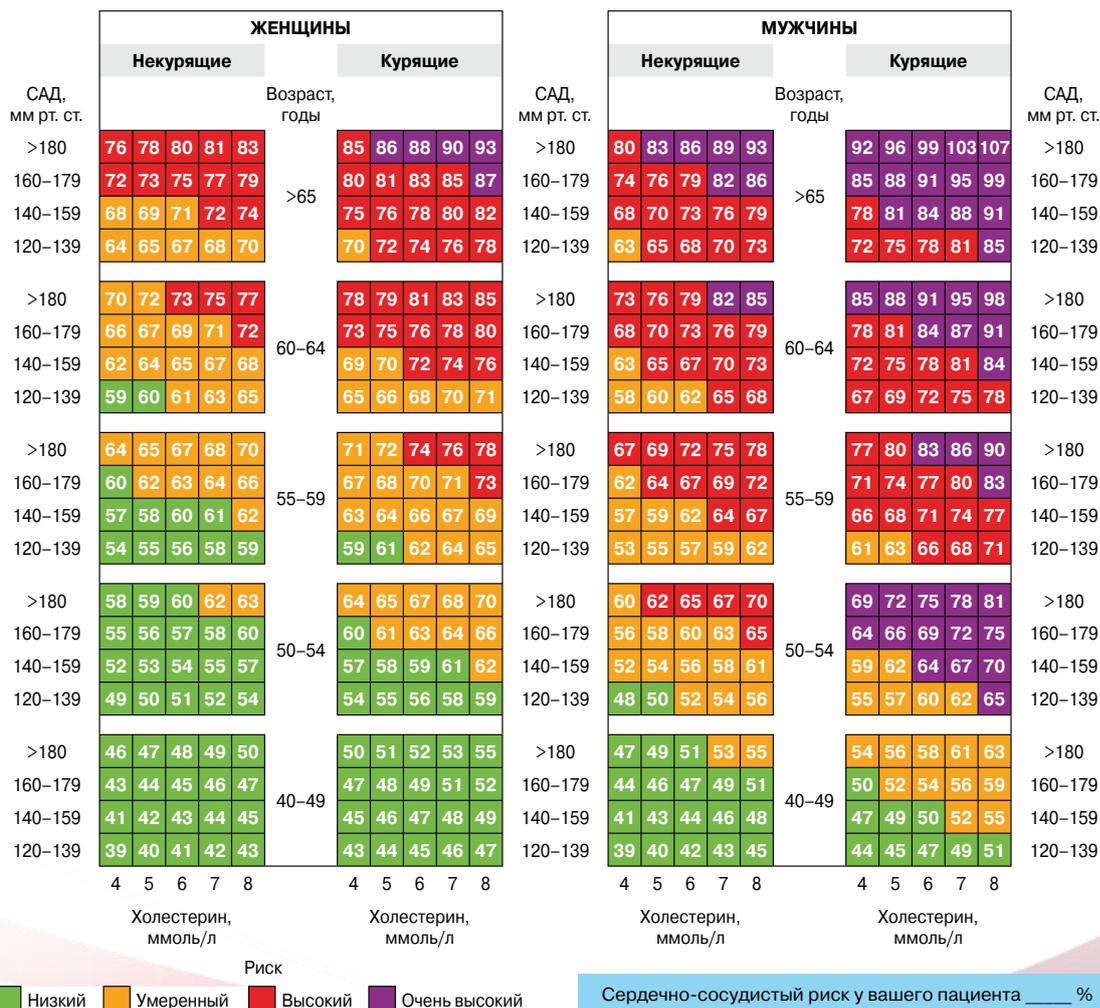
Общий риск, баллы	0	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
5-летний риск по ASCORE, %	0,15	0,41	0,50	0,61	0,74	0,90	1,10	1,35	1,64	2,00	2,44	2,97	3,62	4,40	5,35	6,49	7,87	9,53	11,51	13,87	16,67	19,97

Сердечно-сосудистый риск: Низкий (зеленый), Умеренный (оранжевый), Высокий (красный), Очень высокий (фиолетовый)

Так, 5-летний риск по ASCORE указывает на 5-летнюю исходную вероятность развития сердечно-сосудистого события

Сердечно-сосудистый риск у вашего пациента \_\_\_\_ %\*

**Рисунок 2.** Вычисление 5-летнего риска с помощью шкалы ASCORE. Пересчет баллов общего риска в 5-летний риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта. \* Риск развития сердечно-сосудистого события в следующие 5 лет



**Рисунок 3.** Вычисление сосудистого возраста

**Результаты**

Всего в исследование в соответствии с критериями отбора было включено 560 мужчин и 780 женщин, средний возраст которых составил  $59,0 \pm 9,9$  года. Еще у 2 пациентов (0,15%) пол не был указан в картах индивидуального наблюдения. Большинство пациентов были в возрастных диапазонах 50–59 лет (35,6%) и 60–69 лет (33,4%). Пациенты в возрасте 40–49 лет составили 16,1% (216), а в возрасте 70–79 лет – 10,9% (147). Было включено 39 больных старше 80 лет (2,9%). Вопреки критериям отбора в исследование включили 13 пациентов моложе 40 лет (1%).

Основные характеристики АД включенных пациентов представлены в табл. 2.

Среди пациентов, включенных в исследование, курильщиками были 385 человек (28,7%), сопутствующий сахарный диабет был у 179 больных (13,3%). У 28 больных (2,1%) исходно отмечена изолированная систолическая АГ (повышение систолического АД  $>140$  мм рт.ст. при диастолическом АД  $<90$  мм рт.ст.). В исследование ошибочно были включены 3 больных (0,2%) с исходно нормальным уровнем АД. В течение исследования прием препарата прекратили 2 участника, причиной этого были нежелательные явления (см. ниже).

Среди пациентов, завершивших 3-месячное наблюдение, диуретики в качестве гипотензивной терапии при включении в исследование принимали 230 больных (17,1%),  $\beta$ -адреноблокаторы – 332 больных (24,7%), ингибиторы АПФ – 12 больных (0,9%), блокаторы рецепторов к ангиотензину – 10 больных (0,8%), блокаторы кальциевых каналов – 5 больных (0,4%), препарат центрального действия моксонидин – 20 больных (1,5%). Через 3 мес. в этой группе диуретики продолжали принимать по показаниям 206 больных (15,4%),  $\beta$ -адреноблокаторы – 332 больных (22,1%), ингибиторы АПФ (кроме периндоприла) – 1 больной (0,1%), блокаторы рецепторов к ангиотензину – 2 больных (0,2%), блокаторы кальциевых каналов (кроме амлодипина) – 4 больных (0,3%), препарат центрального действия моксонидин – 19 больных (1,4%).

Динамика АД в ходе лечения представлена на рис. 4. Достоверный гипотензивный эффект лечения был достигнут уже через 2 нед. приема ФКПА и сохранялся на протяжении всего исследования (3 мес.).

Достижение пациентами целевых уровней систолического и диастолического АД в ходе лечения показано на рис. 5 и 6.

Во время визита В1 целевой уровень АД был зафиксирован у 3 пациентов (0,2%), которые были ошибочно включены в исследо-

Таблица 2. Артериальное давление до начала лечения (мм рт.ст.)

Значение	АД	
	систолическое	диастолическое
Минимальное значение	120	60
Максимальное значение	240	140
Медиана	160	96
Среднее значение	$164 \pm 13,4$	$96,2 \pm 9,0$

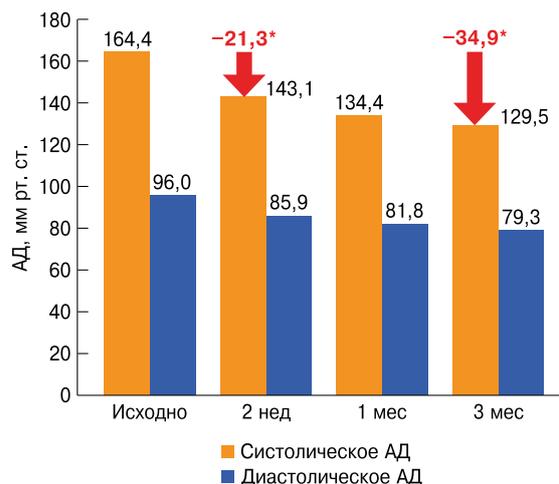


Рисунок 4. Динамика АД. \*  $p < 0,00001$

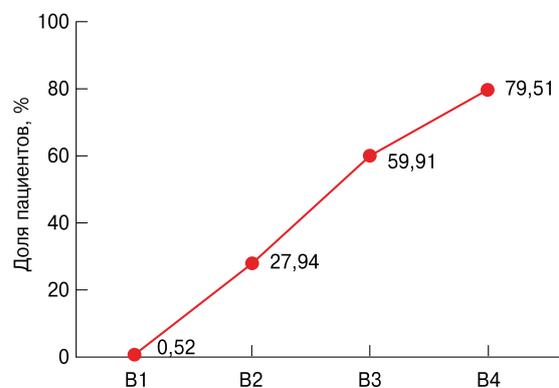


Рисунок 5. Достижение целевых значений систолического АД в ходе исследования

вание. После 2 нед. терапии (визит В2) целевой уровень АД был отмечен у 23,85% больных, после 1 мес. терапии (визит В3) – у 54,32% пациентов, а после 3 мес. терапии (визит В4) целевого уровня АД достигли 75,93% участников исследования.

Для достижения целевого уровня АД врачи при необходимости меняли дозу ФКПА на визитах 2 и 3.

Суточная доза исследуемого препарата в ходе терапии чаще увеличивалась, чем уменьшалась. В частности, при включении ФКПА в дозе 5/5 мг был назначен 36,07% пациентов, в дозе 5/10 мг – 13,04%, в дозе 10/5 мг – 33,01%, в дозе 10/10 мг – 17,59%. После 3 мес. терапии ФКПА в дозе 5/5 мг получали 29,35% пациентов, в дозе 5/10 мг – 12,74%, в дозе 10/5 мг – 32,04%, в дозе 10/10 мг – 24,52%.

### Динамика биохимических показателей

В исходных биохимических анализах крови уровень общего холестерина был равен  $6,1 \pm 1,1$  ммоль/л, уровень холестерина ЛПВП  $1,5 \pm 0,6$  ммоль/л, уровень глюкозы  $5,55 \pm 1,2$  ммоль/л, креатинина  $89,9 \pm 18,2$  мкмоль/л. После завершения лечения отмечена достоверная динамика этих параметров: уровень общего холестерина снизился до  $5,1 \pm 0,8$  ммоль/л, уровень холестерина ЛПВП повысился до  $1,6 \pm 0,6$  ммоль/л, гликемия уменьшилась до  $5,2 \pm 0,8$  ммоль/л, уровень креатинина крови снизился до  $85,5 \pm 15,4$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$  для динамики всех показателей). При этом доля пациентов с уровнем общего холестерина менее  $5,0$  ммоль/л увеличилась с 15 до 46%, доля пациентов с ЛПВП более  $1,55$  ммоль/л увеличилась с 38 до 44%, доля пациентов с уровнем глюкозы крови менее  $7,0$  ммоль/л увеличилась с 91 до 96%.

### Динамика сосудистого риска и сосудистого возраста

В целом расчетный сердечно-сосудистый риск достоверно снизился к 3-му месяцу лечения с  $6,5 \pm 4,3$  до  $4,0 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,00001$ ).

Динамика расчетного сердечно-сосудистого риска в зависимости от исходного уровня отражена на рис. 7.

Показатель «сосудистого возраста» за время лечения достоверно снизился с  $66,6 \pm 12,1$  до  $58,2 \pm 10,0$  лет ( $p < 0,00001$ ).

### Нежелательные явления в исследовании

Переносимость лечения была хорошей. Серьезных и угрожающих побочных эффектов ни у одного из включенных пациентов отмечено не было. Ни в одном случае не потребовалась госпитализация для лечения осложнений. Нежелательные явления внесены в карты 13 пациентов (0,97%). Это были: отек нижних конечностей (5 пациентов, 0,37%), пастозность стоп (2 пациента, 0,15%), кашель, головные боли, слабость и головокружение, сердцебиение, появление металлического привкуса во рту, избыточное снижение АД до  $90/60$  мм рт.ст. (в каждом случае по 1 пациенту, что составляет 0,07%). Всего 2 пациента прекратили прием препарата, еще 2 больным для устранения этих нежелательных явлений потребовалось снижение дозы ФКПА, после чего прием препарата был продолжен. В остальных случаях нежелательные явления были кратковременными и коррекции дозы ФКПА не требовалось.

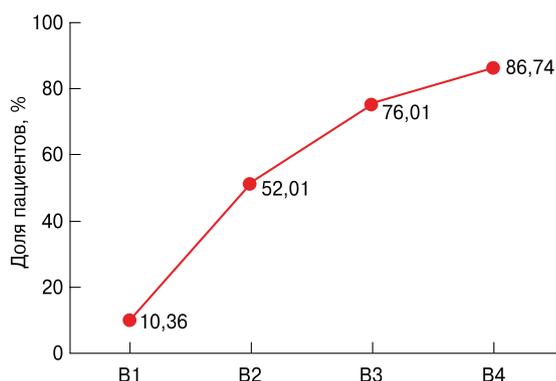


Рисунок 6. Достижение целевых значений диастолического АД в ходе исследования

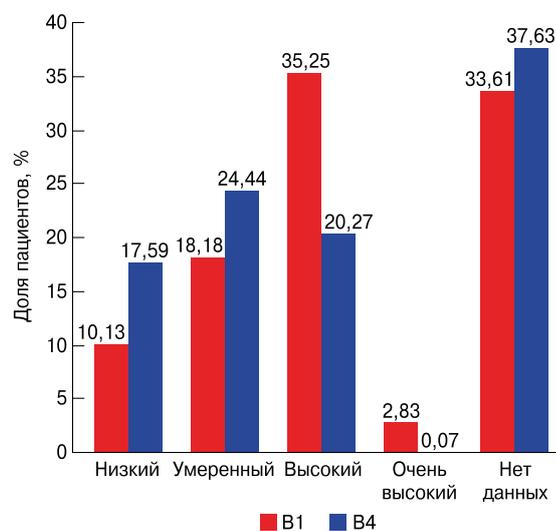


Рисунок 7. Динамика расчетного сердечно-сосудистого риска на фоне лечения в зависимости от его исходного уровня

### Влияние различных показателей на изменение сосудистого возраста в ходе исследования

Более выраженный гипотензивный эффект лечения и более выраженное снижение сосудистого возраста наблюдали среди пациентов с исходно более тяжелой АГ.

Среди мужчин и среди женщин расчетный сосудистый возраст достоверно снизился к 3 мес. лечения, однако у мужчин это снижение было более выраженным – на  $10,8 \pm 2,7$  года от исходного уровня по сравнению со снижением на  $7,3 \pm 1,9$  года у женщин ( $p < 0,0001$ ).

У пациентов старше 60 лет отмечено достоверно более выраженное снижение сосудисто-

го возраста (на  $9,8 \pm 6,8$  года), чем среди лиц моложе 60 лет (на  $7,8 \pm 5,4$  года) ( $p < 0,00001$ ). Также более выражено снизился сосудистый возраст среди пациентов, куривших к моменту включения в исследование, по сравнению с некурящими – на  $11,1 \pm 7,7$  против  $7,8 \pm 5,1$  года ( $p < 0,00001$ ). Среди других предикторов более эффективного снижения сосудистого возраста – исходно более высокий уровень общего риска осложнений и сосудистый возраст  $> 65$  лет, высокие уровни общего холестерина и креатинина крови, сопутствующая гиполлипидемическая терапия статинами.

Сопутствующий сахарный диабет достоверно не изменял влияние лечения на динамику сосудистого возраста. Среди

Таблица 3. Изменение приверженности к лечению в ходе исследования

Приверженность к лечению	B1		B4	
	n	%	n	%
Высокая	319	23,8	833	62,1
Средняя	569	42,4	469	35,0
Низкая	453	33,8	27	2,0
Нет данных	1	0,1	13	1,0

лиц с диабетом и без него сосудистый возраст снизился в равной степени (на  $8,6 \pm 6,6$  и  $8,8 \pm 6,1$  года соответственно,  $p > 0,05$ ). Исходные уровни гликемии и холестерина ЛПВП, предшествовавшая гипотензивная терапия также не влияли на степень снижения сосудистого возраста.

В табл. 3 показано, как изменялась приверженность пациентов предписанному лечению в ходе исследования. Очевидно, что данный параметр достоверно улучшился. Доля пациентов с высокой приверженностью к лечению увеличилась более чем в 2,6 раза от исходного уровня, в то же время процент пациентов с низкой приверженностью к лечению снизился более чем в 16 раз.

### Обсуждение результатов

Хорошая гипотензивная эффективность ФКПА уже неоднократно была доказана для самых разных групп больных в крупных международных и российских исследованиях [11–14]. В исследовании ADVANTAGE гипотензивная эффективность ФКПА среди всех групп больных аналогична таковой в других клинических наблюдениях. Продемонстрировано не просто хорошее гипотензивное действие, но и эффективность этого препарата более чем у половины больных, которые не достигали ранее целевых уровней АД с помощью других гипотензивных средств в условиях реальной клинической практики.

У таких непростых для практического врача больных регулярный прием ФКПА позволил радикально улучшить ситуацию и достичь целевых уровней систолического и диастолического АД в 75% случаев уже за 3 мес. Данный результат следует признать очень хорошим как с кли-

нической, так и с прогностической точки зрения.

Хорошо известно, что пациенты с АГ довольно свободно относятся к приему назначенных врачом антигипертензивных препаратов. При снижении АД на фоне лечения и наступающем улучшении самочувствия больные очень часто самостоятельно снижают дозы лекарств, отменяют некоторые или все препараты [4].

В данном исследовании на фоне приема ФКПА приверженность предписанному лечению у пациентов достоверно повысилась. Доля пациентов с высокой приверженностью к лечению увеличилась более чем в 2,6 раза, а процент пациентов с низкой приверженностью к лечению снизился более чем в 16 раз от исходных значений. Возможны самые разные причины этого. Во-первых, картина такого рода очень часто наблюдается во время участия пациентов в любом клиническом исследовании, подразумевающим регулярные визиты к врачу с оценкой терапевтического эффекта. Во-вторых, пациенты на практике убеждаются в том, что исследуемый препарат действительно эффективно позволяет существенно снизить АД и что самочувствие при этом заметно улучшается. В данном исследовании не оценивали динамику качества жизни с помощью специальных опросников. В-третьих, играет, конечно, определенную роль и тот факт, что некоторое число пациентов познакомилось с понятием «сосудистого возраста»: они увидели, что используемая медикаментозная терапия позволяет этот параметр заметно улучшать.

Принципиально новой находкой является демонстрация снижения расчетного риска осложнений по шкале ASCORE на фоне всего лишь 3-месячного гипотензивно-

го лечения ФКПА. Благоприятное действие лечения не только на показатели АД, но и на такие важные факторы риска, как уровень креатинина, холестерина и глюкозы крови, приводит к снижению расчетного показателя «сосудистый возраст», который более понятен пациентам и мотивирует их к систематическому лечению.

К сожалению, вычисление индексов сердечно-сосудистого риска, определение сосудистого возраста и беседа об этих параметрах с пациентами пока плохо используются в повседневной практике российскими врачами. В этом исследовании не удалось достоверно оценить влияние информированности больных о своем сосудистом возрасте на приверженность к продолжению предписанного им лечения. Среди причин этого были как методические ошибки врачей в расчете табличных значений, так и слабые навыки общения с больными, неумение доступно излагать информацию о состоянии здоровья и, конечно же, нехватка времени для беседы в ходе короткого амбулаторного приема.

В числе возможных выходов представляется автоматизированное вычисление и фиксирование сосудистого возраста и степени сердечно-сосудистого риска в электронных амбулаторных и стационарных картах, а также более детальное обсуждение с пациентами характеристик сосудистого возраста и способов его улучшения на специальных занятиях в рамках Школы артериальной гипертензии или других образовательных программ, а также активная общественная пропаганда, нацеленная на популяризацию знания своего сосудистого возраста как важного изменяемого компонента здорового образа жизни.

## Выводы

Фиксированная комбинация гипотензивных препаратов периндоприла аргинина и амлодипина в течение 3 мес. приводит к достоверному снижению систолического и диастолического АД у больных, предшествующее лечение которых было неэффективным.

В течение 3 мес. лечения ФКПА целевых уровней систолического АД удалось достичь в 79% случаев, целевых уровней диастолического АД – в 86% случаев.

В ходе 3-месячного приема ФКПА у пациентов с АГ отмечено достоверное улучшение метаболических показателей: параметров ли-

пидного спектра, уровней глюкозы и креатинина крови.

Антигипертензивная терапия с помощью ФКПА приводит к достоверному снижению показателя «сосудистый возраст».

Прием ФКПА хорошо переносится больными, сопровождается минимальным количеством нежелательных явлений.

## Заключение

Несмотря на то что большинство российских врачей пользуются самыми современными терапевтическими методиками в лечении АГ, навыки стратификации риска осложнений, а также просветительские

навыки врачей при общении с больными оставляют пока желать лучшего и требуют значительного совершенствования. Предлагаемый расчетный показатель «сосудистый возраст» несложен в определении, отражает степень индивидуального сердечно-сосудистого риска в понятной для пациента форме и должен повышать готовность больного следовать предписаниям врача. Достоверное снижение показателя «сосудистый возраст» в ходе гипотензивной терапии представляется дополнительным фактором оптимизации лечения АГ, улучшающим взаимопонимание врача и больного. ■

## Список литературы

1. Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2013 г: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – №3. – С. 2–8.
2. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д. и члены Совета экспертов РМОАГ. Оптимизация антигипертензивной терапии с позиции коррекции повышенной вариабельности артериального давления – дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – №1. – С. 29–32.
3. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования «ПИФАГОР IV») // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12. – №1. – С. 19–25.
4. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертонии в России: портрет больного // Артериальная гипертония. – 2008. – Т. 2. – №2. – С. 8–14.
5. Strauch B., Petrak O., Zelinka T. et al. Precise assessment of non-compliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis // J. Hypertens. – 2013. – V. 31. – №12. – P. 2455–2461.
6. D'Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study // Circulation. – 2008. – V. 117. – P. 743–753.
7. Groenewegen K., den Ruijter H., Pasterkamp G. et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2015. Jan. 21. pii: 2047487314566999.
8. de Goma E.M., Knowles J.W., Angeli F. et al. The evolution and refinement of traditional risk factors for cardiovascular disease // Cardiol. Rev. – 2012. – V. 20. – №3. – P. 118–129.
9. Prieto-Merino D., Dobson J., Gupta A.K. et al. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data // J. Hum. Hypertens. – 2013. – V. 27. – №8. – P. 492–496.
10. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертонии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – №2. – С. 18–24.
11. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат «Престанс») у больных артериальной гипертонией во время летней жары // Системные гипертензии. – 2014. – №2. – С. 17–22.
12. Карпов Ю.А. от имени врачей-участников программы ПРОРЫВ. Достижение целевого артериального давления у больных неконтролируемой артериальной гипертонией при переводе с моно- или комбинированной терапии на фиксированную комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция // Артериальная гипертония. – 2012. – №6. – С. 484–490.
13. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д. от имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторинга и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – №1. – С. 2–8.
14. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – V. 366. – №948. – P. 895–906.

Впервые опубликовано в журнале «Атмосфера. Новости кардиологии», №3, 2015 г., стр. 2–10.

## Опыт использования мельдония (Вазопро®) в комплексном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом (атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и хронической ишемической болезнью сердца)



**А.А. Ханюков** – к.м.н., кафедра госпитальной терапии №2  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск

**Клинические проявления атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (АПАНК) наблюдаются у 2–3% населения европейских стран, причем распространенность этой патологии в мужской популяции выше (мужчины заболевают в 1,5–2 раза чаще, чем женщины) и увеличивается с возрастом.**

**В отсутствие своевременно начатого лечения каждый второй пациент с этим заболеванием умирает в течение 10 лет с момента появления первых симптомов.**

При прогрессировании АПАНК и отсутствии адекватной терапии может развиваться критическая ишемия нижних конечностей (КИНК). Под КИНК понимают появление острой или хронической ишемической боли в ноге в состоянии покоя либо развитие гангрены, которая возникла вследствие окклюзионного атеросклеротического процесса. Доля пациентов с КИНК среди всех больных с АПАНК составляет 5–10%. Наличие АПАНК у пациента указывает на высокую вероятность атеросклеротического поражения артерий других сосудистых бассейнов (коронарного и церебрального).

У пациентов с АПАНК прогноз в значительной мере определяется повышенным риском кардио- и цереброваскулярных событий в результате одновременного поражения коронарных и сонных

артерий, причем развиваются эти события гораздо чаще, чем КИНК при АПАНК. У пациентов с АПАНК патология коронарных и церебральных артерий выявляется в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции. У больных с АПАНК существует высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического генеза. По сравнению с общей популяцией у лиц с АПАНК риск ИМ повышен в несколько раз, а риск смерти от коронарной патологии – в 3–6 раз. В исследовании ARIC у мужчин с АПАНК частота ОНМК была в 4–5 раз выше, чем в популяции, хотя у женщин взаимосвязь была не столь значима. По данным Эдинбургского исследования, тяжесть АПАНК коррелировала с частотой транзиторных ишемических атак и ОНМК. Как

показано в ряде эпидемиологических исследований, ежегодная смертность от ОНМК у больных с АПАНК составляет 4–6%, причем летальность возрастает при более тяжелом поражении периферических артерий. Следовательно, у пациентов с АПАНК и атеросклеротическим поражением коронарных и/или цереброваскулярных артерий (мультифокальным атеросклерозом) риск развития сердечно-сосудистых осложнений очень высок.

Несмотря на существующие рекомендации по лечению больных с АПАНК и хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), продолжается поиск лекарственных средств, способствующих повышению эффективности терапии этой категории пациентов. Одним из таких препаратов является мельдоний (3-(2,2,2-три-

Таблица. Динамика количества эпизодов ишемии миокарда и их длительности, частоты потребности в нитратах на фоне приема Вазопро® и без него

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	через 6 нед.	до лечения	через 6 нед.
Количество эпизодов ишемии миокарда за сутки	7,1±0,8	2,5±0,3 <sup>1</sup>	7,0±0,8	4,1±0,4 <sup>2,3</sup>
Средняя продолжительность эпизода ишемии миокарда, мин.	7,4±0,9	3,4±0,4 <sup>1</sup>	7,5±1,0	5,0±0,5 <sup>2,3</sup>
Потребность в короткодействующих нитратах, таблеток в сутки	3,6±0,4	1,0±0,2 <sup>1</sup>	3,5±0,5	1,8±0,3 <sup>2,3</sup>

**Примечания:** <sup>1</sup> статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между исходными данными и данными через 6 нед. наблюдения у пациентов основной группы; <sup>2</sup> статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между исходными данными и данными через 6 нед. наблюдения у пациентов контрольной группы; <sup>3</sup> статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между данными через 6 нед. наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.

метилгидразиний) пропионата дигидрат). Мельдоний (Вазопро®) – мощный обратимый ингибитор  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию  $\gamma$ -бутиробетаина в карнитин. Мельдоний снижает карнитинзависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани, уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса. Кроме того, мельдоний повышает чувствительность к инсулину, изменяет метаболизм глюкозы и липидов. Спектр антиоксидантных эффектов мельдония включает активацию естественной антиоксидантной системы организма (таких ферментов, как супероксиддисмутаза, каталаза), ингибирование свободнорадикального окисления липидов за счет снижения карнитинзависимого окисления жирных кислот и стимулирование образования оксида азота путем повышения концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина и NO-зависимого связывания свободных радикалов. Вазопро® действует и как блокатор, и как ловушка свободных радикалов, что обеспечивает максимальную полноту реализации его антиоксидантного действия.

Наряду с активацией мито-

хондриального окисления глюкозы мельдоний подавляет синтез карнитина и способствует накоплению  $\gamma$ -бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Установлено, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия мельдония, чем собственно торможение  $\beta$ -окисления, так как  $\gamma$ -бутиробетаин структурно схож с ацетилхолином.

Повышение концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез NO сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, снижает выраженность окислительного стресса и окисление липидов, уменьшая тем самым проявления эндотелиальной дисфункции.

По данным исследований, включающих больных с артериальной гипертензией (АГ), применение мельдония в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня артериального давления (АД), а также увеличению количества лиц, достигших целевых уровней АД. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения (исследования МИЛСС I, МИЛСС II) препарат в сочетании со стандартным лечением приво-

дил к уменьшению числа приступов стенокардии, повышал толерантность к физической нагрузке, улучшал качество жизни. У пациентов с хронической ИБС мельдоний приводил к увеличению фракции выброса левого желудочка, уменьшению давления в легочной артерии, нормализации ритма сердца.

Однако, несмотря на большой объем клинических исследований, не до конца выяснен вопрос относительно эффективности и безопасности мельдония в комплексном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Целью исследования было изучить эффективность и безопасность мельдония (Вазопро®) в комплексном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом (АПАНК и хронической ИБС).

### Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов (44 мужского и 16 женского пола, средний возраст – 61,4±7,5 года) с АПАНК (ПБ стадия по классификации Покровского – появление боли в нижних конечностях при ходьбе на дистанцию менее 200 м) и хронической ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса). Из них у 42 пациентов имела место эссенциальная АГ

1–3 степени.

В исследование не включались больные, перенесшие в предыдущие 2 мес. ОНМК или острый коронарный синдром, а также пациенты с гемодинамически значимыми пороками сердца, застойной сердечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, дыхательной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени.

Пациентам проводили анкетирование (с использованием опросника для пациентов, страдающих АПАНК), стандартное общеклиническое обследование, электрокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, а также определяли дистанцию безболевого ходьбы.

Тридцати больным контрольной группы было рекомендовано базисное лечение – комбинированная антитромбоцитарная терапия: аспирин 75 мг/сут. + клопидогрель (Тромбонет®, «Фармак») 75 мг/сут., а также β-адреноблокатор бисопролол (Бисопрол, «Фармак») в дозе 5–10 мг/сут. в зависимости от исходной частоты сердечных сокращений, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента рамиприл (Рамизес) в дозе 5–10 мг/сут. в зависимости от исходных цифр АД и статинов аторвастатин (Аторвакор®) 40 мг/сут. Тридцати пациентам основной группы на фоне базисной терапии был назначен мельдоний (Вазопро®) по следующей схеме: первые 2 нед. – по 1 г внутривенно капельно, последующие 4 нед. – по 1 г внутрь. Длительность периода наблюдения составила 6 нед.

Оценку эффективности лечения проводили на основании увеличения дистанции безболевого ходьбы, уменьшения количества и длительности приступов стенокардии, потребности в короткодействующих нитратах, а также субъективных жалоб больного (на боль и дискомфорт в нижних конечностях во время ходьбы, онемение нижних конечностей, боль и дискомфорт в области сердца, общую слабость,

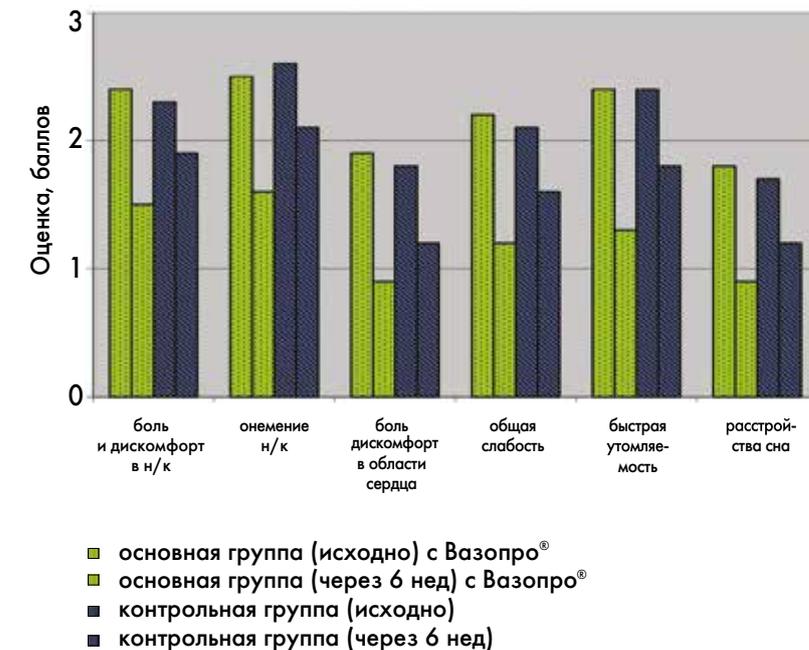


Рисунок 1. Изменения клинической симптоматики у пациентов на фоне лечения



Рисунок 2. Изменение дистанции безболевого ходьбы

Примечания: 1 статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между показателем дистанции безболевого ходьбы до начала терапии и через 6 нед. наблюдения у пациентов основной группы; 2 статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между показателем дистанции безболевого ходьбы через 6 нед. наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.

быструю утомляемость, расстройство сна). Степень выраженности жалоб определяли согласно шкале, где 0 – отсутствие жалоб, 1 – незначительная выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – значительная выраженность симптома.

Переносимость назначенного лечения оценивали следующим образом: «отлично» – побочные

эффекты в течение периода наблюдения не возникали; «хорошо» – возникали побочные эффекты, не требующие отмены препарата; «неудовлетворительно» – возникали побочные эффекты, требующие отмены лечения.

### Результаты и обсуждение

На фоне рекомендованной терапии отмечались улучшение

# Вазопро

**КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ АНТИИШЕМИЧЕСКИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР  
С СОСУДОРАСШИРЯЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ**



-  **Улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии**
-  **Улучшает сократительную способность миокарда**
-  **Уменьшает частоту приступов стенокардии**



# Вазопро

## МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Мельдоний

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Прочие кардиотонические препараты. Мельдоний. Код АТХ С01ЕВ

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Вазопро – структурный аналог  $\gamma$ -бутиробетаина – вещества, которое является предшественником карнитина. Препарат, угнетая активность  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, снижает биосинтез карнитина и транспорт жирных кислот с длинной цепью сквозь мембраны клеток, предотвращает накопление в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина А, таким образом предупреждая их негативное действие.

В результате уменьшения концентрации карнитина усиленно синтезируется  $\gamma$ -бутиробетаин, которому присущи сосудорасширяющие свойства.

Препарат оказывает выраженное кардиопротекторное действие.

При сердечной недостаточности он улучшает сократительную способность миокарда.

Увеличивает толерантность к физическим нагрузкам.

При стабильной стенокардии II и III функционального класса повышает физическую трудоспособность больных.

Уменьшает частоту приступов стенокардии.

При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения Вазопро улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, влияя на перераспределение мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

### В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В СЛЕДУЮЩИХ СЛУЧАЯХ:

#### ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ:

- стабильная стенокардия напряжения,
- хроническая сердечная недостаточность,
- кардиомиопатия,
- функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы.

#### ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

*Вазопро раствор:* вводят внутривенно. *Вазопро капсулы:* для приема внутрь. В связи с возможным возбуждающим эффектом препарат рекомендуется применять в первой половине дня.

*Заболевания сердца и сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения*

Доза составляет 500 мг - 1000 мг в сутки. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторить 2-3 раза в год.

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Побочные эффекты классифицированы по системам органов и частоте возникновения MedDRA:

часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ),

редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).

*Побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде.*

*Со стороны иммунной системы:* часто – аллергические реакции.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

часто – диспепсия.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата;
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (недостаточное количество данных по безопасности);
- Повышенное внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепной опухоли);
- Беременность и период лактации;
- Детский и подростковый возраст до 18 лет;
- Органические поражения центральной нервной системы (ЦНС).

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препарат можно комбинировать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами и антиагрегантами, антиаритмическими средствами, сердечными гликозидами, диуретиками, бронхолитиками и другими препаратами. Вазопро может потенцировать действие нитроглицерина, нифедипина,  $\beta$ -адреноблокаторов, антигипертензивных средств и периферических вазодилататоров.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ПАО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Амангельды, 59 "А" БЦ "Шартас", 9 этаж, тел. +7 (727) 267-64-63, факс: +7 (727) 267-63-73, e-mail: a.liadobruk@gmail.com

Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

РК-ЛС-5№122000 от 21.01.2016 г. до 21.01.2021 г.

РК-ЛС-5№019797 от 09.04.2013 г. до 09.04.2018 г.

самочувствия пациентов, уменьшение интенсивности боли и дискомфорта в нижних конечностях во время ходьбы, ощущений онемения нижних конечностей, боли и дискомфорта в области сердца; повышение работоспособности, нормализация сна, причем у пациентов основной группы (с использованием препарата Вазопро®) положительная динамика была более выраженной (рис. 1).

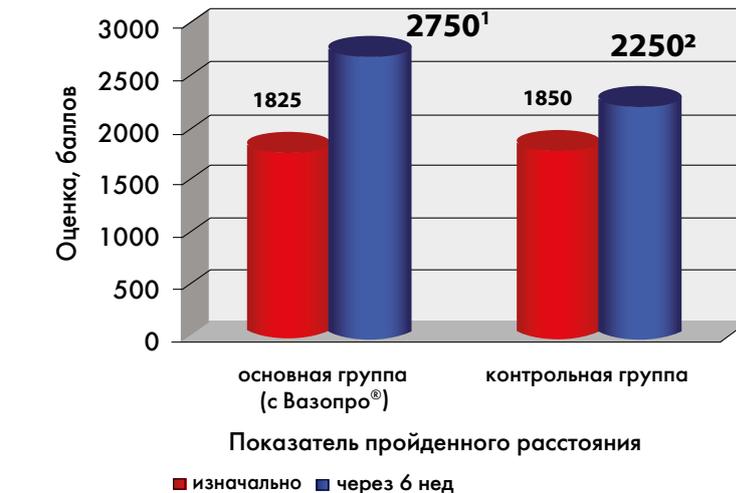
Через 6 нед. терапии у больных основной группы выявлены достоверное увеличение дистанции безболевой ходьбы и улучшение качества ходьбы (рис. 2–4), которое оценивалось с помощью анкетирования с использованием опросника для пациентов с АПАНК (увеличение показателей пройденного расстояния и скорости ходьбы).

В конце периода наблюдения у пациентов основной группы (на фоне приема Вазопро®) в сравнении с участниками контрольной группы зарегистрировано существенное уменьшение количества и продолжительности приступов стенокардии, снижение потребности в короткодействующих нитратах (табл.).

Переносимость назначенной терапии расценивалась как отличная у 93,33% больных основной группы и у 96,67% больных контрольной группы (побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали), как хорошая у 6,67% пациентов основной группы и 3,33% пациентов контрольной группы (на начальных этапах лечения отмечался незначительный дискомфорт в эпигастральной области, что не привело к отмене рекомендованного курса).

## Выводы

1. Использование препарата Вазопро® в дозе 1000 мг/сут. в комплексном медикаментозном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом (АПАНК и хронической ИБС) приводит к улучшению качества жизни больных, увеличению дистанции безболевой ходьбы.



**Рисунок 3.** Оценка качества ходьбы: динамика показателя пройденного расстояния

Примечания: 1 статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между показателем пройденного расстояния до начала терапии и через 6 нед. наблюдения у пациентов основной группы; 2 статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между показателем пройденного расстояния через 6 нед. наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.



**Рисунок 4.** Оценка качества ходьбы: динамика показателя скорости ходьбы

Примечания: 1 статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между показателем скорости ходьбы до начала терапии и через 6 нед. наблюдения у пациентов основной группы; 2 статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница между показателем скорости ходьбы через 6 нед. наблюдения у пациентов основной и контрольной групп.

2. Препарат Вазопро® в составе комплексной медикаментозной терапии больных с мультифокальным атеросклерозом способствует повышению эффективности проводимой антиангинальной терапии, что проявляется в виде уменьшения количества и длительности ангинозных атак, потребности в короткодействующих нитратах.

3. Применение препарата Вазопро® в комплексном медикаментозном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом хорошо переносится больными и не сопровождается побочными явлениями, требующими отмены лечения. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоров'я України», №1–2 (326–327), январь 2014 г., стр. 26–27.

# Фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона – новые возможности контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией



**Ю.А. Карпов** – профессор, руководитель отдела ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, г. Москва

Ключевым вопросом в ведении пациента с артериальной гипертензией является правильный выбор антигипертензивной терапии. В статье приводятся результаты исследований фиксированной комбинации нового представителя класса антагонистов рецепторов ангиотензина II азилсартана медоксомила и длительнодействующего тиазидоподобного диуретика хлорталидона, зарегистрированной для лечения пациентов с артериальной гипертензией. Продемонстрировано, что фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона может рассматриваться как приоритетный выбор у пациентов с показаниями для комбинированной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, сартаны, диуретики, фиксированная комбинация, Эдарби Кло.

Результаты исследований, проведенных в последние годы, позволили сделать вывод о том, что без эффективного контроля за уровнем артериального давления (АД) нельзя добиться значительного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. В относительно недавно опубликованном крупномасштабном эпидемиологическом исследовании, проводившемся в нескольких центрально- и восточноевропейских странах, было выявлено, что контроль за АД по-прежнему является недостаточным, причем это относится к пациентам, получающим антигипертензивную терапию [3]. По данным российского эпидемиологического исследования артериальной гипертензии (АГ) (ЭССЕ-РФ), распространенность АГ в нашей стране составляет 44%.

Из общего числа пациентов с АГ 73% осведомлены о наличии у них заболевания, 50% принимают антигипертензивные препараты, однако доля пациентов, у которых достигается контроль АД (целевой уровень АД менее 140/90 мм рт.ст.), составляет только 23% [4]. Вместе с тем, по данным недавно завершившегося исследования SPRINT, еще более интенсивный контроль систолического АД (САД) (у лиц без сахарного диабета и перенесенного инсульта), с достижением 120 мм рт.ст., сопровождается дополнительным достоверным снижением смертности как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин [5]. Новые доказательства необходимости более интенсивного снижения АД для улучшения прогноза у больных АГ с высоким риском осложнений были получены в опубликованном

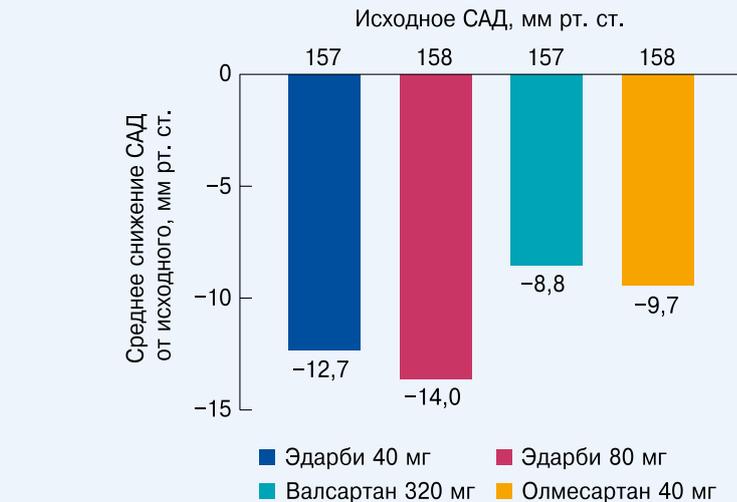
в конце 2015 г. мета-анализе, в который вошло 19 контролируемых клинических исследований с участием 44 989 пациентов с АГ [6]. Таким образом, проблема повышения эффективности лечения больных АГ путем улучшения контроля АД остается актуальной.

Правильный выбор антигипертензивного препарата или препаратов является ключевым вопросом в ведении пациента с АГ, тем более что в настоящее время существует большое количество препаратов для снижения АД. Один из классов препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), – антагонисты рецепторов ангиотензина II, или сартаны являются всё более часто назначаемыми лекарственными средствами для лечения АГ. Сартаны имеют большую доказа-



тельную базу в отношении церебропротекции, нефропротекции и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В большом количестве контролируемых исследований показана их способность не только замедлять темпы развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (уменьшение гипертрофии левого желудочка, снижение выраженности микроальбуминурии и протеинурии, замедление темпа снижения функции почек, церебропротекция), но и предупреждать органные поражения. Для этого класса препаратов характерна наиболее высокая приверженность пациентов к лечению за счет как высокой эффективности, так и хорошей переносимости. Азилсартана медоксомил – новый представитель класса антагонистов рецепторов ангиотензина II [7], в нашей стране он был зарегистрирован в 2014 г. Препарат является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II типа 1 (АТ1). Будучи пролекарством, азилсартана медоксомил быстро превращается в активную молекулу азилсартана (АЗЛ), которая избирательно препятствует развитию эффектов ангиотензина II путем блокирования его связывания с рецепторами АТ1 в различных тканях. Ангиотензин II является первичным вазоактивным гормоном РААС, его эффекты включают вазоконстрикцию, сердечную стимуляцию, стимуляцию синтеза и высвобождения альдостерона и, как следствие, почечной реабсорбции натрия. Блокада рецепторов АТ1 ингибирует отрицательный регулирующий ответ ангиотензина II на секрецию ренина, но итоговое повышение в плазме активности ренина и уровня циркулирующего ангиотензина II не подавляет антигипертензивного эффекта АЗЛ.

По данным экспериментальных исследований, отличительной особенностью АЗЛ является наиболее прочное и длительное связывание с рецептором АТ1 по сравнению с другими представителями этого класса [7]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что это фармакологическое свойство



**Рисунок 1.** Выраженность гипотензивного эффекта через 2 нед. терапии АЗЛ, валсартаном и ОЛМ (по [11])

обеспечивает АЗЛ преимущества в антигипертензивном эффекте. В прямых сравнительных исследованиях было установлено, что АЗЛ более эффективно снижает АД, чем другие представители группы блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА): олмесартан (ОЛМ), валсартан, а также ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприл [8]. При этом его большая эффективность была подтверждена не только при клиническом измерении АД, но и по данным суточного мониторинга АД (СМАД).

В клинических исследованиях АЗЛ продемонстрировал высокую эффективность в контроле АД в ночное время у пациентов с его повышением, что позволяет рекомендовать препарат для назначения таким больным [9]. Недавно было установлено, что недостаточное снижение АД в ночные часы (менее чем на 10%) или его ночное повышение ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [10].

Еще одной особенностью действия АЗЛ является более быстрое снижение АД [8]. В сравнительных исследованиях с сартанами (валсартан, ОЛМ) было выявлено, что через 2 нед. АЗЛ в большей степени снижает АД (рис. 1) [11]. Как было установлено ранее в исследовании VALUE, при более быстром дости-

жении целевого уровня АД снижается риск сердечно-сосудистых осложнений [12].

В крупномасштабном исследовании в условиях реальной клинической практики EARLY изучалась эффективность АЗЛ по сравнению с ИАПФ у 3897 больных АГ в Германии [13]. В течение 6 мес. лечения азилсартана медоксомил оказал более выраженный эффект на САД: по группе в целом среднее снижение САД при терапии АЗЛ составило 24,6 мм рт.ст., при терапии ИАПФ рамиприлом (в 90% случаев выбрали для лечения этот ИАПФ) – 21,3 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов с впервые выявленной АГ среднее снижение САД при терапии АЗЛ составило 27,3 мм рт.ст., при терапии рамиприлом – 23,4 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ).

Помимо влияния на АД следует отметить и целый ряд других благоприятных эффектов этого препарата, выявленных в экспериментальных исследованиях. В частности, в исследованиях на животных были получены данные о способности АЗЛ повышать чувствительность тканей к инсулину [14]. Было установлено, что препарат в большей степени, чем кандесартан, снижает концентрации глюкозы и жирных кислот в крови у мышей. Кроме того, АЗЛ снижает массу жировой ткани и уменьшает размеры адипоцитов, повышает экспрессию PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-

activated receptor  $\gamma$  – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом,  $\gamma$ ) и адипонектина [15]. Все эти данные свидетельствуют о том, что АЗЛ может быть эффективен в лечении пациентов с нарушениями углеводного обмена не только за счет снижения АД, но и благодаря своим дополнительным метаболическим эффектам [15].

Таким образом, антигипертензивный эффект АЗЛ при назначении в дозе 40 или 80 мг развивается в первые 2 нед. применения с достижением максимального эффекта через 4 нед. Антигипертензивный эффект может быть усилен при комбинированном применении препарата с другими гипотензивными средствами, включая диуретики и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

#### **Хлорталидон как оптимальный выбор для комбинированной терапии**

Тиазидоподобные диуретики рекомендуются либо как препараты первого выбора (в рекомендациях американских экспертов), либо как одна из пяти групп препаратов первой линии в лечении АГ (согласно европейским и российским рекомендациям) [1, 2, 15]. Если диуретики не используются в качестве стартовой терапии, то, как правило, они позиционируются как следующий препарат для присоединения к проводимой терапии, если необходимо ее усиление с целью достижения желаемого гипотензивного эффекта [1, 2, 15].

Врач может выбирать из нескольких тиазидоподобных или тиазидных диуретиков. В нашей стране наибольшее распространение в составе комбинированной терапии получили гидрохлортиазид (ГХТЗ) и индапамид, которые вместе с препаратами, блокирующими РААС, часто используются в составе фиксированных комбинаций. Такой диуретик, как хлорталидон (ХТД), недостаточно хорошо известен в России.

Хлорталидон получил популярность у зарубежных коллег после завершения исследования ALLHAT

[16]. Было обнаружено, что у пациентов с эссенциальной АГ и с одним дополнительным фактором риска ишемической болезни сердца, рандомизированных в группу ХТД, имело место значительное снижение частоты госпитализаций в связи с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с пациентами, рандомизированными в группы ИАПФ лизиноприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина или  $\alpha$ -адреноблокатора доксазозина независимо от влияния на уровень АД. Данные о том, что ХТД обладает преимуществами по сравнению с другими препаратами в профилактике хронической сердечной недостаточности, имеют огромное практическое значение. Хроническая сердечная недостаточность ассоциируется со значительным увеличением смертности, и на нее приходится большая доля в структуре затрат на здравоохранение, так как она является одной из наиболее частых и дорогостоящих причин госпитализаций у лиц старше 65 лет.

Следует отметить, что выбор между ХТД и ГХТЗ для контроля АД недавно был предметом активного обсуждения в научных журналах [17]. Было выявлено, что ХТД имеет преимущество в контроле суточного АД по сравнению с ГХТЗ, в то время как в одном из проведенных исследований был поставлен вопрос относительно эффективности ГХТЗ в снижении АД при использовании доз 12,5 и 25,0 мг [17].

В этой ситуации представляет интерес дополнительный анализ результатов крупного исследования первичной профилактики MRFIT, которое было начато в 1973 г. В этом исследовании впервые были представлены данные о преимуществе ХТД над ГХТЗ. В 1980 г. комитет советников исследования MRFIT рекомендовал изменить протокол лечения, отдав предпочтение ХТД как стартовой терапии АГ [17]. Это было связано с тем, что в клиниках, в которых применялся ГХТЗ, смертность от ишемической болезни сердца была на 44% выше, чем в других клини-

ках. База данных MRFIT (12 866 мужчин в возрасте от 35 до 57 лет) позволила провести прямое сравнение ГХТЗ и ХТД на каждом из визитов в ходе 7-летнего наблюдения, что стало предметом недавнего ретроспективного когортного анализа. Применение любого из препаратов значительно снижало риск развития сердечно-сосудистых событий в сравнении с таковым у лиц, прекративших лечение. Только в группе ХТД по сравнению с группой ГХТЗ лучше контролировалось АД, был ниже уровень холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности и достоверно (на 21%) ниже риск сердечно-сосудистых событий [17]. Среди исследованных параметров в группе ГХТЗ был выше уровень калия крови и ниже уровень мочевого кислоты. Еще в одном крупном клиническом исследовании – SHEP также было выявлено достоверное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с систолической АГ на фоне терапии ХТД [18]. Эти и другие данные, в частности результаты исследования ALLHAT, позволили американским экспертам считать ХТД предпочтительным диуретиком при лечении АГ [16, 19]. Следует напомнить, что ранее в исследованиях и ХТД, и ГХТЗ назначались в дозах 50 и 100 мг, так как в основном проводилась монотерапия. В последнее время ХТД рекомендуется в дозах 12,5 и 25 мг, при этом речь идет в основном о комбинированной терапии.

Необходимо отметить, что новыми доказательствами антигипертензивной эффективности ХТД стали результаты уже упоминавшегося исследования SPRINT [5]. Подавляющее большинство пациентов в этом исследовании принимали ХТД в составе комбинированной терапии, как в группе стандартного контроля (САД менее 140 мм рт. ст.), так и в группе интенсивного контроля (САД менее 120 мм рт. ст.), поскольку для такого контроля требовалось назначение 2–3 препаратов в среднем на одного пациента соответственно.



### Комбинация АЗЛ и ХТД в фиксированных дозах

Результаты практически всех крупномасштабных исследований в гипертензиологии свидетельствуют о том, что надежно контролировать АД с помощью только одного антигипертензивного препарата, без использования комбинированной терапии можно только у небольшого контингента больных АГ. Например, в исследовании LIFE лишь 11% пациентов, рандомизированных в группу лозартана, к концу исследования получали только один препарат, а в исследовании HOT комбинированная терапия потребовалась 63% пациентов, у которых был достигнут целевой уровень диастолического АД (ДАД) 90 мм рт.ст., и 74% больных, у которых были достигнуты значения ДАД 80 мм рт.ст. и ниже [20, 21].

В рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии/Всероссийского научного общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии назначение комбинации двух гипотензивных препаратов рассматривается как альтернатива монотерапии уже в начале лечения [1, 2]. Используются комбинации из двух, трех и более антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет действия препаратов на разные патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, как за счет использования меньших доз комбинируемых средств, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и снижение риска и уменьшение числа сердечно-сосудистых осложнений.

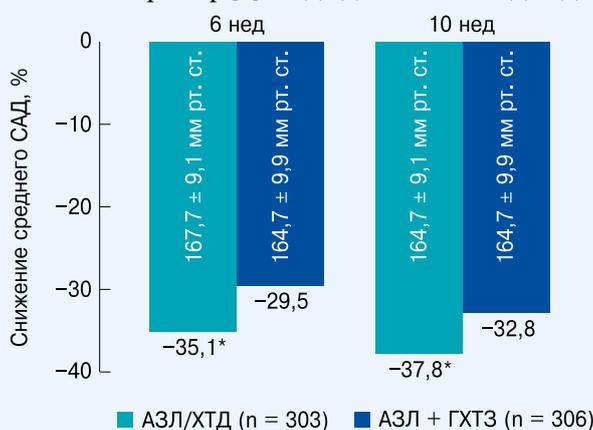
Применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям: препараты должны иметь взаимодополняющее действие; должно достигаться улучшение результата

при их совместном применении; препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций. В соответствии с российскими рекомендациями по АГ, к рациональным (эффективным) относятся ИАПФ + диуретик или БРА + диуретик, причем указывается на дополнительные преимущества комбинаций препаратов в фиксированных дозах, которые значительно повышают приверженность терапии [2].

Согласно современным представлениям, в повышении АД принимают участие различные механизмы и системы (РААС, симпатoadrenalовая, водно-солевая системы), тесно взаимодействующие между собой. Влияние на уровень АД антигипертензивных средств часто нарушается из-за активации контррегуляторных механизмов. Комбинация двух препаратов, фактически взаимодействующих с компенсаторными ответами каждого из них, значительно повышает частоту контроля за уровнем АД. Кроме того, в случае использования комбинации двух препаратов необходимые для этих целей дозы обычно ниже, чем те, которые требуются, когда компоненты используются в монотерапии. Всё это имеет огромное значение с точки зрения переносимости: частота развития побочных эффектов для большинства классов антигипертензивных препаратов носит четко дозозависимый характер [2].

Недавно появившаяся комбинация АЗЛ и ХТД в фиксированных дозах в полной мере отвечает этим требованиям. При создании этого лекарственного средства были проведены клинические рандомизированные исследования, в которых осуществлялся подбор наиболее эффективных и безопасных доз каждого из компонентов с другими фиксированными комбинациями на основе ГХТЗ и других классов препаратов (сартаны, ИАПФ) по контролю АД, включая СМАД.

В рандомизированном двойном слепом исследовании в течение 10 нед. сравнивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации АЗЛ/ХТД и свободной комбинации АЗЛ + ГХТЗ с титрованием доз в зависимости от уровня АД у пациентов с АГ II степени [22]. Вначале все включенные в исследование пациенты получали АЗЛ 40 мг в течение 2 нед., а затем были рандомизированы в группы АЗЛ/ХТД или АЗЛ + ГХТЗ: с 3-й по 6-ю неделю пациенты дополнительно к АЗЛ получали либо ХТД 12,5 мг, либо ГХТЗ 12,5 мг. С 7-й по 10-ю неделю диуретик назначали в повышенной дозе (до 25 мг), если целевое АД не достигалось (<140/90 мм рт.ст. или <130/80 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом или хронической болезнью почек). Первичной конечной точкой было изменение клинического САД через 6 и 10 нед.; вторичные конечные точки включали изменение клинического ДАД, а также САД и ДАД по дан-



**Рисунок 2.** Достоверно большее снижение среднего САД по данным СМАД через 6 и 10 нед. лечения в группе АЗЛ/ХТД, чем в группе АЗЛ + ГХТЗ (по [22]). \*  $p < 0,001$

ным СМАД. Другие конечные точки включали частоту достижения целевого АД.

На 6-й неделе, до титрования, разница средних значений по клиническому АД составила  $-5,6/-3,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) в пользу группы АЗЛ/ХТД по сравнению с группой АЗЛ + ГХТЗ. В начале 7-й недели титрование дозы диуретика потребовалось у 30,8% пациентов в группе АЗЛ/ХТД и у 45,9% в группе АЗЛ + ГХТЗ ( $p < 0,001$ ). В конце 10-й недели различие по клиническому АД оставалось большим в пользу группы АЗЛ/ХТД по сравнению с группой АЗЛ + ГХТЗ (разница средних значений  $-5,0/-2,7$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ). В конце 6-й и 10-й недели по данным СМАД в группе комбинации АЗЛ/ХТД отмечалось достоверно большее снижение среднего САД, чем в группе АЗЛ + ГХТЗ. В конце 6-й недели целевое АД было достигнуто у большего числа пациентов в группе АЗЛ/ХТД, чем в группе АЗЛ + ГХТЗ ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Несмотря на то что в группе АЗЛ + ГХТЗ было больше пациентов, которым потребовалось титрование дозы диуретика после 6-й недели, на 10-й неделе пропорция пациентов, достигших целевого АД, была больше в группе АЗЛ/ХТД, чем в группе АЗЛ + ГХТЗ ( $p = 0,013$ ) [22].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании сравнивали фиксированные комбинации АЗЛ/ХТД и ОЛМ/ГХТЗ с титрованием доз в зависимости от уровня АД у 1085 пациентов с АГ II степени. Исследование включало период «вымывания» 7–14 дней и 2-недельный период приема плацебо [23].

Первичной конечной точкой было изменение клинического САД через 4 и 8 нед. Основной вторичной конечной точкой служило изменение клинического САД в положении сидя от исходного до 4-й недели. Также оценивалась динамика среднего САД и ДАД по данным СМАД. По результатам клинического измерения АД определялось количество пациентов, у которых был достигнут целевой

уровень АД (САД  $< 140$  мм рт.ст. или  $< 130$  мм рт.ст. при наличии у пациента сахарного диабета или хронической болезни почек).

Изменения клинического САД были статистически достоверно более выраженными в группе АЗЛ/ХТД, чем в группе ОЛМ/ГХТЗ, несмотря на меньшую потребность в титровании до более высоких доз. У 51,7% пациентов в группе ОЛМ/ГХТЗ целевые уровни САД не были достигнуты к 4-й неделе, и у них потребовалось титрование с 20/12,5 мг до более высокой дозы 40/25 мг по сравнению с группой АЗЛ/ХТД; в группе с приемом низкой дозы титрование с 20/12,5 до 40/25 мг потребовалось лишь у 38,4% пациентов, а в группе с приемом высокой дозы титрование с 40/12,5 до 80/25 мг потребовалось у 34,7% пациентов.

Пациенты, у которых были достигнуты целевые уровни САД к 4-й неделе, продолжали получать свою стартовую дозу на протяжении всего исследования. В обеих группах АЗЛ/ХТД по сравнению с группой ОЛМ/ГХТЗ как на 4-й, так и на 8-й неделе отмечалось статистически достоверно более выраженное снижение 24-часового среднего САД.

Статистически достоверно больший процент пациентов удовлетворял предустановленным критериям ответа на лечение в обеих группах АЗЛ/ХТД, с низкой и высокой дозой, по сравнению с группой ОЛМ/ГХТЗ через 4 нед.; таким образом, в любой из групп АЗЛ/ХТД было меньше пациентов, у которых потребовалось титрование до более высокой дозы, чем в группе ОЛМ/ГХТЗ.

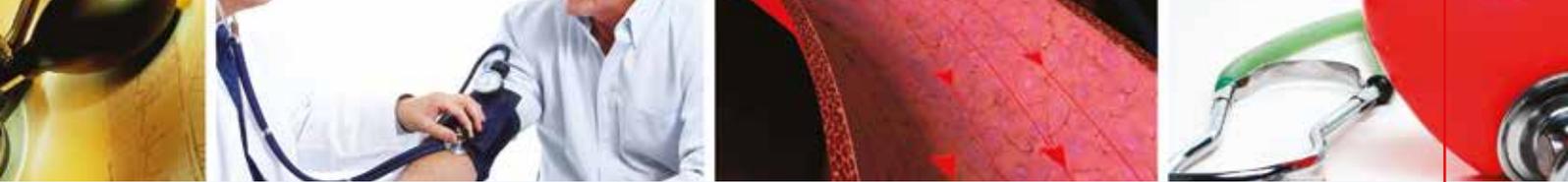
На 8-й неделе, после титрования до более высокой дозы у пациентов с неконтролируемым АД в конце 4-й недели, процент пациентов, ответивших на лечение, был сопоставимым в обеих группах АЗЛ/ХТД в отношении каждого из предустановленных критериев ответа. При этом в течение 12 нед. лечения комбинацией АЗЛ/ХТД 40/25 мг среднее снижение САД по данным клинического измерения составило 43 мм рт.

ст., а ДАД – 19 мм рт.ст. По данным СМАД, терапия привела к снижению САД на 34 мм рт.ст., ДАД – на 19 мм рт.ст. Количество пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни САД ( $< 140$  мм рт.ст.), составило 85%. Таким образом, у достоверно большего числа пациентов был достигнут уровень АД в соответствии с установленными критериями ответа на лечение в группах с низкой и высокой дозами АЗЛ/ХТД по сравнению с группой ОЛМ/ГХТЗ, несмотря на то что в группе ОЛМ/ГХТЗ у большего числа пациентов проводилось титрование до более высокой дозы [22].

В многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с использованием двойного слепого метода была продемонстрирована способность АЗЛ/ХТД значительно снижать АД. Как показали эти исследования, указанная комбинация имеет более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с ОЛМ и ГХТЗ.

#### Нежелательные явления

В предрегистрационных клинических исследованиях принимали участие почти 4000 пациентов с АГ, часть из которых получали комбинацию АЗЛ/ХТД от 6 мес. до 1 года [24]. В целом была отмечена хорошая переносимость АЗЛ/ХТД, а нежелательные явления были невыраженными и преходящими. Наиболее частыми нежелательными реакциями были головокружение (8,9%) и слабость (2%). Гипотония и синкопе на фоне приема АЗЛ/ХТД отмечены у 1,7 и 0,3% пациентов соответственно. Прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений 8,3% пациентов, получавших АЗЛ/ХТД, по сравнению с 3,2% пациентов, получавших АЗЛ, и с 3,2% пациентов, получавших ХТД. Причиной прекращения участия в исследовании чаще всего были повышение уровня сывороточного креатинина (3,6%) и головокружение (2,3%). Повышение уровня креатинина, которое встречается при лечении ИАПФ и сартанами, было транзиторным, непрогрессирующим и обратимым.



### Дозировка и назначение

Фиксированная комбинация АЗЛ медоксомила/ХТД назначается в дозе 40/12,5 мг один раз в день утром независимо от приема пищи. В большинстве случаев антигипертензивный эффект проявляется в течение 1–2 нед. лечения. При необходимости для достижения целевого АД дозу можно увеличить до 40/25 мг через 2–4 нед. Дальнейшее увеличение дозировки не рекомендуется. Комбинация двух препаратов показана больным с высоким или очень высоким риском, со II и III степенью повышения АД. Например, если исходно (до начала ле-

чения) уровень АД на 20/10 мм рт. ст. превышает установленный для данного пациента целевой уровень, то можно сразу назначать фиксированную комбинацию АЗЛ медоксомила/ХТД в дозе 40/12,5 мг.

### Заключение

Азилсартан является новым БРА с высокой аффинностью к рецепторам АТ1, который зарегистрирован для лечения пациентов с АГ. Препарат оказывает быстрое и выраженное гипотензивное действие в сравнении с другими представителями класса сартанов. Хлорталидон является длительно-

действующим тиазидоподобным диуретиком с доказанным в клинических исследованиях благоприятным влиянием на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ. Фиксированная комбинация АЗЛ медоксомила/ХТД по сравнению со свободными комбинациями АЗЛ медоксомила + ГХТЗ и ОЛМ + ГХТЗ оказывает более выраженный антигипертензивный эффект. Фиксированная комбинация АЗЛ медоксомила/ХТД в дозах 40 и 12,5/25 мг может рассматриваться как приоритетный выбор у пациентов с показаниями для комбинированной терапии. ■

### Список литературы

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guide-lines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2013. – V. 34. – №28. – P. 2159–2219.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: Клинические рекомендации // Кардиол. вестн. – 2015. – №1. – С. 3–30.
3. Sever P.S., Messerli F.H. Hypertension management 2011: optimal combination therapy // Eur. Heart J. – 2011. – V. 32. – №20. – P. 2499–2506.
4. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2014. – Т. 13. – №6. – С. 4–11.
5. SPRINT Research Group; Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control // N. Engl. J. Med. – 2015. – V. 373. – №22. – P. 2103–2116.
6. Xie X., Atkins E., Lv J. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2016. – V. 387. – №10017. – P. 435–443.
7. Baker W.L., White W.B. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension // Ann. Pharmacother. – 2011. – V. 45. – №12. – P. 1506–1515.
8. Perry C.M. Azilsartan medoxomil: a review of its use in hypertension // Clin. Drug Investig. – 2012. – V. 32. – №9. – P. 621–639.
9. Rakugi H., Enya K., Sugiura K., Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study // Hypertens. Res. – 2012. – V. 35. – №5. – P. 552–558.
10. de la Sierra A., Banegas J.R., Segura J. et al.; CARDIORISC Event Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study // J. Hypertens. – 2012. – V. 30. – №4. – P. 713–719.
11. White W.B., Weber M.A., Sica D. et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension // Hypertension. – 2011. – V. 57. – №3. – P. 413–420.
12. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // Lancet. – 2004. – V. 363. – №9426. – P. 2022–2031.
13. Gitt A.K., Baumgart P., Bramlage P. et al.; EARLY Registry Group. EARLY Treatment with azilsartan compared to ACE-inhibitors in anti-hypertensive therapy – rationale and design of the EARLY hypertension registry // BMC Cardiovasc. Disord. – 2013. – V. 13. – P. 46.
14. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д. и др. от имени экспертов РМОАГ. Азилсартана медоксомил – расширение возможностей в улучшении контроля артериального давления // Систем. гипертен. – 2014. – №3. – С. 95–98.
15. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в лечении артериальной гипертонии у пациентов с метаболическими нарушениями // Систем. гипертен. – 2014. – №4. – С. 58–61.
16. ALLHAT Officers and Coordinators; ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – V. 288. – №23. – P. 2981–2997.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Атмосфера. Новости кардиологии», №1, 2016 г., стр. 2–7.

# Дебют синдрома Маршалла во взрослом возрасте



**К.А. Лыткина** – к.м.н., Е.Ю. Ильина  
ГБУЗ «ГКБ №4» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Синдром Маршалла, или PFAPA-синдром, – периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, лимфаденит. Заболевание носит циклический характер, в большинстве случаев эпизоды повторяются в течение 4–8 лет с интервалами между приступами от 2 до 12 нед. Этиология синдрома Маршалла неизвестна. Дебют обычно приходится на 5-летний возраст, однако в редких случаях заболевание начинается в возрасте 40–50 лет. Наследственная предрасположенность синдрома Маршалла не доказана, поэтому он не входит в группу периодических синдромов, но чаще всего рассматривается в этой группе заболеваний. В статье приводится клинический случай развития синдрома Маршалла у пациентки в возрасте 50 лет с жалобами на боли в горле, суставах, приступы лихорадки, сопровождавшиеся ознобами. В связи с выявлением высоких титров АСЛ-О и анамнезом перенесенного рожистого воспаления обсуждалась роль стрептококковой инфекции в развитии заболевания. В статье подробно разобраны критерии диагноза PFAPA-синдрома, а также возможные пути медикаментозной терапии. На клиническом примере продемонстрировано проведение дифференциального диагноза между синдромом Маршалла и болезнью Стилла.**

**Ключевые слова:** синдром Маршалла, PFAPA-синдром, периодические синдромы, лихорадка, стрептококковая инфекция.  
К.А. Lytkina, E.Yu. Il'ina  
City Clinical Hospital No.4, Moscow

## Marshall syndrome onset in adults: case report

Marshall syndrome (PFAPA syndrome) is characterized by periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis. In most patients, the episodes of the disease recur for 4 to 8 years with the intervals between the recurrences of 2 to 12 weeks. The etiology of Marshall syndrome is still elusive. The disease usually manifests at age 5. However, in rare cases, the onset of this disorder occurs at age 40–50. Hereditary predisposition to Marshall syndrome is not evident, therefore, this disease is not included into the group of periodic syndromes. Nevertheless, PFAPA syndrome is regarded as a periodic syndrome. The paper discusses Marshall syndrome in 50-year woman with complaints of sore throat, joint pain, and episodes of fever and shivering. Considering high titers of ASO and prior erysipelas inflammation, possible role of streptococcal infection was discussed. The paper describes in detail diagnostic criteria for PFAPA syndrome and potential approaches to medical therapy. Case report illustrates differential diagnosis between Marshall syndrome and Still disease.

**Keywords:** Marshall syndrome, PFAPA syndrome, periodic syndromes, fever, streptococcal infection.

Синдром Маршалла (G.S. Marshall), или PFAPA-синдром (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis), – периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аденит – был впервые описан в 1987 г. [1]. В симптомокомплекс заболевания входит лихорадка до 40°C с ознобом, лихорадочный приступ продолжается около 5 дней, в дальнейшем температура самостоятельно снижается. Заболевание носит циклический характер, с интервалами между при-

ступами от 2 до 12 нед. [2]. Дебют заболевания наблюдается обычно в 5-летнем возрасте [3], однако в редких случаях заболевание начинается в возрасте 40–50 лет. Средняя длительность между первым и последним эпизодами составляет 3 года 7 мес. ±3,5 года. В большинстве случаев эпизоды повторяются в течение 4–8 лет [4].

Этиология синдрома Маршалла неизвестна. Обсуждалась возможная роль в возникновении заболевания активации латентной вирусной

инфекции. Возможен аутоиммунный механизм развития заболевания (на это указывает быстрый эффект от применения кортикостероидов (ГКС)). Эффективность тонзилэктомии у детей в прекращении лихорадочных приступов говорит о возможной роли стрептококковой инфекции [3].

Синдром Маршалла формально не входит в группу периодических синдромов, т.к. его наследственная предрасположенность не доказана. Тем не менее PFAPA-синдром обыч-

но рассматривается именно в этой группе заболеваний.

Критерии диагноза PFAPA-синдрома (Thomas et al., 1999) [5]:

- периодическая фебрильная лихорадка;
- начало заболевания в раннем возрасте (до 5 лет);
- симптомы поражения респираторного тракта при отсутствии инфекции;
- афтозный стоматит;
- шейный лимфаденит;
- фарингит/тонзиллит;
- исключена циклическая нейтропения;
- наличие бессимптомных интервалов;
- нормальный рост и развитие.

Критерии разработаны для детей, поэтому в редких случаях возникновения данного синдрома у взрослых не все из них применимы.

### Клинический случай

В ревматологическое отделение ГКБ №4 в июле 2015 г. поступила пациентка Б., 56 лет, с жалобами на боли в мышцах, периодические боли и першение в горле, покашливание, слабость, утомляемость, периодическое повышение температуры до

фебрильных цифр с ознобом, продолжающиеся в течение 1–7 дней, проходящие самостоятельно, эпизоды стоматита, появление фиолетового пятна на правой голени.

Из анамнеза известно, что в первые повышение температуры до фебрильных цифр, сопровождающееся лимфаденопатией, болями в горле, наблюдалось в 1996 г. и было расценено как проявление стрептококковой инфекции (возможно, ревматизма).

В 2009 г. (в возрасте 50 лет) перенесла эпизод болей в горле, увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов, лихорадку до 40°C, сопровождавшуюся ознобом, явления стоматита. Приступ длился около суток, пациентка получала антибактериальную терапию. Через несколько месяцев повторился эпизод фебрильной лихорадки, вновь назначалась антибактериальная терапия. В дальнейшем отмечала периодические ознобы.

В июне 2014 г. вновь возникли боли в горле, фебрильная лихорадка в течение суток, температура нормализовалась самостоятельно. С этого времени у пациентки каждые 2–3 мес. отмечались эпизоды лихорадки, сопровождавшиеся слабостью, миалгиями, болями в горле, сухостью во рту, заложенностью носа. Длительность приступов – около 3–6 дней с дальнейшей нормализацией температуры. Последний лихорадочный эпизод наблюдался в мае 2015 г.

В сентябре 2014 г. у пациентки появилось гиперемированное пятно на передней поверхности левой голени, расцененное как рожистое воспаление. Через несколько дней появилось аналогичное пятно на задней поверхности правой голени с отслойкой эпителия, амбулаторно было проведено вскрытие образовавшегося пузыря с эвакуацией серозной жидкости. С этого времени динамика пятна не наблюдалась (рис. 1).

Пациентка неоднократно обследовалась по поводу лихорадки в инфекционных стационарах, данных за инфекционные заболевания не получено, проводилась антибактериальная терапия. В июле 2015 г. обследована в кардиологическом отделении

с подозрением на инфекционный эндокардит, однако данных за эндокардит также не получено, при биопсии поврежденного участка на голени выявлены неспецифические изменения, расцененные как гиперпигментация. В анализах мочи выявлена лейкоцитурия, по поводу чего пациентка получала антибактериальную терапию. В анализе крови было выявлено повышение титра АСЛ-О до 1223 МЕ/мл, назначена бициллино-терапия (4 инъекции бициллина-5 1,5 млн ЕД в/м).

Сопутствующие заболевания: врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки; стеноз легочной артерии – диагностирован в детстве. В 2010 г. – травма головы, с этого времени отмечается повышение артериального давления.

В ревматологическом отделении ГКБ №4 для уточнения генеза лихорадочных приступов проведено обследование. ЭГДС: выявлен антральный эрозивный гастрит; колоноскопия: атрофический колит, хронический внутренний геморрой в стадии ремиссии; УЗИ брюшной полости и почек: гепатомегалия, диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза, состояние после холецистэктомии, диффузные изменения поджелудочной железы, киста левой почки; УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения щитовидной железы, увеличение яремных лимфоузлов; Эхо-КГ: подтвержден врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки со сбросом крови слева направо, стеноз легочной артерии, легочная гипертензия с градиентом давления на легочной артерии 38 мм рт.ст.). Проведена компьютерная томография грудной клетки: КТ-картина единичных мелких плевропульмональных спаек на фоне эмфизематозных вздутий в средней доле правого легкого. Лимфатические узлы средостения в пределах нормальных величин. КТ органов брюшной полости: киста левой почки, жировой гепатоз. При МРТ головного мозга патологии не выявлено.

В клиническом анализе крови, анализах мочи (в т.ч. по Нечипоренко) патологии не выявлено.



Рисунок 1. Пятно, оставшееся на голени пациентки после рожистого воспаления

Посев крови и мочи: роста нет. В биохимическом анализе крови: уровень СРБ – 0,42 мг/л, ферритин – 171,2 мкг/л. Обращал внимание, сохраняющийся высокий уровень АСЛ-О (1000 МЕ/мл). Анализ крови на другие инфекции (малярия, вирус герпеса, йерсинии, боррелии, бруцеллы, сальмонеллы) отрицательны. Иммунологический анализ крови без патологии.

Пациентке было также проведено иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи (показатели в пределах нормы, моноклональной секреции не выявлено) и исследование костного мозга (пунктат костного мозга гиперклеточный, состав полиморфный, гранулоцитопоз в пределах нормы. Эритроцитоз нормобластический, слегка активизирован). Иммунофенотипическая характеристика клеток костного мозга: лимфоциты aberrантного иммунофенотипа не выявлены; снижен процент субпопуляций Т- и NK-лимфоцитов.

Таким образом, основные симптомы, имевшиеся у пациентки, – это боли в горле, суставах, приступы лихорадки, сопровождавшиеся ознобами. В сочетании с высокими титрами АСЛ-О и перенесен-

ным рожистым воспалением данные симптомы могли указывать на стрептококковую инфекцию. Однако периодичность приступов лихорадки (до мая 2015 г.), отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, лимфаденопатия и эпизоды стоматита дали основание заподозрить один из периодических синдромов – синдром Маршалла, или PFAPA-синдром.

Симптомы, имевшие место у пациентки, соответствовали большинству критериев синдрома Маршалла (кроме второго и последнего критериев, применимых только для детей). Сомнение вызывало лишь то, что с мая 2015 г. приступов фебрильной лихорадки не наблюдалось.

Была выбрана следующая тактика лечения. Возобновление бициллинотерапии (с учетом возможного объяснения лихорадки стрептококковой инфекцией, а также этиологическим фактором PFAPA-синдрома). В случае урежения или прекращения приступов продолжить бициллинотерапию. В случае неэффективности – назначить блокатор  $H_2$ -гистаминовых рецепторов циметидин (в литературе описан возможный положительный эффект данного препарата при синдроме

Маршалла [6]) и попытаться купировать приступ большими дозами ГКС (по литературным данным, применение больших доз ГКС при синдроме Маршалла может оказать положительный эффект и улучшить прогноз, а именно – сделать приступы более редкими и препятствовать их возникновению [7]).

С августа 2015 г. больная получает бициллин-5 1,5 млн ЕД в/м 1 р./нед. Приступы лихорадки не рецидивируют уже в течение 13 мес. Самочувствие удовлетворительное. Заболевание длилось около 7 лет. Возможно, мы можем говорить о выздоровлении пациентки, в таком случае проводимая бициллинотерапия у пациентки взрослого возраста явилась аналогом тонзиллэктомии у детей и привела к прекращению лихорадочных приступов. Интересно, что у больной остается повышенный титр АСЛ-О, поэтому лечение бициллином-5 продолжается.

Продемонстрированный клинический случай подтверждает, что, несмотря на крайне редкое возникновение PFAPA-синдрома во взрослом возрасте, болезнь Стилла не должна выпадать из дифференциально-диагностического поиска врача. ■

### Список литературы

1. Marshall G.S., Edwards K.M., Louton A.R. PFAPA syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1989. – Vol. 8 (9). – P. 658–659.
2. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Louton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis // *J. Pediatr.* – 1987. – Vol. 110 (1). – P. 43–46.
3. Thomas K.T., Feder H.M., Louton A.R., Edwards K.M. Periodic fever syndrome in children // *J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 135. – P. 15–21.
4. Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р. PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный аденит – Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis), или синдром Маршалла, у детей // Научно-практическая ревматология. Ассоциация ревматологов России (М.), Институт ревматологии РАМН (М.). – 2005. – №5. – С. 80–83 [Kuz'mina N.N., Movsisjan G.R. PFAPA (periodicheskaja lihoradka, aftoznyj stomatit, faringit, shejnyj adenit – Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis), ili sindrom Marshalla, u detej // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. Associacija revmatologov Rossii (M.), Institut revmatologii RAMN (M.). – 2005. – №5. – S. 80–83 (in Russian)].
5. Thomas K.T., Edwards K.M. Periodic fever syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18 (1). – P. 68–69.
6. Фёдоров А.М., Таточенко М.Д., Бакрадзе М.Д., и др. Синдром PFAPA (лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита) // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2006. – №6. URL: <http://www.medicus.ru/stomatology/specialist/sindrom-pfapa-lihoradki-aftoznogo-stomatita-faringita-i-shejnogo-limfadenita-32526.phtml> (дата обращения: 28.08.2016) [Fjodorov A.M., Tatchenko M.D., Bakradze M.D., i dr. Sindrom PFAPA (lihoradki, aftoznogo stomatita, faringita i shejnogo limfadenita) // Medicinskij nauchnyj i uchebno-metodicheskij zhurnal. – 2006. – №6. URL: <http://www.medicus.ru/stomatology/specialist/sindrom-pfapa-lihoradki-aftoznogo-stomatita-faringita-i-shejnogo-limfadenita-32526.phtml> (data obrashhenija: 28.08.2016) (in Russian)].
7. Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О., Федоров Е.С. Современный взгляд на вопросы диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний у детей // *Лечащий врач.* – 2008. – №4. URL: <http://www.lvrach.ru/2008/04/5001158/> (дата обращения: 28.08.2016) [Kuz'mina N.N., Movsisjan G.R., Salugina S.O., Fedorov E.S. Sovremennyj vzgljad na voprosy diagnostiki i lechenija autovospalitel'nyh zabolevanij u detej // Lechashhij vrach. – 2008. – №4. URL: <http://www.lvrach.ru/2008/04/5001158/> (data obrashhenija: 28.08.2016) (in Russian)].

Впервые опубликовано в «РМЖ», №7, 2017 г., стр. 485–487.



# Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации



**Е.Л. Насонов**<sup>1,2</sup> – академик РАН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой  
<sup>1</sup> ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, г. Москва  
<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, г. Москва

В лекции рассмотрены современные тенденции, касающиеся стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита (РА), в свете рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR) и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР). Подчеркивается важнейшая роль стратегии терапии РА, основанной на принципах «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T), ключевое место в реализации которой занимает ранняя активная контролируемая терапия метотрексатом (MT). Обсуждается место в терапии глюкокортикоидов и особенно генно-инженерных биологических препаратов, рациональное применение которых в комбинации с MT позволяет добиться ремиссии у большинства больных.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метотрексат, глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты, ремиссия.

**E.L. Nasonov**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>2</sup> Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

## Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines

The lecture considers the present trends in the strategy of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA) in the light of the guidelines by the European League Against Rheumatism, the American College of Rheumatology and the All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatologists of Russia». It emphasizes the most important role of the treat-to-target RA treatment strategy, the key place of which is occupied by early controlled active therapy with methotrexate (MT). The therapeutic place of glucocorticoids and especially biologic agents, the rational use of which in combination with MT allows a remission to be achieved in most patients, is discussed.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, methotrexate, glucocorticoids, biologic agents, remission.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ) неизвестной этиологии, характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Осознание медицинской и социальной значимости РА и неудовлетворенность результатами лечения этого заболевания в кон-

це XX в. послужили мощным стимулом для разработки широкого спектра инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [3, 4], многие из которых с успехом применяются для лечения других

ИВРЗ (табл. 1). Внедрение ГИБП позволило не только существенно улучшить результаты лечения, но и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования ИВРЗ. Очевидно, что именно высокая эффективность препаратов, ингибирующих активность ФНО-α или блокирующих ИЛ-6-рецепторы, явилась решающим доказательством фундаментальной роли этих цитокинов в иммунопатогенезе РА [5].

Таблица 1. Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Другие зарегистрированные показания
<b>Ингибиторы ФНО-α</b>			
ИНФ	Химерные МАТ к ФНО-α	Ингибция связывания ФНО-α с рецептором	БК, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз
АДА	Человеческие МАТ к ФНО-α	То же	БК, язвенный колит, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз
ГЛМ	То же	« »	АС, ПсА
ЦЗП	Пэглированный Fab' -фрагмент гуманизированных МАТ к ФНОα	« »	БК
ЭТЦ	Гибридный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« »	ЮИА, ПсА
<b>ГИБП с другим механизмом действия</b>			
АБЦ	Гибридный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2- и CH3-доменами IgG1	Ингибция костимуляции Т-клеток	ЮИА
ТЦЗ	Гуманизированные МАТ к ИЛ-6-рецептору	Блокирование сигнализации ИЛ-6	Полиартикулярный и системный ЮИА
РТМ	Химерные МАТ к SL20-антигену В-клеток	Истощение В-клеток	АНЦА-ассоциированный васкулит

**Примечание:** ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ГЛМ – голимумаб, ЦЗП – цертолизумаба пэгол, ЭТЦ – этанерцепт, АБЦ – абатацепт, ТЦЗ – тоцилизумаб, РТМ – ритуксимаб, ИЛ – интерлейкин, CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, БК – болезнь Крона, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориатический артрит, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Однако в процессе широкого применения ГИБП в реальной клинической практике стало очевидным, что кардинальное улучшение прогноза зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА в целом на основе рационального использования стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), которые применяются в ревматологии в течение уже многих лет [6, 7].

Современная стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) [8, 9], подготовленных группой экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR) [10–14]. Эти подходы легли в основу рекомендаций многих национальных ревматологических ассоциаций, в том числе Американской коллегии ревмато-

логов (ACR) [15] и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) [16, 17].

Напомним, что общие принципы стратегии «Лечение до достижения цели» при РА включают следующие основные положения [8, 9]:

- Лечение РА следует проводить на основе тесного взаимодействия врача и пациента.
- Лечение БПВП должно начинаться как можно раньше («окно возможностей» – window of opportunity), желательно в течение первых 3 мес. от момента развития первых симптомов РА.
- Основная цель лечения – достижение (и поддержание) ремиссии (при раннем РА) и/или низкой активности воспаления (при развернутом РА), позволяющей сохранить трудоспособность, качество жизни и снизить риск пре-

ждевременной летальности.

- Важнейший путь для достижения этой цели – подавление локального и системного воспаления с использованием противоревматических препаратов, обладающих различными механизмами действия.
- Тщательный подбор терапии, основанный на оценке стандартизованных индексов активности заболевания в динамике (tight control), способствует достижению цели лечения.

Следует обратить внимание на определенные различия в концепции подготовки материалов экспертами-ревматологами EULAR и АРР, с одной стороны, и АСР – с другой [15]. Если эксперты EULAR и АРР представили рекомендации (recommendation) по ведению пациентов с РА, то американские ревматологи обозначили свои предложения как «руководящие указания, дирек-



тивы» (guideline). В результате ими были разработаны 32 рекомендации, разделенные на три группы: лечение раннего РА (7 рекомендаций), лечение развернутого (established) РА (15 рекомендаций) и лечение пациентов с высоким риском коморбидных заболеваний (10 рекомендаций). Выделено два уровня рекомендаций: «строгие» (strong), которые подразумевают **целесообразность** назначения соответствующего лечения подавляющему большинству пациентов, и «условные» (conditional), которые подчеркивают **возможность** назначения соответствующей терапии большинству (>50%) пациентов. Отметим, что методологические аспекты подготовки материалов основаны на использовании системы GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [18], суть которой заключается в формулировании вопросов, организованных согласно системе PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcomes). Ключевые принципы рекомендаций ACR (2015) следующие: фокус на наиболее распространенные и типичные клинические ситуации; лечение РА должны проводить ревматологи; в подавляющем большинстве случаев лечение следует начинать с монотерапии МТ; лечение следует проводить оптимальными дозами БПВП не менее 3 мес.; следует принимать во внимание стоимость лечения (хотя детальный анализ соотношения эффективность/стоимость не проводился); обязательна оценка активности болезни и функционального статуса с использованием стандартизованных, валидированных индексов; если у пациентов достигается низкая активность или ремиссия, смена терапии остается на усмотрение лечащего врача с учетом мнения пациента; **предпочтение** одного препарата над другим подразумевает, что этот лекарствен-

ный препарат следует назначать в **первую очередь**, однако это не значит, что другой препарат **противопоказан**, и его также можно использовать в «**определенных ситуациях**». Общая характеристика рекомендаций EULAR, ACR и APP представлена в табл. 2. Рассмотрим некоторые основные положения.

Новые рекомендации EULAR, ACR и APP укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели» [19]. Это в первую очередь связано с совершенствованием тактики назначения МТ, которая основана на быстрой эскалации дозы, приеме фолиевой кислоты и применении подкожной формы МТ, что позволяет существенно повысить эффективность, переносимость и приверженность терапии, снизить риск лекарственных НР [19–23].

Согласно современным рекомендациям, лечение МТ рекомендуется инициировать всем пациентам с ранним РА и даже с недифференцированным артритом (НДА) при высоком риске трансформации болезни в РА. Общепринятое определение НДА отсутствует. Мы рассматриваем НДА как воспалительное поражение одного или нескольких суставов, которое не может быть отнесено к какой-либо определенной нозологической форме, поскольку не соответствует классификационным критериям РА или какого-либо другого заболевания. В этом отношении рекомендации, касающиеся применения МТ, напоминают эмпирическую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия с последующей сменой на препарат более узкого действия в соответствии с выделенным бактериальным патогеном (деэскалацией), которая является стандартом ведения пациентов с пневмонией. Следует

особо подчеркнуть, что МТ широко используется при широком круге ИВРЗ (спондилоартриты, ПсА, системная красная волчанка и системные васкулиты и даже остеоартрит), т.е. с теми заболеваниями, которые могут начинаться с поражения суставов в рамках НДА. В то же время терапия МТ рассматривается как перспективный подход в отношении не только индукции, но и поддержания ремиссии, в том числе у пациентов, которые нуждаются в интенсификации терапии, а именно комбинированной терапии МТ и ГК, МТ и стандартными БПВП или МТ и ГИБП [24, 25].

Анализ результатов длительных наблюдательных исследований и национальных регистров свидетельствует о положительном влиянии длительной контролируемой терапии МТ на прогноз болезни, а именно: снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений [26], увеличении общей продолжительности жизни [19], уменьшении потребности в протезировании суставов [27]. Следует обратить внимание на низкую частоту тяжелых, требующих прерывания лечения НР, включая инфекционные осложнения [28], поражение легких [29, 30] и печени [31], отсутствие (или низкую частоту) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА [32]. Более того, МТ потенцирует противовоспалительное действие ГИБП за счет различных механизмов, в том числе снижая их иммуногенность, улучшая фармакокинетические параметры, а также благодаря недавно расшифрованным уникальным механизмам противовоспалительной активности, дополняющим «таргетные» эффекты ГИБП [19] (рис. 1). Примечательно, что «кардиопротективный» эффект МТ, вероятно, связан не только с подавлением «воспалительно-

го» компонента патогенеза атеросклеротического поражения сосудов, но и с уникальным «антиатерогенным» действием на сосудистый эндотелий и обмен липидов [19, 26].

Таблица 2. Российские и международные рекомендации по лечению ревматоидного артрита

APR, 2014 [16]	ACR, 2015 [15]	EULAR, 2013 [11]
<p><b>Рекомендация 1.</b> Основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (уровень доказательности А), снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания (уровень доказательности С)</p>	<p><b>Рекомендация 1.</b> После постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше (уровень доказательности А)</p>	<p>При раннем РА <b>Рекомендация 1.</b> Независимо от активности заболевания следует использовать стратегию «Лечение до достижения цели» (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)</p>
<p><b>Рекомендация 2.</b> Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения – врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С)</p>	<p><b>Рекомендация 2.</b> Во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 2.</b> Если активность заболевания низкая и пациенты не принимали БПВП:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию с другим БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая);</li> <li>• применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию двумя БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)</li> </ul>
<p><b>Рекомендация 3.</b> Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта (уровень доказательности С)</p>	<p><b>Рекомендация 3.</b> У пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (каждые 1–3 мес.), и, если не наблюдается улучшения через 3 мес. или цель лечения (ремиссия/низкая активность) не достигнута через 6 мес., терапию следует модифицировать (уровень доказательности В)</p>	<p><b>Рекомендация 3.</b> Если активность заболевания умеренная или высокая и пациенты не принимали БПВП:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию двумя БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная);</li> <li>• применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированную терапию двумя БПВП (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная)</li> </ul>
<p><b>Рекомендация 4.</b> Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей НПВП, ГК, БПВП и ГИБП (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 4.</b> МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 4.</b> Если активность заболевания остается умеренной или высокой, несмотря на монотерапию БПВП (с ГК или без них), применить комбинированную терапию БПВП, или комбинированную терапию БПВП и ингибиторами ФНО-α, или ГИБП с другими механизмами действия, а не продолжать монотерапию БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)</p>
<p><b>Рекомендация 5.</b> Для уменьшения боли в суставах применяют НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 5.</b> При наличии противопоказаний для применения МТ (или ранней непереносимости) в качестве компонента стратегии «первой линии» следует рассматривать ЛЕФ или СУЛЬФ (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 5.</b> Если активность заболевания остается умеренной или высокой, несмотря на монотерапию БПВП:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• предпочтительнее использовать монотерапию ингибиторами ФНО-α, а не монотерапию ТОФА (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная);</li> <li>• использовать комбинированную терапию МТ и ингибиторами ФНО-α, а не комбинированную терапию МТ и ТОФА (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная)</li> </ul>



APP, 2014 [16]	ACR, 2015 [15]	EULAR, 2013 [11]
<p><b>Рекомендация 6.</b> Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес. от момента появления симптомов поражения суставов (уровень доказательности В)</p>	<p><b>Рекомендация 6.</b> У пациентов, не получавших БПВП (DMARD-naive), независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 6.</b> Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение БПВП или ГИБП, добавить низкие дозы ГК (уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная)</p>
<p><b>Рекомендация 7.</b> В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 мес.), модифицировать план лечения в зависимости от активности заболевания (уровень доказательности А); оценка эффективности терапии должна основываться на стандартизованных индексах, включающих клинико-лабораторные признаки воспаления суставов, функциональное состояние и трудоспособность пациентов; прогрессирование деструкции следует оценивать каждые 6–12 мес. при раннем РА и каждые 12 мес. при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, независимо от ее клинической эффективности (уровень доказательности В/С)</p>	<p><b>Рекомендация 7.</b> В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес. болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП) (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 7.</b> Если развивается обострение заболевания, добавить ГК в максимально возможно низкой дозе и в течение максимально возможно короткого времени (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
<p><b>Рекомендация 8.</b> МТ – препарат «первой линии», должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (уровень доказательности А) и НДА при высокой вероятности развития РА (уровень доказательности С)</p>	<p><b>Рекомендация 8.</b> Если при применении стратегии «первой линии» цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП (уровень доказательности D)</p>	<p><u>При развернутом РА</u> <b>Рекомендация 8 (1).</b> Независимо от активности заболевания следует использовать стратегию «Лечение до достижения цели» (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая)</p>
<p><b>Рекомендация 9.</b> Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенологическое исследование грудной клетки (уровень доказательности С); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (уровень доказательности В)</p>	<p><b>Рекомендация 9.</b> У пациентов с недостаточным эффектом стратегии, основанной на применении МТ и/или других БПВП (с ГК или без них), следует рассмотреть назначение ГИБП (ингибиторы ФНО-α, АБЦ, ТЦЗ и, при особых показаниях, РТМ) (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 9 (2).</b> Если активность заболевания низкая и пациент не принимал БПВП, рекомендуется применить монотерапию БПВП (в первую очередь МТ), а не ингибиторы ФНО-α (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)</p>
<p><b>Рекомендация 10.</b> Назначение МТ должно быть индивидуализированным. При отсутствии противопоказаний (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед. с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед.) до 25–30 мг/нед. в зависимости от эффективности и переносимости (уровень доказательности В)</p>	<p><b>Рекомендация 10.</b> При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначить другой ГИБП; в случае неэффективности первого ингибитора ФНО-α можно назначить другой ингибитор ФНО-α или ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 10 (3).</b> Если активность умеренная или высокая и пациент не принимал БПВП:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• предпочтительнее использовать монотерапию МТ, а не ТОФА (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – строгая);</li> <li>• предпочтительнее использовать монотерапию МТ, а не комбинированную терапию БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная)</li> </ul>

APR, 2014 [16]	ACR, 2015 [15]	EULAR, 2013 [11]
<p><b>Рекомендация 11.</b> На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5–10 мг фолиевой кислоты в неделю (не ранее чем через 24 ч. после приема МТ) (уровень доказательности А)</p>	<p><b>Рекомендация 11.</b> При неэффективности ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ТОФА (уровень доказательности A/D)</p>	<p><b>Рекомендация 11 (4).</b> Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на монотерапию МТ, назначить комбинированную терапию БПВП и ингибиторами ФНО-α или ГИБП с другими механизмами действия, а не продолжать монотерапию МТ (уровень доказательности – очень низкий/низкий/умеренный; сила рекомендации – строгая)</p>
<p><b>Рекомендация 12.</b> В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес. до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 мес.; клиническую оценку НР следует проводить во время каждого визита пациентов (уровень доказательности С)</p>	<p><b>Рекомендация 12.</b> У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть прекращение лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП (уровень доказательности В)</p>	<p><b>Рекомендация 12 (5).</b> Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение ингибиторов ФНО-α, и пациент не получает БПВП, назначить один БПВП (МТ) или комбинированную терапию двумя БПВП (МТ+СУЛЬФ), а не продолжать монотерапию ингибиторами ФНО-α (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – строгая)</p>
<p><b>Рекомендация 13.</b> При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, следует перевести пациентов на подкожную форму препарата (уровень доказательности В); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (уровень доказательности В)</p>	<p><b>Рекомендация 13.</b> В случае достижения длительной стойкой ремиссии целесообразно снижение дозы стандартных БПВП на основе согласованного решения пациента и врача (уровень доказательности С)</p>	<p><b>Рекомендация 13 (6).</b> Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение монотерапии ингибиторами ФНО-α:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• использовать ГИБП с другим механизмом действия (с МТ или без него), а не другой ингибитор ФНО-α (уровень доказательности – очень низкий/низкий; сила рекомендации – условная);</li> <li>• использовать ГИБП с другим механизмом действия (с МТ или без него), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</li> </ul>
<p><b>Рекомендация 14.</b> При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить ЛЕФ или СУЛЬФ (уровень доказательности В); применение ГХ рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ (уровень доказательности В)</p>	<p><b>Рекомендация 14.</b> При подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии (уровень доказательности С)</p>	<p><b>Рекомендация 14 (7).</b> Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение монотерапии ингибиторами ФНО-α, использовать ГИБП с другим механизмом действия (с МТ или без него), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
<p><b>Рекомендация 15.</b> Назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение времени, необходимого до развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих тщательного мониторинга (уровень доказательности А); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позднее чем через 6 мес. от начала терапии)</p>		<p><b>Рекомендация 15 (8).</b> Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНО-α, использовать ГИБП с другим ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
<p><b>Рекомендация 16.</b> У пациентов с ранним активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП (в сочетании с ГК или без ГК) (уровень доказательности А)</p>		<p><b>Рекомендация 16 (9).</b> Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНО-α, использовать ТОФА, а не использованные ранее ингибиторы ФНО-α, если применение ГИБП с другим механизмом действия по тем или иным причинам невозможно (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)</p>



APR, 2014 [16]	ACR, 2015 [15]	EULAR, 2013 [11]
<p><b>Рекомендация 17.</b> При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить ГИБП (уровень доказательности А); до назначения ГИБП стандартные БПВП (включая подкожную форму МТ) должны применяться в адекватных дозах в течение <math>\geq 3</math> мес.; лечение ГИБП следует начинать с ингибиторов ФНО-<math>\alpha</math> при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности D)</p>		<p><b>Рекомендация 17 (10).</b> Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение по крайней мере одного ингибитора ФНО-<math>\alpha</math> и одного ГИБП с другим механизмом действия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вначале применить ГИБП с другим механизмом действия, а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная). Если активность остается умеренной или высокой, применить ТОФА, а не другой ингибитор ФНО-<math>\alpha</math> (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</li> </ul>
<p><b>Рекомендация 18.</b> Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (уровень доказательности А)</p>		<p><b>Рекомендация 18 (11).</b> Если активность остается умеренной или высокой, несмотря на применение БПВП, ингибиторов ФНО-<math>\alpha</math> и ГИБП с другим механизмом действия, применить низкие дозы ГК (уровень доказательности – умеренный/высокий; сила рекомендации – условная)</p>
<p><b>Рекомендация 19.</b> При плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) возможно проведение монотерапии ГИБП или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП (уровень доказательности В); препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ (уровень доказательности В)</p>		<p><b>Рекомендация 19 (12).</b> При развитии обострения на фоне приема БПВП, ингибиторов ФНО-<math>\alpha</math> и ГИБП с другим механизмом действия добавить к лечению ГК в максимально возможной низкой дозе и в течение максимально возможно короткого времени (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
<p><b>Рекомендация 20.</b> При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО-<math>\alpha</math> следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ) (уровень доказательности А), или другой ингибитор ФНО-<math>\alpha</math> (уровень доказательности В), или ТОФА (уровень доказательности В); пациентам, не получавшим МТ, следует назначить этот препарат в оптимальной дозе (уровень доказательности С)</p>		<p><b>Рекомендация 20 (13).</b> Если у пациента достигнута ремиссия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• постепенно снизить дозу БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная);</li> <li>• постепенно снизить дозу ГИБП и ТОФА (уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная)</li> </ul>
<p><b>Рекомендация 21.</b> РТМ целесообразно назначать в качестве «первого» ГИБП пациентам с РА, серопозитивным по РФ и/или АЦБ, имеющим другие клинические (ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.) и/или лабораторные (АНФ) проявления аутоиммунной патологии или противопоказания для назначения ингибиторов ФНО-<math>\alpha</math> (злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и др.); для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ (в возможно низких дозах) не ранее чем через 6 мес. после предыдущего курса (уровень доказательности В)</p>		<p><b>Рекомендация 21 (14).</b> Если сохраняется низкая активность:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• продолжить лечение БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая);</li> <li>• продолжить лечение ингибиторами ФНО-<math>\alpha</math>, ГИБП с другими механизмами действия или ТОФА, а не прерывать лечение (уровень доказательности – очень низкий/умеренный/высокий/очень высокий; сила рекомендации – условная)</li> </ul>
<p><b>Рекомендация 22.</b> В случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (уровень доказательности В/С)</p>		<p><b>Рекомендация 22 (15).</b> Если пациент находится в ремиссии, не отменять сразу все препараты (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая)</p>

APR, 2014 [16]	ACR, 2015 [15]	EULAR, 2013 [11]
<p><b>Рекомендация 23.</b> При достижении длительной стойкой ремиссии (<math>\geq 12</math> мес.) после прекращения лечения ГК и ГИБП целесообразно обсудить возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (уровень доказательности D)</p>		<p><b>Рекомендация 23 (16)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У пациентов с ЗСН предпочтительнее использовать комбинированную терапию БПВП или ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не ингибиторы ФНО-<math>\alpha</math> (уровень доказательности – очень низкий/низкий/умеренный; сила рекомендации – строгая).</li> <li>• При декомпенсации ЗСН у пациентов, получавших ингибиторы ФНО-<math>\alpha</math>, предпочтительнее использовать комбинированную терапию БПВП либо ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не другой ингибитор ФНО-<math>\alpha</math> (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</li> </ul>
<p><b>Рекомендация 24.</b> При выборе терапии необходимо учитывать характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний и безопасность терапии (уровень доказательности D)</p>		<p><b>Рекомендация 24 (17).</b> У пациентов с инфекцией вирусом гепатита В, получавших антивирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая)</p>
		<p><b>Рекомендация 25 (18)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У пациентов с инфекцией вирусом гепатита С, получавших антивирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная).</li> <li>• У пациентов с инфекцией вирусом гепатита С, не получавших антивирусную терапию, рекомендуется использовать БПВП, а не ингибиторы ФНО-<math>\alpha</math> (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</li> </ul>
		<p><u>Злокачественные новообразования</u>  <b>Рекомендация 26 (19).</b> У пациентов с нелеченым раком кожи (меланома и не меланома) следует использовать БПВП, а не ГИБП или ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
		<p><b>Рекомендация 27 (20).</b> У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать РТМ, а не ингибиторы ФНО-<math>\alpha</math> (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая)</p>
		<p><b>Рекомендация 28 (21).</b> У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать комбинированную терапию БПВП, или АБЦ, или ТЦЗ, а не ингибиторы ФНО<math>\alpha</math> (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>
		<p><b>Рекомендация 29 (22).</b> У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу солидных опухолей, те же рекомендации, что и у пациентов без этой патологии в прошлом (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>



APR, 2014 [16]	ACR, 2015 [15]	EULAR, 2013 [11]
		<p><b>Тяжелые инфекции</b>  <b>Рекомендация 30 (22).</b> У пациентов с тяжелыми инфекциями в анамнезе рекомендуется использовать БПВП или АБЦ, а не ингибиторы ФНО-<math>\alpha</math> (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)</p>

**Примечание.** НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин, ТОФА – тофацитиниб, НР – нежелательные реакции, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ГХ – гидроксихлорохин, РФ – ревматоидный фактор, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам, АНФ – антинуклеарный фактор, ЦНС – центральная нервная система, ЗСН – застойная сердечная недостаточность.

Согласно рекомендациям APR «при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии стандартными БПВП и назначения ГИБП, следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата, а у пациентов с высокой активностью, которым потенциально показано назначение высокой дозы МТ ( $\geq 15$  мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата» [13, 16, 23]. Установлено, что назначение подкожной формы МТ в качестве препарата «первого ряда» может иметь преимущества перед применением его таблетированной формы, в отношении как эффективности (снижение потребности в интенсификации терапии, более частое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (сходная частота НР, несмотря на прием более высокой дозы МТ) и позволяет снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП [33–37] (табл. 3, 4). Материалы первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА (РЕМАРКА – Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) подтверждают обоснованность назначения подкожной формы МТ (методжент, Медак ГмбХ, Германия) с быстрой эскалацией дозы (без предварительного лечения пероральной формой МТ) пациентам с ранним РА с высокой активностью болезни, позволяющей добиться ремиссии (или низкой активностью

заболевания) почти у половины больных без применения ГК и ГИБП [45]. В другом исследовании в рамках протокола РЕМАРКА было показано, что применение подкожной формы МТ у большой группы пациентов с РА характеризуется очень хорошим профилем безопасности, а НР привели к отмене МТ менее чем у 5% пациентов [46]. Фармакологическим обоснованием высокой эффективности подкожной формы МТ (по сравнению с таблетированной формой) являются его оптимальная биодоступность и стабильный зависимый от дозы фармакокинетический профиль в сыворотке, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [47]. Совсем недавно было показано, что фармакокинетические параметры МТ на фоне длительной терапии (площадь под кривой – АUC) тесно коррелируют с нормализацией показателей (число воспаленных и болезненных суставов), отражающих клиническую активность РА, уменьшением концентрации важнейших «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ ) и положительной динамикой некоторых других иммунологических биомаркеров, характерных для активного РА [48].

В целом, рекомендации APR, касающиеся подкожной формы МТ, находятся в русле современных тенденций в лечении РА; хотя пока они не вошли в рекомендации ACR (2015), но рассматриваются в рекомендациях EULAR [20] и национальных ассоциаций ревматологов [22, 49]. Примеча-

тельно, что при оценке ситуации с лечением РА в США [50] в рамках программы Medicare оказалось, что только треть пациентов получают адекватную дозу МТ ( $>20$  мг/нед.), а из пациентов, которым была инициирована терапия ГИБП, только половина получали эффективную дозу МТ ( $>20$  мг/нед.) и только 5% – подкожную форму МТ. Эти данные имеют принципиальное значение в свете материалов американского регистра CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers Of North America), в котором продемонстрирована высокая частота прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНО- $\alpha$  и ГИБП с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [51]. По мнению авторов, это в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ. Следует особо подчеркнуть, что, по данным Российского регистра ОРЕЛ (Российский РЕгистр боЛьных артритом), к достоинствам российской клинической практики следует отнести более частое применение подкожной формы МТ (методжент), чем в других странах мира [52]. Примечательно, что недавно проведенный систематический обзор материалов контролируемых исследований позволил сделать «парадоксальный» вывод о том, что более высокая эффективность ГИБП (в комбинации с МТ), по сравнению с монотерапией МТ (группа контроля), может быть частично связана с использованием недостаточно адекватных доз МТ и таблетированной, а не более эф-

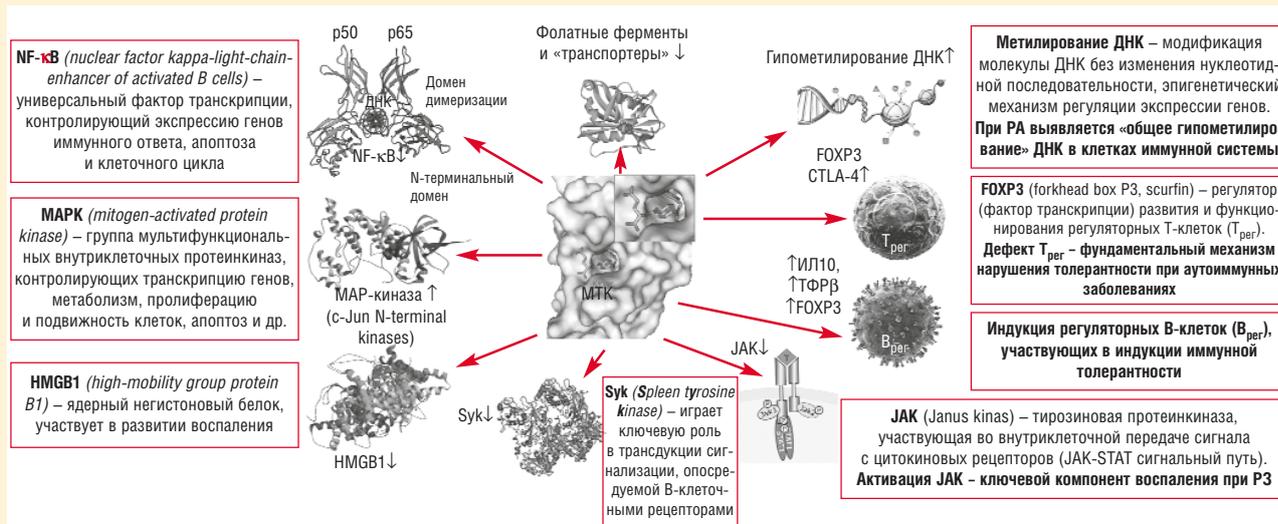


Рисунок 1. Новые механизмы действия МТ. ТФβ – трансформирующий фактор роста β

Таблица 3. Сравнительная эффективность подкожной и таблетированной форм МТ при РА

Исследование, показатель эффективности	Длительность терапии, мес.	Форма МТ		P
		подкожная	таблетированная	
J. Braun и соавт. [38]				
ACR20, %	6	78	70	<0,05
ACR70, %	6	41	33	<0,05
G.S. Hazlewood и соавт. [39]				
DAS28 (средний)	3	3,49±1,50	3,92±1,48	0,002
DAS28 (средний)	6	3,12±1,46	3,50±1,51	0,011
DAS28 (средний)	9	2,79±1,37	3,23±1,53	0,005
Смена терапии, %	12	49	77	<0,001
M.S. Islam и соавт. [40]				
ACR20, %	6	93	80	0,02
ACR50, %		89	72	0,03
ACR70, %		11	9	0,72

фективной подкожной формы этого препарата [53].

Эффективность (и, вероятно, переносимость) монотерапии МТ можно повысить путем проведения короткого курса ГК в низких дозах [14]. Во всех рекомендациях подчеркивается необходимость назначения минимально эффективной дозы ГК: ≤7,5 мг/сут. (в рекомендациях EULAR и APP) и ≤10 мг/сут. (в рекомендациях ACR), – токсичность которой рассматривается как приемлемая [54]. Поскольку применение ГИБП (даже на ранней стадии РА) не решает проблем фармакотерапии этого заболевания в отношении как эффективности [24], так и безопасности [55, 56], можно полагать, что более широкое применение комбинированной терапии

МТ и ГК на ранней стадии позволит улучшить прогноз по крайней мере у некоторых пациентов с РА и добиться существенного снижения «стоимости» болезни (уменьшение риска потери трудоспособности, потребности в ГИБП и протезировании суставов). В недавних исследованиях было убедительно показано, что при раннем РА комбинированная терапия МТ и ГК столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП, при сходной или даже более низкой частоте НР (табл. 5). Как видно из таблицы, терапия МТ в комбинации с ГК позволяет быстро добиться скорейшего снижения активности заболевания более чем у 2/3 пациентов с ранним РА.

Применение ГИБП (как класса препаратов) при РА следует

рассматривать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес.) или при отсутствии «удовлетворительного» эффекта (через 3 мес.) на фоне лечения МТ (включая подкожную форму МТ) в максимально переносимых дозах (с ГК или без них) или комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ и гидроксихлорохином (ГХ). При этом допускается назначение ГИБП у пациентов не только с высокой, но и с умеренной активностью болезни. В то же время такая авторитетная организация, как NICE (UK's National Institute for Health and Care Excellence), рекомендует более «жесткие» показания для назначения ГИБП при РА, а именно сохранение высокой активности заболевания (значение индекса DAS28 >5,1), несмотря на комби-



нированную терапию МТ, СУЛЬФ и ГХ в течение 6 мес. [61].

Всем экспертным сообществом признается, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска НР и стоимости лечения [3]. Доказано, что пошаговая интенсификация терапии (step-up): вначале монотерапия МТ (или комбинированная терапия МТ и стандартными БПВП) и только при недостаточной эффективности этой терапии назначение ГИБП – столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни [3, 12]. Более того, данные мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) и результаты недавних исследований не выявили достоверных различий в эффективности «тройной» комбинированной терапии стандартными БПВП (главным образом МТ в комбинации с СУЛЬФ и ГХ) по сравнению с комбинированной терапией МТ и ГИБП [62], а также монотерапии МТ в комбинации с ГК и комбинированной терапии МТ и ГИБП (так называемая индукционная

терапия), в отношении как отдаленного прогноза, так и возможности поддержания ремиссии [25, 63]. При этом анализ материалов РПКИ свидетельствует о том, что эффективную дозу МТ (>15 мг/нед.) как в основной, так и в контрольной группе получали только 25–50% пациентов [62], что полностью соответствует материалам представленного выше систематического обзора [53].

Особое значение имеет рациональный выбор «первого» ГИБП. На групповом уровне у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью и токсичностью, не зависящими от механизма действия, структуры (мАТ или рекомбинантные белковые молекулы) и лекарственной формы (внутривенная – в/в, подкожная – п/к) и тактики применения [24]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют «чувствительные» и «специфичные» биомаркеры, которые позволили бы «подбирать» ГИБП на основании преобладающих механизмов иммунопатогенеза РА [64, 65] в рамках персонализированного подхода к терапии этого заболевания [66]. Поэтому выбор ГИБП

носит эмпирический характер и оставляется на усмотрение врача-ревматолога, но рекомендуется назначать наиболее «дешевые» ГИБП [61], стоимость которых может существенно различаться в разных странах мира. Принципиально важное значение имеет положение о том, что для увеличения эффективности терапии лечение всеми ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ [3, 11–16, 67]. Только при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) МТ возможно проведение монотерапии ГИБП, среди которых «препаратом выбора» является ТЦЗ [68, 69]. Следует подчеркнуть, что опыт лечения ингибиторами ФНО-α в качестве «первого» ГИБП больше, чем ГИБП с другими механизмами действия, а данные, касающиеся применения ингибиторов ФНО-α при неэффективности ГИБП с другим механизмом действия (РТМ, ТЦЗ и АБЦ), практически отсутствуют. Выбор пути введения ГИБП (в/в или п/к) зависит от клинических и психологических характеристик пациентов, а также их предпочтения, опыта врача и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность

Таблица 4. Клинический эффект после «переключения» с таблетированной на подкожную форму МТ при РА

Источник, эффект	Длительность терапии, мес.	Эффект
J. Braun и соавт. [38] ACR20, %	2	30%
M.F. Bakker и соавт. [41] Снижение DAS28 (среднее)	1	0,3
Улучшение DAS28	4	0,5
Н. Mainmann и соавт. [42] Снижение DAS28≥1,2	4	63%
D.G. Scott и соавт. [43] Длительность приема	6	74%
Потребность в назначении ГИБП	12	83%
	24	75%
	60	47%
	12	5,2%
	24	8,5%
R.V. Muller и соавт. [44] Потребность в назначении ГИБП	50	47%
Низкая активность заболевания	50	81,1%
Ремиссия	50	69,7%

Таблица 5. Сравнительная эффективность монотерапии МТ и ГК по сравнению с комбинированной терапией МТ и БПВП или ГИБП при раннем РА

Исследование	Время оценки эффекта, мес.	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)
P. Verschueren и соавт. [57] (CareRA)	4	МТ 15 мг/нед. + ПРЕД 30 мг/сут. с быстрой отменой	87	МТ 15 мг/нед. + СУЛЬФ 2 г/сут. + ПРЕД 60 мг/сут. с быстрой отменой	85
P.H. de Jong и соавт. [58] (tREACH)	6	МТ 25 мг/нед. + ПРЕД 15 мг/сут. с быстрой отменой	68	МТ 25 мг/нед. + СУЛЬФ 2 г/сут. + ПРЕД 15 мг/сут. с быстрой отменой	7
J.L. Nam и соавт. [59] (IDEA)	6	МТ 20 мг/нед. + 6-МПРЕД 250 мг (однократно)	67	МТ 20 мг/нед. + ИНФ (стандартный курс 6 мес.)	65
Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт. [60] (BeSt)	6	МТ 7,5→30 мг/нед. + 2 г СУЛЬФ + ПРЕД 60 мг с отменой	67	МТ 20 мг/нед. + ИНФ (стандартный курс 6 мес.)	64

**Примечание.** CareRA – The Care in ERA; tREACH – treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort; IDEA – The Infliximab as Induction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis; BeSt – Dutch acronym for treatment strategies. ПРЕД – преднизолон, 6-МПРЕД – 6-метилпреднизолон.

консультации ревматолога, развитие медсестринской помощи и центров ГИБП) (табл. 6).

Предварительные рекомендации, касающиеся выбора «первого» ГИБП, представлены на рис. 2. МАТ к ФНО-α (АДА, ИНФ, ГЛМ и ЦЗП) предпочтительнее назначать пациентам, серонегативным (или умеренно позитивным) по РФ/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) с сопутствующими заболеваниями (или внесуставными проявлениями), такими как псориаз, воспалительные заболевания кишечника, увеит, тем более что названные осложнения относятся к числу официально зарегистрированных показаний для назначения этих препаратов. Предполагается целесообразность выбора ЦЗП в качестве «первого» ингибитора ФНО-α, поскольку адекватный эффект на фоне лечения этим препаратом развивается быстрее (через 3 мес.), чем другими ингибиторами ФНО-α (через 6 мес.). ЭТЦ предпочтительнее назначать пациентам, имеющим риск активации туберкулезной инфекции, женщинам, планирующим беремен-

ность, бессимптомным носителям вируса гепатита С (по согласованию с гастроэнтерологом). ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ, РТМ), а не ингибиторы ФНО-α, рекомендуется назначать пациентам, имеющим клинические и серологические признаки волчаночноподобного синдрома (артрит, плеврит или перикардит, кожная сыпь, увеличение титров АНФ), синдром Фелти, синдром Шенгрена и ЗСН III–IV стадии по NYHA [70, 71]. При выборе РТМ в качестве «первого» ГИБП следует принимать во внимание высокую эффективность при РФ/АЦЦП-позитивном варианте РА, наличие противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО-α. К ним относятся аутоиммунные нарушения, злокачественные новообразования (в течение предшествующих 10 лет), риск реактивации латентной туберкулезной инфекции (противопоказания для туберкулостатической терапии), демиелинизирующие заболевания ЦНС (рассеянный склероз) [71]. АБЦ, как и РТМ, более эффективен при РФ/АЦБ-позитивном варианте РА. Кроме того, на фоне ле-

чения АБЦ отмечен более низкий риск инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулезной инфекции, обострения интерстициальных заболеваний легких и сердечно-сосудистых осложнений, чем при использовании ингибиторов ФНО-α [72]. ТЦЗ потенциально показан пациентам с ярко выраженными конституциональными проявлениями РА (боль во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторных нарушений (значительное увеличение концентрации СРБ – свыше 100 мг/л, гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление АА-амилоидоза). Как уже отмечалось, имеются данные о более высокой эффективности монотерапии ТЦЗ (по крайней мере по сравнению с ингибиторами ФНО-α) у пациентов, имеющих противопоказания или плохую переносимость МТ [72]. Кроме того, лечение ТЦЗ эффективно при болезни Стилла взрослых [4].

Пациентам, у которых не удалось достигнуть ремиссии (или низкой активности, или хотя бы



Таблица 6. Дозы, пути введения и тактика применения ГИБП

Препараты	Сроки введения препаратов														
	0-я неделя	1-й месяц		2-й месяц		3-й месяц		4-й месяц		5-й месяц		6-й месяц		7-й месяц	
ИНФ (в/в) 3 мг/кг; 0, 2, 6-я недели, затем каждые 8 нед	●	●		●					●				●		
АДА (п/к) 40 мг; каждые 2 нед		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ЭТЦ (п/к) 50 мг; каждую неделю		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ГЛМ (п/к) 2 мг/кг; 0-я, 4-я недели, затем каждые 8 нед	●		●					●				●			●
ЦЗП (п/к) 400 мг; 0, 2, 4-я недели, затем каждые 4 нед	●	●	●		●		●		●			●			●
АБЦ (в/в) 10 мг/кг; 0, 2, 4-я недели, затем каждые 4 нед	●	●	●		●		●		●			●			●
АБЦ (п/к) 125 мг; каждую неделю		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ТЦЗ (в/в) 4 или 8 мг/кг; каждые 4 нед		●		●		●		●			●		●		●
ТЦЗ (п/к) 162 мг; каждую неделю		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
РТМ (в/в) 1000 (500) мг; раз в 2 нед, дважды		●	●											●	●

«умеренного» эффекта по критериям EULAR) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП в течение 6 мес. («первичная резистентность» или наблюдается «потеря» эффекта в процессе терапии («вторичная» резистентность), рекомендуется назначить другой ГИБП. Если лечение ГИБП началось с ингибиторов ФНО-α, то более целесообразно «переключиться» (switch) на прием ГИБП

с альтернативными механизмами действия – АБЦ, ТЦЗ или РТМ, а не на другой ингибитор ФНО-α (рис. 3). При неэффективности комбинированной терапии БПВП и ГИБП в качестве «третьей линии» терапии следует рассмотреть возможность назначения ингибитора Янус-киназы (JAK) ТОФА – первого «таргетного» синтетического препарата для перорального приема, который специально раз-

работан для лечения РА [73]. В то же время широко обсуждается вопрос о целесообразности назначения ТОФА (как и ГИБП) при недостаточной эффективности МТ, т.е. в качестве «второй линии» терапии. Кроме того, ТОФА имеет хорошие перспективы при других воспалительных ревматических (АС, ПсА) и неревматических (псориаз, алопеция, витилиго и др.) заболеваний.

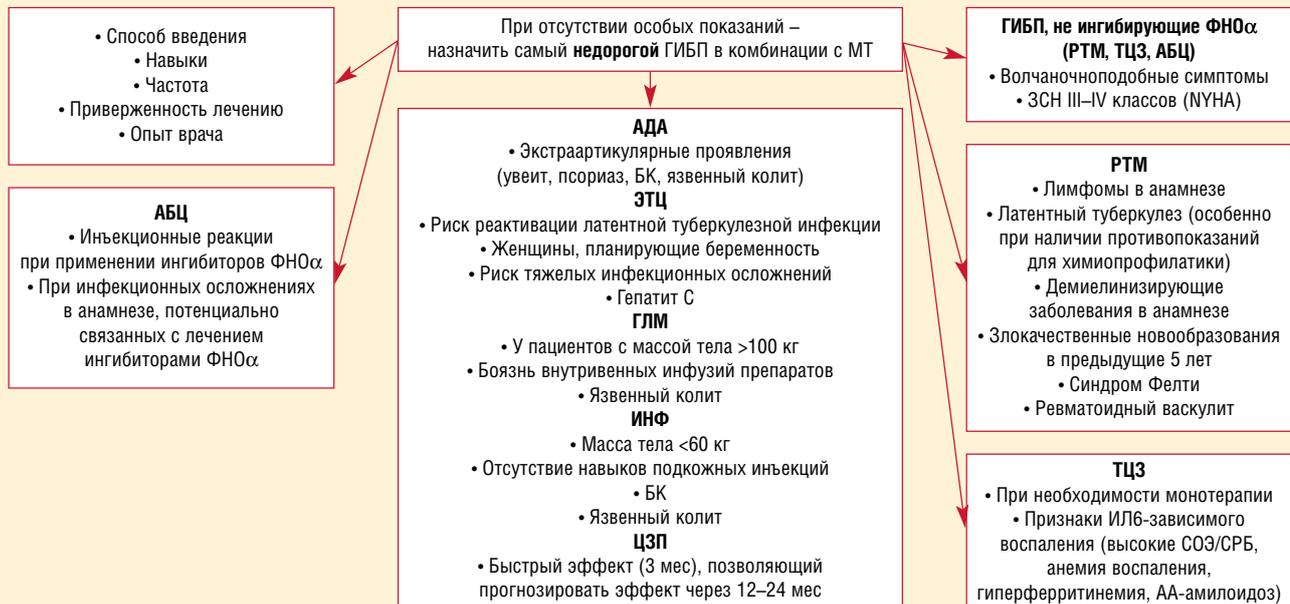


Рисунок 2. Рекомендации по выбору «первого» ГИБП

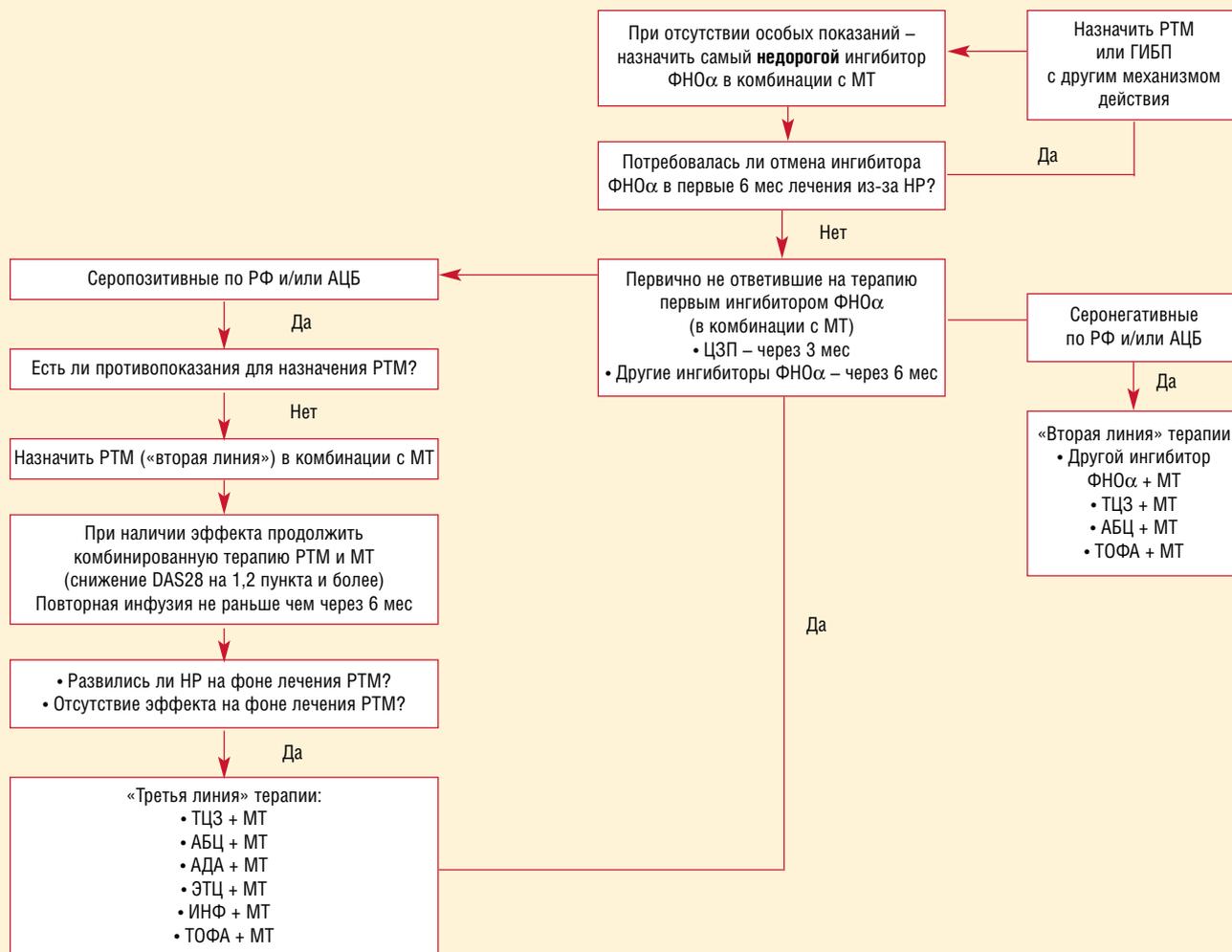


Рисунок 3. Рекомендации по лечению пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО-α и получающих терапию МТ

Общий план ведения пациентов с РА представлен на рис. 4.

В случае достижения ремиссии (длительность ≥6 мес. на фоне терапии), после отмены ГК (или продолжения их приема в дозе <5 мг/сут.), возможно постепенное тщательно контролируемое снижение («титрование») дозы или отмена ГИБП [24, 25] (рис. 5). Последнее более вероятно у пациентов с ранним РФ/АЦЦП-негативным вариантом РА. Для поддержания ремиссии после снижения дозы (или отмены) ГИБП необходима адекватная терапия МТ, включая применение подкожной формы препарата. При развитии обострения заболевания повторное назначение тех же препаратов (или других ГИБП) в стандартной дозе, наряду с оптимизацией терапии МТ, приводит к быстрому подавлению активности вос-

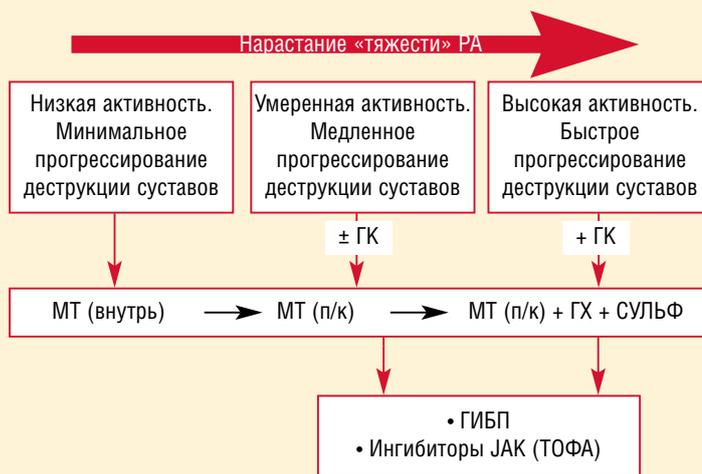
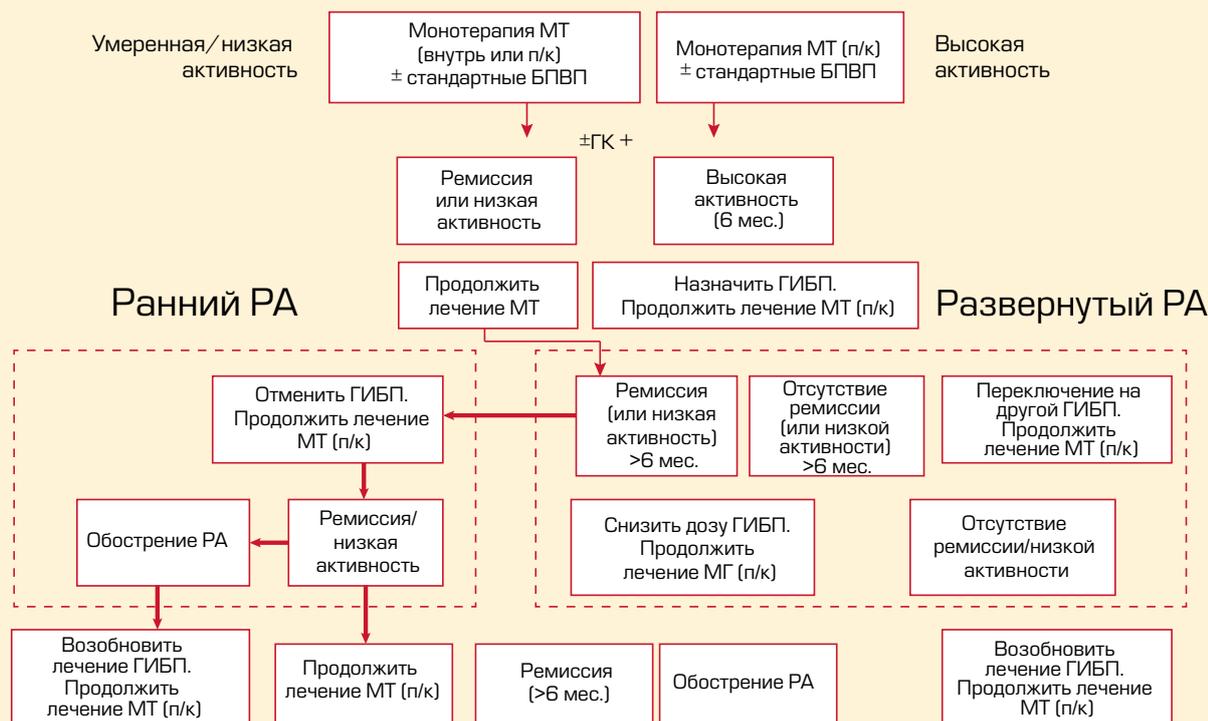


Рисунок 4. Алгоритм фармакотерапии РА

паления у большинства больных. К сожалению, при развернутом РФ/АЦЦП-позитивном варианте РА отмена ГИБП (как и стандартных БПВП) возможна редко и, как правило, приводит к обострению. Все это вместе взятое еще раз подчеркивает целесообраз-

ность «стратегического» подхода к ведению пациентов с РА, основанному на ранней диагностике и тщательно контролируемой терапии начиная с дебюта болезни.

Несомненное клиническое значение имеют рекомендации, касающиеся ведения пациентов



**Рисунок 5.** Индукция ремиссии и поддерживающая терапия при РА

с некоторыми сопутствующими заболеваниями (инфекция вирусом гепатита В и С, сердечная недостаточность, злокачественные новообразования). Однако уровень их доказательности невысок, и многие проблемы безопасного лечения пациентов с коморбидными заболеваниями,

в первую очередь с кардиоваскулярной патологией, требуют дальнейшего изучения [74, 75] и будут более подробно обсуждены в следующих лекциях программы последипломного обучения ревматологов.

**Прозрачность исследования**  
Исследование не имело спон-

сорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью. ■

### Список литературы

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Ревматология. Национальное руководство. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 290–331 [Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov E.L., Nasonova V.A., editors. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Rheumatology. National guidelines]. – Moscow: GEOTAR Media. – 2008. – P. 290–331].
- McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl Med.* – 2012; 365: 2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* – 2016. doi: 10.1016/S140-6736(16)30173-7.
- Насонов Е.Л., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. – Москва: ИМА-ПРЕСС. – 2013 [Nasonov E.L., editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. – Moscow: IMA-PRESS. – 2013].
- McInnes I.B., Buckley C.D., Isaacs J.D. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol.* – 2016; 12: 63–8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171.
- Sokka T., Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet.* – 2009; 374: 430–2. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X.
- Pincus T., Kathryn A., Gibson M.D., Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis.* – 2013; 71 (Suppl. 1): S9–19.
- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J., et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* – 2010; 69: 631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
- Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* – 2016; 75: 305. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* – 2010; 69: 964–75. doi: 10.1136/ard.2009.126532.

11. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* – 2014; 73: 492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
12. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология.* – 2013; 51 (6): 609–22 [Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: General characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* – 2013; 51 (6): 609–22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22.
13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* – 2014; 52 (1): 8–26 [Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* – 2014; 52 (1): 8–26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26.
14. Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология.* – 2015; 53 (3): 238–50 [Nasonov E.L. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* – 2015; 53 (3): 238–50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250.
15. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* – 2016; 68: 1–26. doi: 10.1002/art.39489.
16. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* – 2014; 52 (5): 477–94 [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E., et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* – 2014; 52 (5): 477–94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
17. Nasonov E.L., Karateev D.E. Does Russia need a treat-to-target in initiative. *Rheumatology (Oxford).* – 2015; 54: 381–2. doi: 10.1093/rheumatology/keu156.
18. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcome. *J Clin Epidemiol.* – 2011; 64: 395–400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
19. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология.* – 2015; 53 (4): 421–33 [Nasonov E.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* – 2015; 53 (4): 421–33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433.
20. Visser K., van der Heijde D. Optimal dosage and rout of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* – 2009; 68: 1094–9. doi: 10.1136/ard.2008.092668.
21. Shea B., Swinden M.V., Ghogomu E.T., et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methptrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* – 2014; 41: 1049–60. doi: 10.3899/jrheumatol.130738.
22. Molina J.T., Garcia F.J.B., Alen J.C., et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Rheumatol Clin.* – 2015; 11: 3–8.
23. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* – 2012; 51 (Прил.): 1–24 [Nasonov E.L. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* – 2012; 51 (Suppl.): 1–24 (In Russ.)].
24. Smolen J.S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: straregies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* – 2015 May; 11 (5): 276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
25. Schett G., Emery P., Tanaka Y., et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis.* – 2016; 75: 1428–37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201.
26. Popkova T.V., Novikova D.S., Gasparyan A.Y., Nasonov E.L. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem.* – 2015; 22: 1903–10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039.
27. Kremer J.M. Can methotrexate prevent knee arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* – 2015; 42: 2217–8. doi: 10.3899/jrheum.151104.
28. McLean-Tooke A., Aldridge C., Waugh A., et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology.* – 2009; 48: 867–71. doi: 10.1093/rheumatology/kep101.
29. Conway R., Low C., Coughlan R.J., et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* – 2014; 66: 803–12. doi: 10.1002/art.38322.
30. Conway R., Low C., Coughlan R.J., et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systemic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* – 2015; 350: h1269. doi: 10.1136/bmj.h1269.
31. Conway R., Low C., Coughlan R.J., et al. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* – 2015; 45 (2): 156–62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003.



32. Bourre-Tessier J, Haraou B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review. *J Rheumatology*. – 2010; 37: 1416–21. doi: 10.3899/jrheum.090153.
33. Yazici Y., Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. – 2013; 71 (Suppl 1): S46–48.
34. Cipriani P., Ruscitti P., Carubbi F., et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. *Current and emerging paradigms. Clin Ther*. – 2014; 36: 427–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014.
35. Li D., Yang Z., Kang P., Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. – 2015; S0049–0172(15)00282–6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.0.
36. Jay R. Methotrexate revisited: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol*. – 2015 Feb; 34 (2): 201–5. doi: 10.1007/s10067-014-2830-9. Epub 2014 Nov 30.
37. Goodman S.M., Cronstein B.N., Bykerk V.P. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. – 2015; 33: 272–8. Epub 2014 Dec 23.
38. Braun J., Kastner P., Flaxenberg P., et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. – 2008; 58: 73–81. doi: 10.1002/art.23144.
39. Hazlewood G.S., Thorne J.C., Pope J.E., et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. – 2015 May 15. pii: annrheumdis-2014-206504. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504.
40. Islam M.S., Haq S.A., Islam M.N., et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J*. – 2013; 22: 483–8.
41. Bakker M.F., Jacobs J.W., Welsing P.M., et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis. Post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. – 2010; 69: 1849–52. doi: 10.1136/ard.2009.124065.
42. Mainmann H., McClaren E., Heycoks S., et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol*. – 2010; 29: 1093–8. doi: 10.1007/s10067-010-1500-9.
43. Scott D.G., Claydon P., Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond or tolerate oral methotrexate; the MENTOR study. *Scand J Rheumatol*. – 2014; 43: 470–6. doi: 10.3109/03009742.2014.910312.
44. Muller R.B., von Kempis J., Haile S.R., Schiff M.H. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. – 2015. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009.
45. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. – 2016; 54 (2): 138–44 [Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V., et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. – 2016; 54 (2): 138–44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.
46. Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. – 2015; 53 (4): 371–4 [Muravyev Yu.V., Gridneva G.I., Karateev D.E., Luchikhina E.L. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. – 2015; 53 (4): 371–4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374.
47. Schiff M.H., Jaffe J.S., Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose >15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. – 2014; 73: 1549–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228.
48. Kremer J.M., Lawrence D.A., Hamilton R., McInnes I.B. Long-term study of the impact of methotrexate on serum cytokines and lymphocyte subsets in patients with active rheumatoid arthritis: correlation with pharmacokinetics measure. *RMD Open*. – 2016; 2:e000287. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000287.
49. Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S., et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol*. – 2012; 39: 1559–82. doi: 10.3899/jrheum.110207.
50. Curtis J.R., Zhang J., Xie F., et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2014 Nov; 66 (11): 1604–11. doi: 10.1002/acr.22383.
51. Strand V., Williams S., Miller P.S.J., et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis*. – 2013; 72 (Suppl 3): 71 (P0064).
52. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология*. – 2015; 53 (5): 472–84 [Nasonov E.L., Karateev D.E., Satybaldyev A.M., et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to

- Russian Arthritis Registry data (Communication 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. – 2015; 53 (5): 472–84 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484.
53. Duran J., Bockorny M., Dalasl D., et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systemic review. *Ann Rheum Dis*. – 2016; 75: 1595–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383.
  54. Strehl C., Bijlsma J.W., de Wit M., et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptable low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. – 2016; 75: 952–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916.
  55. Boyman O., Comte D., Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nar Rev Rheumatol*. – 2014; 10: 612–27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123.
  56. Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. *Научно-практическая ревматология*. – 2016; 54 (3): 361–6 [Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A. Tardy ideas on the use of biological agents in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. – 2016; 54 (3): 361–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-361-366.
  57. Verschueren P., De C.D., Corluy L., et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. – 2015; 74: 27–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489.
  58. De Jong P.H., Hazes J.M., Han H.K., et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. – 2014; 73: 1331–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788.
  59. Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M., et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. – 2014; 73: 75–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440.
  60. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F., et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. – 2005; 52: 3381–90. doi: 10.1002/art.21405.
  61. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online] (2016).
  62. Hazlewood G.S., Barnabe C., Tomilison G., et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systemic review and network meta-analysis. *BMJ*. – 2016; 353: i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777.
  63. Espinosa F., Fabre S., Pers Y.-M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. – 2016; 8: 107–18. doi: 10.1177/175920X16654476.
  64. Smolen J.S., Aletaha D. Forget personalized medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis*. – 2013; 72: 3–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202361.
  65. Cuppen B.V., Welsing P.M., Sprengers J.J., et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. – 2016; 55 (5): 826–39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421.
  66. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. – 2012; 84: 5–10 [Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskiy Arkhiv*. – 2012; 84: 5–10 (In Russ.)].
  67. Jorgensen T.S., Tarp S., Furst D.E., et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis*. – 2015; 74 (Suppl 2): 239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396.
  68. Choy E., Aletaha D., Behrens F., et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. doi: 10.1093/rheumatology/kew271 [Epub ahead of print].
  69. Buckley F., Finckh A., Huizinga T.W.J., et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Man Care Spec Pharm*. – 2015; 21: 409–23. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.5.409.
  70. Насонов Е.Л. Абагацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология*. – 2015; 53 (5): 522–41 [Nasonov E.L. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. – 2015; 53 (5): 522–41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541.
  71. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн.: Насонов Е.Л., редактор. *Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб*. – Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. – С. 55–93 [Nasonov E.L. The use of rituximab in rheumatoid arthritis. In: Nasonov E.L., editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. – P. 55–93].
  72. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина-6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревмато-*



- логия. – 2013; 51 (4): 416–27 [Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Avdeeva A.S., Panasyuk E.Y. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2013; 51 (4): 416–27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254.
73. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. – 2014; 52 (2): 209–21 [Nasonov E.L. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. – 2014; 52 (2): 209–21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221.
74. Richards J.S., Dowell S.M., Quinones M.E., Kerr G.S. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. BMJ. – 2015 Aug 17; 351: h3658. doi: 10.1136/bmj.h3658.
75. Roubille C., Richer V., Starnino T., et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. J Rheumatol. – 2015; 42: 1767–80. doi: 10.3899/jrheum.141112.

*Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология», №5 (54), 2016 г., стр. 557–571.*

### Вопросы для самоконтроля

- Какова основная цель фармакотерапии РА согласно стратегии «Лечение до достижения цели»?**
  - Улучшение качества жизни
  - Достижение ремиссии
  - Уменьшение боли и улучшение функциональной активности пациентов
  - Увеличение продолжительности жизни
  - Все вышеперечисленное
  - Ничего из вышеперечисленного
- Применение какого препарата является ключевым компонентом стратегии «Лечение до достижения цели» согласно международным и российским рекомендациям?**
  - ЛЕФ
  - ИНФ
  - МТ
  - ГК
  - ТОФА
- Какова, согласно российским рекомендациям, дальнейшая тактика ведения пациента при недостаточной эффективности монотерапии таблетированной формой МТ?**
  - Назначить ЛЕФ
  - Назначить ИНФ
  - Назначить монотерапию ТЦЗ
  - Назначить ГХ
  - Назначить подкожную форму МТ
- Какой препарат следует назначить при недостаточной эффективности монотерапии МТ (включая подкожную форму препарата) у пациента с тяжелым, быстропрогрессирующим РА?**
  - ИНФ
  - АБЦ
  - ТЦЗ
  - АДА
  - ЦЗП
  - Любой из перечисленных
  - Ни один из перечисленных
- Какой препарат предпочтительнее использовать при возникновении НР или противопоказаниях для назначения МТ в виде монотерапии?**
  - ИНФ
  - ТЦЗ
  - РТМ
  - ТОФА
  - АДА
- Какова тактика ведения пациента при недостаточной эффективности монотерапии подкожной формой МТ?**
  - Отменить МТ, назначить РТМ
  - Отменить МТ, назначить ЛЕФ
  - Продолжить лечение МТ, назначить наиболее «дешевый» ГИБП
  - Продолжить лечение МТ, назначить ГХ
  - Отменить МТ, назначить ТОФА
- Какова тактика ведения пациентов с РА при достижении ремиссии (длительность >6 мес.) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП?**
  - Отменить МТ, продолжить лечение ГИБП
  - Отменить ГИБП, продолжить лечение МТ
  - Продолжить лечение МТ, снизить дозу ГИБП
  - Продолжить лечение МТ и ГИБП в том же режиме
  - Отменить МТ и ГИБП
- Какие препараты нежелательно использовать у пациентов с выраженной застойной сердечной недостаточностью?**
  - ЛЕФ
  - АБЦ
  - Ингибиторы ФНО- $\alpha$
  - РТМ
  - ТЦЗ

УДК 616.12-009.7

## Вазо- и цитопротекторный эффекты препарата Милдронат® при ишемической болезни сердца



**Л.Г. Воронков** – профессор, руководитель отдела сердечной недостаточности ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

**Сегодня сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и инвалидизации населения в большинстве стран мира. В странах Европы в структуре смертности 35% составляет смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В формировании показателей заболеваний системы кровообращения в Украине ведущую роль играют гипертоническая болезнь, ИБС и ЦВЗ, распространенность которых в 2014 г. составила 46,6; 34,8 и 11,4% соответственно. В 2014 г. отмечено увеличение доли смертности от ИБС – 68,8%, ЦВЗ – 20,7%, а также от острых сердечно-сосудистых катастроф – инфаркта миокарда и инсульта (Коваленко В.М., Корнацкий В.М. (ред.), 2015).**

Поэтому повышение эффективности лечения пациентов с ИБС как одной из основных причин смертности, в том числе со стенокардией напряжения, сохраняет актуальность. В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) прописан ступенчатый терапевтический алгоритм для пациентов с ИБС. В качестве симптом-модулирующих средств I линии, помимо нитратов короткого действия, рекомендовано применение блокаторов β-адренорецепторов или дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК). При недостаточной эффективности или непереносимости вышеуказанных средств показано назначение препаратов II линии, которые добавляют к средствам I линии. В составе комплексной терапии в качестве таких средств могут быть рассмотрены ивабрадин, нитрат пролонгированного действия, никорандил либо некоторые средства так называемого

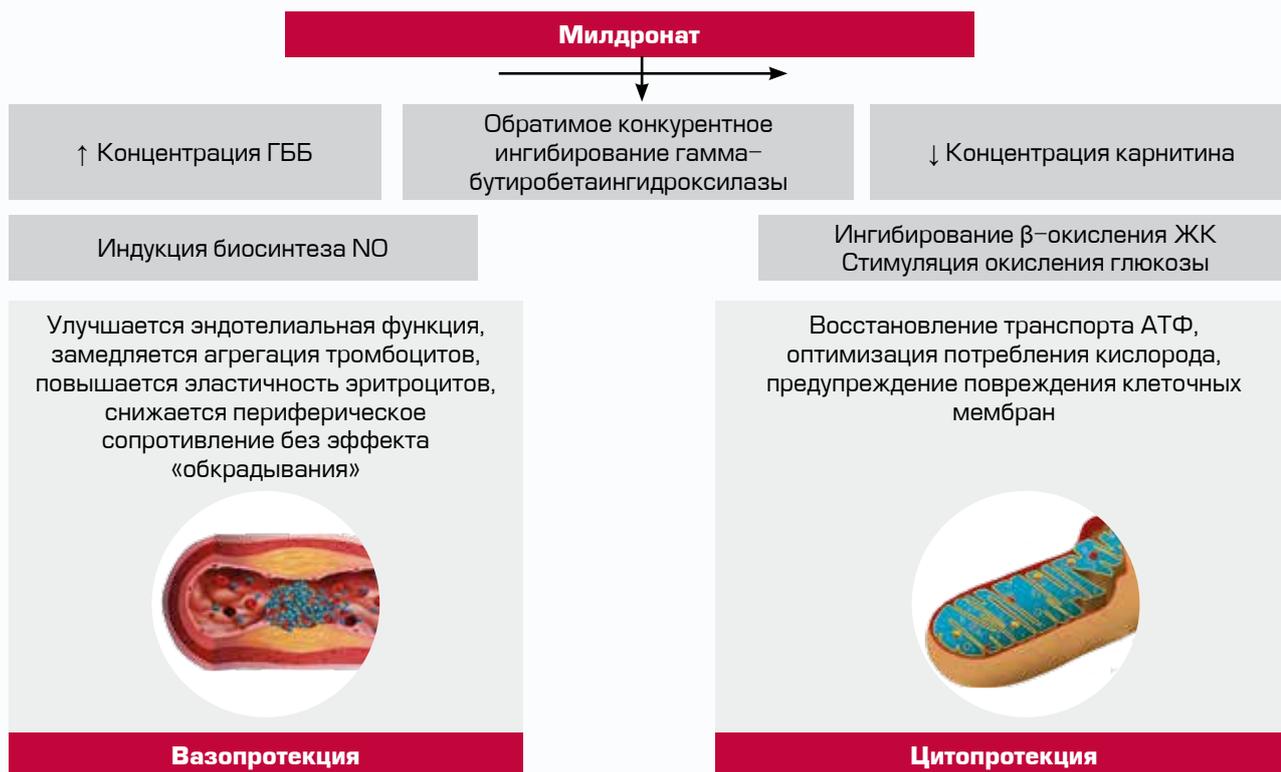
метаболического ряда; попутно может быть оценена перспектива коронароангиографии для решения вопроса о реваскуляризации миокарда (Montalescot G. et al., 2013).

Среди лекарственных средств метаболического ряда выделяют оригинальный энергометаболический корректор Милдронат® (АО «Гриндекс», Латвия). Милдронат® (действующее вещество – мельдоний) создан в середине 1970-х годов группой исследователей Латвийского института органического синтеза, возглавляемой профессором И.Я. Калвиньшем. Первоначально внимание исследователей было сфокусировано на его способности защищать миокард от ишемического повреждения (Симхович Б.З., 1987; Simkhovich B.Z., 1988), однако по мере дальнейшего изучения препарата накоплены данные, позволяющие рассматривать его как биорегулятор более широкого спектра действия, оказывающий терапевтический эффект при целом ряде заболеваний.

Энергометаболическому корректору Милдронат® присущ «бинарный» механизм действия (рисунки), базирующийся на вазо- и цитопротекции, в основе которых лежит угнетающее влияние на биосинтез карнитина – одного из ключевых регуляторов энергетического обмена клеток миокарда и скелетных мышц.

### Цитопротекторный эффект

Рассмотрим более детально первое ключевое звено бинарного механизма действия препарата Милдронат® – цитопротекцию. Непосредственной биохимической мишенью препарата является фермент гамма-бутиробетаингидролаза, стимулирующая образование карнитина из ГББ. Конкурендно ингибируя активность этого фермента, мельдоний подавляет биосинтез карнитина, вследствие чего его концентрация в плазме крови в различных тканях организма снижается (Hayashi M., 2000; Spaniol M., 2001). Другим эффек-



### Профилактика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы

Механизм действия препарата Милдронат®. Здесь и далее: АТФ – аденозинтрифосфат; ГББ – гамма-бутиробетаин; ЖК – жирные кислоты; NO – натрия оксид

том препарата, который может оказывать влияние на снижение содержания карнитина в организме, является его свойство уменьшать реабсорбцию карнитина в почках (Kuwaјima M., 1999). Со снижением внутриклеточной концентрации карнитина связано его защитное действие по отношению к миокарду и скелетным мышцам, находящимся в условиях кислородного голодания и энергодефицита. В сложных условиях ишемии препарат Милдронат® выступает регулятором энергетического метаболизма миокарда, угнетая потенциально неблагоприятный путь энергообразования – окисление ЖК и одновременно активируя другой, биологически более приемлемый для ишемизированной клетки, – окисление глюкозы. Снижая концентрацию карнитина в миокарде и ограничивая тем самым карнитинзависимый транспорт ЖК в митохондрии, препарат Милдронат® предотвращает перегрузку последних активированными формами ЖК

и препятствует угнетению внутриклеточного транспорта глюкозы (Соколовска Е., Калвиньш И., 2013). Ограничение энергетического метаболизма ЖК одновременно активирует аэробный гликолиз, что имеет потенциально важный защитный эффект по отношению к сердечной мышце, состоящий не только в улучшении энергообмена, но и в уменьшении выраженности присущего данному заболеванию окислительного стресса, стимулирующего в миокарде воспалительные процессы (Boudina S., 2007; 2009; Aneja A., 2008). Снижение концентрации карнитина в организме под действием препарата Милдронат® объясняет его антиатерогенное действие. Так, установлена прямая зависимость между частотой развития кардиоваскулярных катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), обусловленных атеросклерозом, с одной стороны, и концентрацией в плазме крови карнитина и его метаболита – триметиламинооксида, – с другой (Окунович И.В., 2002).

Антиоксидантный эффект мелдония, связанный с улучшением процессов тканевого дыхания в митохондриях, приводит к снижению окислительной модификации липопротеинов низкой плотности как ключевого звена атерогенеза (Stocker R., 2004; Шабалин А.В., 2006).

Таким образом, карнитинредуцирующую терапевтическую стратегию с помощью препарата Милдронат® можно рассматривать как один из актуальных подходов к торможению развития и прогрессирования атеросклероза.

#### Вазопротекторный эффект

Второе ключевое звено бинарного механизма действия энергометаболического корректора препарата Милдронат® – вазопротекция. Существует прямая зависимость между выраженностью нарушения функции эндотелия и риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений (Rossi R., 2008; Berrazueta J.R., 2010; Guitierrez E., 2013). Поэтому терапевтическую стратегию, направленную на улуч-

шение эндотелиальной функции у лиц с высоким кардиоваскулярным риском и пациентов с уже диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, рассматривают как важное условие улучшения их клинического прогноза (Воронков Л.Г., 2015а).

Ключевой молекулой, обеспечивающей физиологическую регуляцию эндотелиальной функции, является NO, синтезируемый эндотелиальной NO-синтазой. NO выполняет роль своего рода «сторожевой» молекулы, которая обеспечивает достаточный резерв вазодилатации, препятствует внутрисосудистому тромбообразованию, локальному сосудистому воспалению и пролиферации клеточных элементов сосудистой стенки. Кроме того, NO поддерживает функцию ангиопоэза в зонах сосудистого и тканевого повреждения (Vane J., 1999; Петрищева И.Н. (ред.), 2003; Onder R.M., 2006). Продукция NO снижается пропорционально возрасту, а также при курении, дислипидемии, ожирении, сахарном диабете, сердечной недостаточности. В снижении локальной концентрации NO играет роль не только свойственное этим состояниям угнетение активности NO-синтазы, но и оксидативное повреждение эндотелия. Речь идет о химической инактивации NO свободными радикалами (Onder R.M., Barutcuoglu B., 2006).

Мельдоний стимулирует выработку NO и поддерживает адекватную функцию эндотелия, поэтому обладает вазодилаторным эффектом, достигаемым за счет улучшения эндотелий-опосредуемой регуляции тонуса сосудов. В клинических исследованиях на фоне применения препарата Милдронат® отмечено достоверное улучшение вазодилаторной функции эндотелия у пациентов с ИБС, ХСН, ЦВЗ (Dzerve V., 2005; Воронков Л.Г., 2008; 2015б; Хлебодаров Ф.Е., 2009). Механизм донации NO с помощью препарата Милдронат® следующий: в результате блокирования синтеза карнитина из ГББ концентрация

последнего в тканях возрастает в несколько раз (Spaniol M., 2001). ГББ эстерифицируется, в результате чего образующиеся его сложные эфиры взаимодействуют с М-холинергическими рецепторами эндотелиоцитов (Dambrova M., 2004; Sjakste N., 2005), вследствие чего посредством внутриклеточной передачи сигнала происходит активация NO-синтазы, обуславливающая увеличение продукции эндотелием NO с повышением содержания последнего в головном мозгу и миокарде (Sjakste N., 2004).

Учитывая «бинарный» механизм действия мельдония, базируемый на его карнитин-редуцирующем и вазодилаторном эффектах, рассматривают более перспективный подход к предупреждению эпизодов миокардиальной ишемии – прямое управление энергообменом кардиомиоцитов с помощью направленной модуляции их метаболизма благодаря препарату Милдронат®.

Несмотря на значительное количество исследований эффективности препарата при ИБС, до известного времени оставался нерешенным вопрос о наиболее эффективной его дозе. Этот вопрос разрешен в результате проведения многоцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы – MILSS I. Исследование проводили в 74 клинических центрах 4 стран с целью изучения эффективности и безопасности препарата Милдронат® в сочетании со стандартной терапией у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов, возникшей по меньшей мере за 3 мес. до включения в исследование. В качестве первичного критерия эффективности принято изменение продолжительности выполнения физической нагрузки при проведении велоэргометрии после 12-недельного периода лечения по сравнению с исходными

показателями. Исследование завершили 512 пациентов, рандомизированных на 5 групп: плацебо и 4 группы получавших препарат Милдронат® в разных дозах: 50; 150; 500 или 1500 мг 2 раза в сутки. Результаты свидетельствуют, что после лечения продолжительность выполнения физической нагрузки пациентами, принимавшими препарат Милдронат®, статистически достоверно увеличилась только в группах, принимавших препарат в дозе 500 или 1500 мг 2 раза в сутки.

Среди пациентов в возрасте старше 70 лет доза препарата 500 мг 2 раза в сутки оказалась единственной, на фоне приема которой заметно улучшилась продолжительность тредмил-теста. Среднее изменение максимальной достигнутой физической нагрузки статистически достоверно увеличилось по сравнению с группой плацебо только у пациентов, принимавших Милдронат® в дозе 500 мг 2 раза в сутки. В этой же группе достоверно увеличилось время до возникновения приступа стенокардии во время велоэргометрии (с  $362,15 \pm 119,92$  до  $382,49 \pm 142,29$  с).

Вышеприведенные данные позволили сделать вывод, что включение препарата Милдронат® в комплексную терапию пациентов со стенокардией напряжения способствует повышению их толерантности к физической нагрузке, а наиболее эффективная доза препарата – 500 мг 2 раза в сутки (Dzerve V., 2011).

Таким образом, применение препарата Милдронат® при ИБС улучшает систолическую и диастолическую функцию ишемизированного миокарда, обладает антиангинальным эффектом, уменьшает потребность в применении нитратов, а также улучшает эндотелиальную функцию и липидный профиль. Благодаря этому улучшается самочувствие и качество жизни больных, в том числе толерантность к физической нагрузке (по всем основным параметрам велоэргометрии) (Дзерже В.Я., 2013). ■

## Список литературы

1. Воронков Л.Г., Луцак Е.А., Шкурят И.А. (2015а) Милдронат улучшает эндотелий-зависимый вазодилаторный ответ у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией. XVI Национальный конгресс кардиологов Украины, Киев, 23–25 сентября.
2. Воронков Л.Г., Мазур И.Д., Ильницкая М.Р., Вайда Л.С. (2015б) Коррекция дисфункции эндотелия как актуальное направление превентивной сосудистой медицины. Кровообіг та гемостаз. – 1–2: 5–8.
3. Воронков Л.Г., Шкурят И.А., Луцак Е.А. (2008) Влияние милдроната на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование. Рац. тер. кардиол. – 4 (2): 38–40.
4. Дзерве В.Я., Калвиныш И.Я. (2013) Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. Рига, 34 с.
5. Коваленко В.М., Корнацкий В.М. (ред.) (2015) Стрес і хвороби кровообігу. ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска».
6. Окуневич И.В., Рыженков В.Е. (2002) Антиатеросклеротическое действие милдроната в эксперименте. Пат. физиол. эксперим. тер. – 2: 24–27.
7. Петрищев И.Н. (ред.) (2003) Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Санкт-Петербург. – 184 с.
8. Симхович Б.З., Витолина Р.О., Стивриня И.И. и др. (1987) Предотвращение ишемических повреждений миокарда путем снижения внутриклеточной концентрации свободного карнитина. Кардиология. – 27 (7): 85–88.
9. Соколовская Е., Калвиныш И. (2013) Милдронат® при сахарном диабете II типа. АО «Гриндекс», Рига. – 39 с.
10. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. (2009) Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения. Рос. кардиол. журн. – 6: 34–39.
11. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А. и др. (2006) Влияние цитопroteкции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. Рац. фармакотер. кардиол. – 2 (3): 32–36.
12. Aneja A., Tang W.H., Bansilal S. et al. (2008) Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. Amer. J. Med. – 121: 748–757.
13. Berrazuela J.R., Guera-Ruiz A., Garsia-Unzueta M.T. et al. (2010) Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. Eur. J. Heart Failure. – 12: 477–483.
14. Boudina S., Abel E.D. (2007) Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation. – 115: 3213–3223.
15. Boudina S., Bugger H., Sena S. et al. (2009) Contribution of impaired myocardial insulin signalling to mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the heart. Circulation. – 119: 1272–1283.
16. Dambrova M., Chlopicki S., Liepinsh E. et al. (2004) The methylester of gamma-butyrobetaine, but not gamma-butyrobetaine itself, induces muscarinic receptor-dependent vasodilatation. Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. – 369: 533–539.
17. Dzerve V., Matisone D., Kukulis I. et al. (2005) Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (1st report). Seminars in Cardiol. – 11 (2): 56–64.
18. Dzerve V., MILSS I Study Group (2011) A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I». Medicina, Kaunas. – 47 (10): 544–551.
19. Guiterrez E., Flamer A.J., Lerman L.O. et al. (2013) Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. Europ. Heart J. – 34: 3175–3181.
20. Hayashi M., Muranaka G., Kirimoto T. et al. (2000) Effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on tissue carnitine and lipid levels in rats. Biol. Pharm. Bull. – 236: 770–773.
21. Kuwajima M., Harashima H., Hayashi M. et al. (1999) Pharmacokinetic analysis of the cardioprotective effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney. J. Pharmacol. Exp. Ther. – 289 (1): 93–102.
22. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur. Heart J. – 34 (38): 2949–3003.
23. Onder R.M., Barutcuoglu B. (2006) The Endothelium. Milano. – 149 p.
24. Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M.G. (2008) Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in postmenopausal women. J. Am. Coll. Cardiol. – 51 (10): 997–1002.
25. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. (2005) Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications. CNS Drug Rev. – 11: 151–168.
26. Sjakste N., Kleschov A.L., Boucher I.R. et al. (2004) Endothelium and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate. Eur. J. Pharmacol. – 495: 67–73.
27. Simkhovich B.Z., Shutenko Z.V., Meizena D.V. et al. (1988) 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate (THP) – a novel gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties. Biochem. Pharmacol. – 37 (2): 195–202.
28. Spaniol M., Brooks H., Auer L. et al. (2001) Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. Eur. J. Biochem. – 268: 1876–1887.
29. Stocker R., Keane J.F. Jr. (2004) Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol. Rev. – 84: 1381–1478.
30. Vane J., Enggard E., Batting R. (1999) Regulatory function of the vascular endothelium. N. Engl. J. Med. – 323: 27–36.

10.21518/2079-701X-2017-7-84-88

## Непрерывное мониторирование ЭКГ: что говорят клинические рекомендации



**И.С. Явелов** – д.м.н.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, г. Москва

**В клинической практике электрокардиограмма (ЭКГ) анализируется после ее регистрации как минимум в 12 отведениях или после завершения многочасового мониторирования ЭКГ (которое может осуществляться и в 12 отведениях), а также в режиме реального времени – как при простом визуальном наблюдении, так и с использованием автоматического анализа отдельных параметров. При этом для оценки ЭКГ в режиме реального времени может использоваться различное число отведений, в т.ч. 12, и этот подход не исключает одновременную запись для архивации и последующего дополнительного анализа. Несомненным преимуществом анализа ЭКГ в режиме реального времени является возможность быстрой реакции на выявленные нарушения (в частности, при возникновении угрожающих жизни аритмий или ишемии миокарда). Ретроспективный анализ длительной записи ЭКГ такой возможности не дает.**

**Ключевые слова:** электрокардиограмма, мониторирование, рекомендации.

I.S. Yavelov – MD

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow

### **Continuous ECG monitoring: what do clinical guidelines say**

In clinical practice, electrocardiogram (ECG) is interpreted after registration across at least 12 leads or after completion of a multi-hour ECG monitoring (which can also be performed in 12 leads), and in real time with a simple visual observation or by automatic analysis of the individual parameters. At the same time, in real time ECG the number of leads may be different, including 12, and it does not exclude the possibility of simultaneous recording for archiving and subsequent additional analysis. The apparent advantage of ECG interpretation in real time is the possibility of a rapid response to the identified disturbances (particularly, in the event of life-threatening arrhythmias and myocardial ischemia). Retrospective analysis of a long-term ECG recording does not offer such a possibility.

**Keywords:** electrocardiogram, monitoring, guidelines.

Практические аспекты мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) и ее анализа в режиме реального времени наиболее подробно рассматриваются в Практических стандартах для мониторирования ЭКГ в условиях стационара – на научном заключении Советов по сестринской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, клинической кардиологии и сердечно-сосудистым заболеваниям в молодом возрасте Американской ассоциации сердца. Ниже будут представлены основные положения этого документа [1].

При анализе ЭКГ в режиме реального времени может осуществляться мониторирование частоты сердечных сокращений (ЧСС) (обычно автоматически), ритма сердца (обычно автоматически), ишемии миокарда (наряду с визуальной оценкой существуют возможности анализа в автоматическом режиме), а также длительности интервала QT (обычно вручную). Авторы документа подчеркивают, что опубликованные исследования по монитори-

нию ЭКГ в стационаре практически отсутствуют, и поэтому рекомендации основаны на мнении экспертов, клиническом опыте и результатах исследований в «обычной» электрокардиографии, что соответствует степени доказанности C (соглашение экспертов).

*Мониторирование нарушений ритма сердца в стационаре.* Рекомендации класса I (мониторирование показано большинству больных, если не всем) включают случаи, когда имеется существенный риск возникновения угрожающих жизни аритмий и своевременное вмешательство способно предотвратить смертельный исход. Они представлены на рисунке 1.

Рекомендации класса II включают случаи, когда мониторирование ЭКГ показано отдельным больным и в целом может оказаться полезным, но предотвращения летальных исходов при широком использовании не ожидается (рис. 2).

**При анализе ЭКГ в режиме реального времени может осуществляться мониторирование частоты сердечных**

сокращений, ритма сердца, ишемии миокарда, а также длительности интервала QT

**Мониторирование смещений сегмента ST в стационаре.** Рекомендации класса I и II представлены на рисунках 3 и 4. Случаи, когда мониторирование сегмента ST в стационаре не рекомендуется, представлены на рисунке 5.

**Мониторирование длительности интервала QT в стационаре.** Рекомендации классов I и II представлены на рисунках 6, 7.

Показания к мониторированию ЭКГ при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ в рекоменда-

циях Европейского кардиологического общества и американской Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца представлены на рисунках 8, 9 [2, 3]. При этом выявление динамических смещений сегмента ST (в т.ч. бессимптомных) в ранние сроки заболевания является основанием для коронарной ангиографии с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 24 ч. после госпитализации [2, 3].

Показания к мониторированию ЭКГ при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ в рекомендациях Европейского кардиологического

общества представлены на рисунке 10 [4, 5].

Указания на роль мониторирования ЭКГ имеются также в рекомендациях Европейского кардиологического общества по хронической и острой сердечной недостаточности (рис. 11) [6], по сердечно-сосудистой оценке и ведению больных при несердечных хирургических вмешательствах (рис. 12) [7], ведению больных с фибрилляцией предсердий (рис. 13, 14) [8], в рекомендациях по ведению больных с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти (рис. 15) [9].

Рисунок 1. Мониторирование сердечных аритмий в стационаре. Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004).

Рекомендации класса I (показано большинству, если не всем)

<b>Реанимированные после остановки сердечной деятельности</b>	В отделение интенсивной терапии до выявления причины события и начала лечения по устранению условий для рецидива и его профилактике (у многих больных – имплантация кардиовертера-дефибриллятора)
<b>Несрочное ЧКВ с осложнениями (диссекция, no-reflow, сомнительный результат)</b>	Начать немедленно после процедуры Как минимум 24 ч. или дольше при аритмиях или появлении смещений ST
<b>Ранние сроки острого коронарного синдрома (ИМ, нестабильная стенокардия/исключенный ИМ)</b>	Начало немедленно при поступлении в отделение интенсивной терапии Как минимум 24 ч. при неосложненном остром ИМ, включая период транспортировки на ЧКВ При осложнениях (ишемия, острая сердечная недостаточность, аритмии, требующие вмешательства) – 24 ч. после их устранения При нестабильной стенокардии – до исключения ИМ и отсутствия симптомов ишемии и динамических смещений ST-T 24 ч.
<b>Острый коронарный синдром и впервые выявленные коронарные стенозы высокого риска</b>	Непрерывное до срочной реваскуляризации
<b>Операции на сердце</b>	После неосложненной операции – как минимум 48 ч. У больных с высоким риском возникновения фибрилляции предсердий (пожилой возраст, фибрилляция предсердий в анамнезе, поражение клапанов сердца, отмена бета-адреноблокаторов) – до выписки
<b>Имплантация электродов для дефибриллятора или водителя ритма у больных, зависимых от стимулятора</b>	12–24 ч. после имплантации
<b>Временная ЭКС</b>	До устранения необходимости в ЭКС и удаления электродов или установки постоянного ЭКС
<b>A-B-блокада типа Мобитц II высокой степени (2:1 и выше) или полная поперечная блокада</b>	До исчезновения блокады или пока не будет начато эффективное лечение (обычно имплантация постоянного водителя ритма)
<b>A-B-блокада типа Мобитц I</b>	Пока не будет установлено, что блокада стабильна
<b>Аритмии с быстрым антеградным проведением по дополнительному проводящему пучку при синдроме WPW</b>	Пока не будет начато ее эффективное лечение (обычно процедура абляции)
<b>Больные с синдромом удлинненного QT, сопряженным с желудочковыми аритмиями</b>	Вместе с мониторированием длительности QT

Внутриоральная баллонная контрпульсация	До прекращения процедуры
Острая сердечная недостаточность	До исчезновения симптомов и признаков острой сердечной недостаточности и отсутствия гемодинамически значимых аритмий как минимум 24 ч.
В блоке интенсивной терапии	При крупной травме, острой дыхательной недостаточности, сепсисе, шоке, ТЭЛА, крупных несердечных вмешательствах (особенно у больных с ИБС или коронарными факторами риска, почечной недостаточностью с электролитными нарушениями, передозировкой препаратов) – до прекращения механической вентиляции легких и стабилизации показателей гемодинамики
Диагностические и/или терапевтические процедуры, требующие седации или анестезии	До полного пробуждения и стабилизации показателей гемодинамики
Аритмии с гемодинамической нестабильностью	До устранения

Рисунок 2. Мониторирование сердечных аритмий в стационаре. Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004). Рекомендации класса II (показано отдельным больным)

После острого ИМ	После 24–48 ч. у стабильных больных. Можно рассматривать у больных с предикторами серьезных аритмий в стационаре (АГ в анамнезе, ИМ в анамнезе, ХОБЛ, смещения ST при поступлении, высокий класс по Killip, низкое АД при поступлении)
Госпитализированные с болью в грудной клетке	Больные с любыми указаниями на ишемию или ИМ на первоначальной ЭКГ, больные с наличием как минимум одного фактора риска неблагоприятного исхода (низкое систолическое АД, застойные хрипы в легких, клиника утяжеления ИБС) – 12–24 ч. до исключения острого ИМ
Неосложненное плановое ЧКВ	Начало сразу после процедуры, 6–8 ч. после стентирования и 12–24 ч. после ангиопластики
Плановая диагностическая коронарная ангиография	Возможна сразу после процедуры, не дольше нескольких часов
Применение антиаритмических препаратов или коррекция дозы лекарств для контроля ЧСС при хронических предсердных тахиаритмиях	При необходимости сочетается с мониторингом длительности QT. При применении препаратов с высоким риском проаритмии может быть рекомендацией класса I
После имплантации постоянного ЭКС, не зависящие от кардиостимулятора	12–24 ч., чтобы убедиться в надлежащем функционировании устройства
Неосложненная абляция	12–24 ч. после процедуры у больных с органическим заболеванием сердца при абляции по поводу желудочковой тахикардии или абляции А-В-соединения и имплантацией водителя ритма
После раннего лечения острой сердечной недостаточности	Можно рассмотреть при продолжении использования препаратов или устройств с возможным проаритмическим эффектом

Рисунок 3. Мониторирование сегмента ST в стационаре. Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004). Рекомендации класса I (показано большинству, если не всем)

Ранние сроки острого коронарного синдрома (ИМ, нестабильная стенокардия/исключенный ИМ)	Как минимум 24 ч., до 12–24 ч. отсутствия осложнений. Возобновить при рецидиве ишемии
Госпитализированные с болью в грудной клетке или эквивалентами стенокардии	8–12 ч. в сочетании с определением уровня биомаркеров
Плановое ЧКВ с субоптимальным ангиографическим результатом	Начало сразу после процедуры и как минимум 24 ч., если возникают смещения сегмента ST
Подозрение на вазоспастическую стенокардию	До начала лечения и отсутствия событий 12–24 ч.

Рисунок 4. Мониторирование сегмента ST в стационаре. Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004). Рекомендации класса II (показано отдельным больным)

После острого ИМ	Для возможной оценки готовности больного к раннему расширению двигательной активности и выписке
Плановое неосложненное ЧКВ	Можно начать сразу после процедуры, продолжать 4–8 ч. (особенно если ангиопластика без стентирования)
Высокий риск ишемии после сердечных или несердечных операций	Во время и 24–48 ч. после операции, в основном у пожилых

Рисунок 5. Мониторирование сегмента ST в стационаре. Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004). Рекомендации класса III (не показано)

Блокада левой ножки пучка Гиса	ЭКГ неинформативна
Частая интермиттирующая блокада правой ножки пучка Гиса	Частые срабатывания тревоги при автоматическом анализе
Ритм, навязанный стимуляцией правого желудочка	ЭКГ неинформативна или частое срабатывание тревоги при смене ритмов
Аритмии, которые могут затруднить анализ сегмента ST	Фибрилляция и трепетание предсердий Интермиттирующий ускоренный идиовентрикулярный ритм

Рисунок 6. Мониторирование интервала QT в стационаре. Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004). Рекомендации класса I (показано большинству, если не всем)

Приоритет больным с факторами риска тахикардии типа «пируэт» (пожилые, женщины, гипертрофия левого желудочка, ишемия, низкая ФВ, брадикардия, гипокалиемия, гипомагниемия, голодание, генетическая предрасположенность к удлинению QT, использование нескольких препаратов, удлиняющих QT, или одновременный прием препаратов, нарушающих их метаболизм)

Начало использования препарата, способного вызвать тахикардию типа «пируэт»	48–72 ч. после начала лечения или увеличения дозы хинидина, прокаинамида, дизопирамида, соталола, добфетилда 4–5 ч. после введения ибутилида
Передозировка потенциально проаритмических препаратов	До снижения уровня в крови, уменьшения выраженного удлинения QT или удлинения QT, сопряженного с появлением аритмий
Возникновение брадиаритмий (полная поперечная блокада, выраженные синусовые паузы)	До исчезновения или устранения брадикардии на фоне лечения
Выраженная гипокалиемия или гипомагниемия	До коррекции нарушений и исчезновения аритмий, связанных с удлинением QT

Рисунок 7. Мониторирование интервала QT в стационаре. Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004). Рекомендации класса II (показано отдельным больным)

Приоритет больным с факторами риска тахикардии типа «пируэт» (пожилые, женщины, гипертрофия левого желудочка, ишемия, низкая ФВ, брадикардия, гипокалиемия, гипомагниемия, голодание, генетическая предрасположенность к удлинению QT, использование нескольких препаратов, удлиняющих QT, или одновременный прием препаратов, нарушающих их метаболизм)

Начало использования препарата с возможным риском тахикардии типа «пируэт» (например, антипсихотические)	Госпитализированные больные с эпизодом удлинения QT в анамнезе
Субарахноидальное кровоизлияние	В неврологическом блоке интенсивной терапии у больных с удлинением интервала QT

Рисунок 8. Мониторирование ЭКГ при ОКС без ↑ ST. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2015)

	Класс	Степень доказанности
Непрерывное мониторирование ритма рекомендуется, пока диагноз не подтвердится или не будет отвергнут	I	C
Мониторирование ритма до 24 ч. или ЧКВ (в зависимости от того, что наступит быстрее) следует рассмотреть у больных с низким риском аритмии	IIa	C
Мониторирование ритма более 24 ч. следует рассмотреть у больных с высоким риском аритмии (гемодинамически нестабильных, с серьезными аритмиями, с ФВ <40%, дополнительными критическими стенозами в крупных коронарных артериях, осложнениях ЧКВ)	IIa	C
При отсутствии симптомов и признаков сохраняющейся ишемии мониторирование ритма сердца при нестабильной стенокардии можно рассмотреть у отдельных больных (подозрение на спазм, возможная связь симптомов с аритмией)	IIb	C

Рисунок 9. Мониторирование ЭКГ при ОКС без ↑ ST. Рекомендации американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца (2014)

	Класс	Степень доказанности
Непрерывное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях может быть разумной альтернативой у больных с недиагностичной первоначальной ЭКГ, имеющих умеренный или высокий риск наличия ОКС	IIb	B

Рисунок 10. Мониторирование ЭКГ при ОКС с ↑ ST. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2012)

	Класс	Степень доказанности
Мониторирование ЭКГ следует начать как можно раньше у всех больных с подозрением на ОКС с ↑ ST	I	B
Мониторирование ЭКГ рекомендуется начать при первом медицинском контакте у всех больных с подозрением на инфаркт миокарда	I	C
У больных с недиагностичной ЭКГ важно повторять ЭКГ или мониторировать сегмент ST		
Мониторирование ЭКГ для выявления аритмий следует продолжать как минимум 24 часа		
После перевода из коронарного блока интенсивной терапии мониторирование можно продолжить с использованием телеметрии		

Рисунок 11. Мониторирование ЭКГ при острой сердечной недостаточности. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2016)

	Класс	Степень доказанности
Мониторирование ЭКГ и АД рекомендуется при использовании инотропных агентов и вазопрессоров...	I	C
[При кардиогенном шоке] рекомендуется мониторирование ЭКГ и АД	I	C

Рисунок 12. Мониторирование ЭКГ при несердечных операциях. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2014)

	Класс	Степень доказанности
Периоперационное мониторирование ЭКГ рекомендуется у всех больных	I	C
Если возможно, у больных высокого риска следует рассмотреть мониторирование ЭКГ в 12 отведениях	IIa	B

Рисунок 13. Мониторирование ЭКГ при фибрилляции предсердий. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2016)

	Класс	Степень доказанности
У больных с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом рекомендуется скрининг на наличие фибрилляции предсердий с помощью краткосрочной записи ЭКГ с последующим мониторингом ЭКГ в течение как минимум 72 ч.	I	B

Рисунок 14. Мониторирование ЭКГ при фибрилляции предсердий. Рекомендации американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца (2014)

	Класс	Степень доказанности
Диагноз ФП... подтверждается ЭКГ, амбулаторным мониторингом ЭКГ (например, телеметрия, Холтеровское мониторирование, регистраторы событий)...		
ЭКГ, амбулаторное мониторирование ЭКГ (например, телеметрия, Холтеровское мониторирование, регистраторы событий) и нагрузочные тесты могут использоваться для суждения об адекватности контроля ЧСС		
Мониторирование ЭКГ рассматривается при применении препаратов, удлиняющих интервал QT, или увеличении их дозы		

Рисунок 15. Мониторирование ЭКГ при желудочковых аритмиях. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2015)

	Класс	Степень доказанности
У больных с предполагаемой или известной желудочковой тахикардией рекомендуется амбулаторное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях для оценки интервала QT или смещений ST	I	A

### Заключение

В настоящее время мониторирование ЭКГ в стационаре с оценкой ключевых параметров в реальном

времени признается полезным во многих клинических рекомендациях. При этом, наряду с оценкой ЧСС и характера сердечного ритма, важ-

ную информацию можно получить при оценке смещений сегмента ST в 12 отведениях и анализе продолжительности интервала QT. ■

### Список литературы

1. Drew B.J., Califf R.M., Funk M. et al. Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings. An American Heart Association Scientific Statement From the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*. – 2004. – 110: 2721–2746.
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.* – 2016. – 37: 267–315.
3. Amsterdam E.A., Wenger N., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. – 2014. – 130: e344–e426.
4. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.* – 2012. – 33: 2569–2619.
5. O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. – 2013. – 61: 485–510.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart. J.* – 2016. – 37: 891–999.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №7, 2017 г., стр. 84–88.

# Клиническая эффективность препарата Индап® у больных с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска



**А.Н. Корж** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей практики – семейной медицины Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

**Кардиоваскулярная патология является основной причиной смертности во всем мире. Эпидемиологические исследования показывают, что одним из основных направлений в решении проблемы снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является эффективный контроль над артериальной гипертензией (АГ) – самой распространенной в популяции сердечно-сосудистой патологией. Причем эффективный контроль за АГ предусматривает не столько снижение артериального давления (АД) как такового, сколько снижение риска повреждения органов-мишеней (сердца, мозга, сосудов, почек) и риска смерти, тесно ассоциированных с высокими цифрами АД [1].**

Из всех классов препаратов, используемых для длительного лечения АГ, диуретики являются одними из самых «старых». Потенцируя эффект препаратов всех других лекарственных групп (кроме антагонистов кальция), они являются неотъемлемой частью комбинированной антигипертензивной терапии, которая весьма часто назначается уже на начальных этапах лечения больных с АГ. В Европейских [2] и Американских [3] кардиологических рекомендациях тиазидоподобные диуретики также в первую очередь рекомендуются к использованию при лечении АГ в режимах комбинированной или монотерапии. Последние исследования показывают, что повышенное систолическое артериальное давление (САД) является более значимым предиктором смерти, инсульта и инфаркта миокарда, чем диастолическое артериальное давление (ДАД) в популяции населения старше 55 лет; диуретики остаются препаратами выбора сре-

ди пожилых пациентов и больных с изолированной систолической гипертензией [4].

Тиазидные диуретики обладают достаточно высокой антигипертензивной активностью, которая не уступает таковой у  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и  $\alpha_1$ -адреноблокаторов. В многочисленных исследованиях показано, что при лечении тиазидными диуретиками САД снижается в среднем на 10–20 мм рт.ст., а ДАД – на 5–15 мм рт.ст. Доказана более высокая антигипертензивная эффективность тиазидных диуретиков у пациентов пожилого возраста (по сравнению с более молодыми) и у женщин (по сравнению с мужчинами). У больных пожилого возраста диуретики превосходят по антигипертензивной эффективности  $\beta$ -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ.

Гидрохлоротиазид и хлорталидон оказывают длительное на-

триуретическое и диуретическое действие. Диуретический эффект гидрохлоротиазида продолжается до 12–18 ч., а хлорталидона до 24–72 ч. Продолжительность антигипертензивного действия этих тиазидных диуретиков превышает длительность их диуретического эффекта, поэтому они способны эффективно контролировать уровень АД на протяжении 24 ч.

Диуретики усиливают антигипертензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов, поэтому они весьма полезны для комбинированной терапии АГ.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в низких дозах отличаются достаточно высокой антигипертензивной эффективностью, но редко вызывают гипокалиемию и нарушения пуринового, углеводного и липидного обмена.

Наряду с натрий- и диуретическим действием тиазидные диуретики (в отличие от петлевых и

калийсберегающих препаратов) уменьшают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальцийсберегающее (гипокальцийурическое) действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков делает их особенно полезными при лечении АГ у больных с сопутствующим остеопорозом. Остеопороз, как известно, часто встречается у женщин после наступления менопаузы, а также у больных пожилого возраста, которые ведут малоподвижный образ жизни, и предрасполагает к переломам костей и, в частности, к перелому шейки бедренной кости. Учитывая кальцийсберегающее действие тиазидных диуретиков, в настоящее время их считают антигипертензивными препаратами первого ряда у больных с АГ в сочетании с остеопорозом.

Кальцийсберегающий эффект тиазидных диуретиков может быть полезным также при некоторых формах мочекаменной болезни (нефролитиаза).

В настоящее время имеются бесспорные доказательства того, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. Это – единственный класс антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны улучшать отдаленный прогноз у больных с АГ. Более того, применение диуретиков – наиболее дешевый способ предотвратить сердечно-сосудистые осложнения у больных с АГ.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики условно можно разделить на два поколения. Первое – включает производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид, бендрофлуметиазид, политиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.), второе – производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон).

В то же время в определенные периоды происходило некоторое «охлаждение» интереса к тиазидоподобным диуретикам из-за неоптимального профиля безопасности

и недостаточной эффективности, а также внедрения большого количества новых антигипертензивных препаратов других классов. Наличие частых осложнений диуретической терапии, таких как нарушение толерантности к глюкозе, ухудшение липидного профиля, повышение уровня мочевой кислоты заставило отказаться от высоких доз (50–100 мг) классического диуретика – гидрохлоротиазида [5, 6]. Однако в последние 20 лет антигипертензивная лекарственная терапия, основанная на использовании диуретиков, была вновь взята на вооружение, и одной из важнейших причин этого следует признать появление новых тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид.

Индапамид является представителем нового поколения тиазидоподобных диуретиков, полученных из хлорсульфонамида, и уже зарекомендовал себя как эффективный антигипертензивный препарат с хорошей переносимостью. Его краткосрочное действие опосредовано влиянием на проксимальный отдел дистальных канальцев нефрона, что обуславливает наличие натрийуретического эффекта, характерного для представителей класса диуретиков. Однако у данного представителя семейства диуретиков существует и дополнительная антигипертензивная активность, проявляющаяся прежде всего вазодилатирующим эффектом [7]. Данное свойство обусловлено снижением сосудистой реактивности к ангиотензину, ангиотензину II, адреналину, норадреналину, тромбоксану  $A_2$ , а также угнетением процессов свободнорадикального окисления [8, 9]. Кроме того, описан и антисклеротический эффект препарата [10].

Индапамид обычно описывают в числе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, учитывая, что он вызывает натрийурез и диурез при назначении в высоких дозах. Между тем в дозах от 1,25 до 2,5 мг/сут., которые рекомендуются для лечения АГ, индапамид действует в основном как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи

существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут., но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие.

Антигипертензивный эффект индапамида, по-видимому, более выражен, чем у других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В дозе 2,5 мг/сут. индапамид снижает САД в среднем на 9–53 мм рт.ст. и ДАД – на 3–43 мм рт.ст.

У больных с мягкой и умеренной формами АГ монотерапия индапамидом позволяет получить хороший антигипертензивный эффект примерно в 70% случаев, что значительно больше по сравнению с другими тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Более чем у 60% больных высокая эффективность индапамида сохраняется при его длительном назначении.

Антигипертензивный эффект индапамида проявляется после нескольких дней терапии и постепенно нарастает. В отличие от гидрохлоротиазида и хлорталидона индапамид оказывает антигипертензивное действие у больных как с нормальной, так и с нарушенной функцией почек.

Наряду с антигипертензивным действием индапамид вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ.

Влияние индапамида на качество жизни изучалось в нескольких крупных исследованиях. Их результаты свидетельствуют о хорошей переносимости индапамида при длительном применении.

Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что он оказывает минимальное влияние на содержание калия, мочевой кислоты и глюкозы в крови и на липидный состав крови. Индапамид не нарушает чувствительности периферических тканей к действию инсулина; поэтому является наиболее без-

опасным диуретиком для лечения АГ у больных с СД. В отличие от тиазидных диуретиков индапамид оказывает минимальное влияние на уровень общего холестерина и триглицеридов.

Как и другие тиазидные и тиазидоподобные диуретики, индапамид обладает кальцийсберегающим действием, поскольку уменьшает экскрецию кальция с мочой. Это делает перспективным его применение при лечении АГ у больных с выраженным остеопорозом и нефролитиазом.

Индапамид больше подходит для терапии АГ у больных не только с СД, но и с недиабетическими заболеваниями почек по сравнению с другими диуретиками.

Оригинальный препарат индапамида Арифон известен в Украине сравнительно давно и уже хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного средства. Однако широкое использование Арифона и его ретардированной формы в нашей стране сдерживает высокая стоимость препаратов.

Некоторое время назад в Украине был зарегистрирован препарат-генерик Арифона – Индап® (производитель PRO. MED. CS Praha a.s.). Проведенные исследования биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату.

Более того, по результатам исследования, в котором изучалась клиническая эффективность монотерапии препаратом Индап® в сравнении с Арифоном и Арифоном-ретард у больных с мягкой и умеренной АГ, при назначении в повседневной клинической практике препарата Индап® получены

убедительные объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [11]. Кроме того, достоверных отличий в отношении побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами, выявлено не было.

Нами было проведено исследование по изучению клинической эффективности и переносимости препарата Индап® у больных с мягкой АГ и наличием метаболических факторов риска.

### Материал и методы

Были обследованы 32 пациента (18 мужчин и 14 женщин), средний возраст которых в группе составил 48,9 года. В исследование включали пациентов с мягкой АГ (160 мм рт.ст. >САД >140 мм рт.ст. и 100 мм рт.ст. >ДАД >90 мм рт.ст.), с индексом массы тела более 27 кг м<sup>2</sup>, признаками абдоминального типа ожирения (окружность талии (ОТ)/окружность бедер (ОБ) >0,9 у мужчин и >0,8 у женщин и/или ОТ >89 см для женщин и >102 см для мужчин) и признаками нарушений углеводного и липидного обмена.

После двухнедельного контрольного периода больным назначали Индап® в дозе 2,5 мг утром. Курс лечения составил 3 мес. (12 нед).

Эффективность гипотензивной терапии оценивали через 1, 4, 8 и 12 нед. лечения. В начале и в конце проведенного исследования были оценены биохимические показатели венозной крови: холестерол, глюкоза, креатинин, уровень К<sup>+</sup> в сыворотке крови.

Оценивали изменение параметров, характеризующих функцию органов-мишеней – снижение массы и индекса массы миокарда, улучшение диастолической функции ЛЖ, улучшение эндотелиальной функции и снижение микропротеинурии.

Для изучения функции эндотелия изменение диаметра плечевой артерии проводили на аппаратах, оборудованных датчиками 3,5 и 7,5 МГц, в двухмерном режиме. Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии не менее 10% от исходного диаметра. Прирост дилатации, вызванной нитроглицерином, в норме должен достигать 19% [5].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 5», предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный непараметрический метод анализа по Уилкоксоу. Достоверными считали различия при p<0,05. Результаты в тексте представлены в виде M±m.

### Результаты и их обсуждение

После завершения проведенного лечения получены следующие результаты (табл. 1): по уровню САД – средний в группе исходный уровень составил 153,7±8,6 мм рт.ст. К концу 12-й недели уровень САД снизился на 23,6 мм рт.ст., то есть на 15,3%; p<0,01. По уровню ДАД – средний в группе исходный уровень равнялся 96,2±8,1 мм рт.ст. К концу 12-й недели уровень сни-

Таблица 1. Влияние антигипертензивной терапии препаратом Индап® на уровень АД и ЧСС

Неделя	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Среднее АД, мм рт.ст.	Пульсовое АД, мм рт.ст.	ЧСС, уд./мин.
0	153,7±8,6	93,2±7,1	126,4±8,1	65,4±8,3	77,5±11,9
1	143,2±9,1; p<0,05	86,4±10,3; p<0,05	118,3±14,7; p<0,05	57,9±13,9; p<0,05	73,8±8,1; p>0,05
4	140,5±9,8; p<0,01	85,6±10,2; p<0,01	113,4±15,3; p<0,01	56,7±12,5; p<0,05	71,4±5,9; p>0,05
8	136,3±7,5; p<0,01	82,5±9,4; p<0,01	107,2±13,8; p<0,01	54,8±11,7; p<0,01	72,4±7,3; p>0,05
12	130,1±8,9; p<0,01	81,6±7,9; p<0,01	105,9±9,8; p<0,01	54,2±10,4; p<0,01	74,2±10,2; p>0,05

p – достоверность различий показателей по сравнению с исходными данными.

Таблица 2. Динамика биохимических параметров под влиянием препарата Индап®

Неделя	Холестерол, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Калий, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
0	6,12±1,13	83,25±11,9	4,61±0,46	5,35±0,86
12	5,91±1,23; p>0,05	86,61±16,2; p>0,05	4,29±0,53; p>0,05	5,02±0,75; p>0,05

p – достоверность различий показателей по сравнению с исходными данными.

Таблица 3. Изменение микроальбуминурии при лечении препаратом Индап®

Период	В утренней порции мочи, мг/л	В суточной порции мочи, мг/л
До лечения	14,65±1,86	20,12±2,41
Через 3 мес.	8,95±0,73*	13,56±1,42**

\* p<0,001, \*\* p<0,05 по сравнению с исходными данными.

зился на 11,6 мм рт.ст., то есть на 12,45%; p<0,01. Исходный средний показатель среднего АД составлял 126,4±10,3 мм рт.ст. Общее снижение уровня среднего АД составило 20,5 мм рт.ст., то есть 16,22%; p<0,01. Исходное значение пульсового АД соответствовало 65,4±8,3 мм рт.ст. Снижение пульсового АД в общем составило 11,2 мм рт.ст., то есть 17,13%; p<0,001. Значение показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) до лечения равнялось 77,5±11,9 уд./мин. В целом ЧСС снизилась лишь на 3,3 уд./мин., то есть на 4,26% (p>0,05). Таким образом, ЧСС не претерпела значительных изменений на протяжении периода лечения.

При анализе эхокардиографических и доплерографических показателей были получены следующие результаты: масса миокарда ЛЖ снизилась на 5,7% через 3 мес., а индекс массы миокарда снизился на 5,5%.

Что касается диастолической функции, то исходно у 27 (56,3%) больных с АГ наблюдали «нерестриктивный» (гипертрофический) тип дисфункции. Под влиянием антигипертензивной терапии отмечено уменьшение проявлений диастолической дисфункции «гипертрофического» типа, что было обусловлено достоверным увеличением отношения пиков скоростей трансмитрального потока, снижением исходно высоких показателей времени изоволюметрического расслабления и раннего диастолического наполнения. Одновременно установлена обратная корреляция между соотношением пиковых

скоростей (Е/А) и пульсовым АД (r=-0,47; p<0,05), Е/А и жесткостью крупных артерий (r=-0,52; p<0,01).

В ходе нашего наблюдения существенных изменений таких биохимических параметров, как глюкоза, холестерол, креатинин, электролиты (калий), не произошло (табл. 2). Уровень глюкозы к концу исследования снизился по сравнению с исходным на 0,33 ммоль/л (6,17%; p>0,05), уровень холестерола – на 0,21 ммоль/л (3,43%; p>0,05). Уровень же креатинина по сравнению с исходным повысился на 3,36 мкмоль/л (4,04%; p>0,05). Содержание калия в сыворотке крови к концу 12-й недели снизилось на 0,32 ммоль/л (6,94%; 0,05). Снижение уровня калия до 3,1 ммоль/л наблюдали у 1 (2,38%) пациента.

Основное следствие структурных изменений в мелких резистентных сосудах при АГ – эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается снижением синтеза вазодилататоров и ингибиторов факторов роста (эндотелиального фактора релаксации, ингибиторов протеаз, простаглицина) и увеличением синтеза вазоконстрикторов и стимуляторов факторов роста (эндотелина-1, ангиотензина II, тромбоцитарного фактора роста).

При изучении функции эндотелия исходный просвет артерии составил 4,74±0,13 мм. Максимальный ответ на пробу с реактивной гиперемией наступил на 3-й минуте и составил 9,2%. Проба с нитроглицерином вызывала максимальный прирост просвета на 11,58% на 2-й минуте. Через 3 мес.

лечения просвет артерии до пробы с реактивной гиперемией был на 6,12% выше исходного уровня, что свидетельствует о стабильном вазодилатирующем действии препарата Индап®. Нормальный прирост просвета артерии (15,50%) наступает уже к 1-й минуте пробы с гиперемией и достигает максимума (16,93%) быстрее, то есть ко 2-й минуте.

Это свидетельствует о восстановлении эндотелий-зависимой вазодилатации к 3-му месяцу лечения. Вместе с тем проба с нитроглицерином показала увеличение ответа на вазодилатацию к 3-му месяцу с максимальной степенью ответа на 2-й и 3-й минутах. Полученные данные свидетельствуют не только о восстановлении эндотелиальной функции, но и, возможно, об увеличении эластичности сосудов.

Почечный кровоток часто снижается при неосложненной АГ из-за увеличения внутрипочечной сосудистой резистентности, что может сопровождаться снижением скорости клубочковой фильтрации. Снижение почечной функции может прогрессировать и в дальнейшем привести к развитию почечной недостаточности.

В настоящее время принято оценивать функцию почек у больных с АГ по уровню микроальбуминурии – одного из ранних признаков поражения почек у больных с АГ. У наших больных мы определяли уровень микроальбуминурии (МАУ) в утренней и суточной порциях мочи с использованием метода усиления иммунопреципитации

в этиленгликоле. Специфическая антисыворотка добавляется к разбавленной буфером пробе мочи. Абсорбция, вызванная иммунопреципитацией, регистрируется, когда реакция достигает конечной точки. Изменение абсорбции пропорционально количеству антигена.

Нормальными показателями считают уровень МАУ не выше 10 мг/л в утренней порции или 20 мг/сут. в общем количестве мочи, выделенной за сутки. Исходный уровень МАУ был повышен в утренней и в суточной порциях мочи (табл. 3).

Уже через 3 мес. отмечали нормализацию показателя МАУ как в утренней, так и в суточной порциях мочи, что свидетельствует о нефропротекторном действии препарата.

По мере накопления и осмысления сведений о последствиях АГ и возможностях лечения наиболее аргументированной, вероятно, представляется точка зрения о не-

обходимости не только строгого контроля АД, но и оценки органопротекторных свойств применяемого гипотензивного препарата, что является крайне важным критерием при проведении продолжительной гипотензивной терапии.

Резюмируя изложенное выше, важно отметить, что терапевтическое действие препарата Индап® заключается не только в его несомненных гипотензивных свойствах, но в значительном комплексном органопротекторном воздействии на основные органы-мишени АГ.

Каких-либо побочных эффектов и осложнений при лечении препаратом Индап® нами отмечено не было.

### Выводы

1. Применение препарата Индап® в течение 3 мес. у больных с мягкой АГ с метаболическими факторами риска вызвало достоверное снижение САД и ДАД, а также

пульсового и среднего АД.

2. Индап® обладает хорошей клинической и биологической переносимостью, не вызывает побочных эффектов. Подтверждена метаболическая нейтральность длительной терапии индапамидом в отношении метаболизма липидов и углеводного обмена, а также содержания калия.

3. Показано комплексное органопротекторное (кардиопротекторное, нефропротекторное и восстановление функции эндотелия) действие препарата Индап® у больных с АГ.

4. Являясь эффективным и безопасным препаратом, Индап® может применяться как препарат выбора в лечении больных с мягкой АГ с метаболическими факторами риска. Назначение в повседневной клинической практике препарата Индап® можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения АГ тиазидоподобные диуретики. ■

### Список литературы

- Collins R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context // *Lancet*. – 1990; 335 (8693): 827–838.
- 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Blood Press*. – 2007; 16: 135–232.
- Chobanian A.V., Bakris G.J., Black H.R. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Hypertension. – 2003; 42: 1206–1252.
- Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA*. – 1991; 265: 3255–3264.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2000; 283 (15): 1967–1975.
- Psaty B., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents // *JAMA*. – 1997; 277: 739–745.
- Calder J.A. Mechanism of antihypertensive action of thiazide diuretics and related drugs: direct vascular effects // *J. Drug Dev*. – 1992; 4 (4): 189–198.
- Bataillard A., Schiavi P., Sassard J. Pharmacological properties of indapamide: rationale for use in hypertension // *Clin. Pharmacokinet*. – 1999; 37 (Suppl. 1): 7–12.
- Campbell D.B., Brackman F. Cardiovascular protective properties of indapamide // *Am J. Cardiol*. – 1990; 65: 11–27H.
- Janeca P., Kojsova S., Jendekova L. et al. Indapamide-Induced Prevention of Myocardial Fibrosis in Spontaneous Hypertension Rats Is Not Nitric Oxide-Related // *Physiol Res*. – 2007; 56: 825–828.
- Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон-ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование / С.Ю. Марцевич и др. // *Рос. кардиол. журн*. – 2006. – №2. – С. 73–77.

Впервые опубликовано в журнале «Терапия», №4 (46), 2010 г., стр. 1–5.

## Высокий уровень кальция в крови повышает риск развития инфаркта миокарда

В ходе новой работы ученые Каролинского университета, Швеция, определили, что у людей с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда наблюдается высокий уровень кальция в крови. Результаты исследования опубликованы в журнале «JAMA».

Основными факторами риска, приводящими к ее возникновению, специалисты считают курение, атеросклероз, сахарный диабет и употребление алкоголя. В ходе новой работы ученые под руководством доктора Суанны С. Ларссон (Susanna C. Larsson) отметили, что генетическая предрасположенность к повышенному уровню кальция также может быть фактором риска развития ИБС и инфаркта миокарда.

В ходе предыдущих работ ученые Университета Окленда, Новая Зеландия, уже предполагали наличие корреляционной взаимосвязи между уровнем кальция в крови и риском развития ИБС.

Для проведения данной работы ученые выбрали другой подход. Они применили технику менделевской рандомизации, метод, при котором учитывают генетические особенности, что позволяет ученым оценить восприимчивость к определенным патологиям. Такую технику исследователи избрали для проверки наличия причинно-следственных связей между уровнями кальция и риском развития ИБС и инфаркта миокарда. В ходе работы ученые проанализировали данные 184 305 человек, у 60 801 диагностирована ИБС и 70% из них пережили инфаркт миокарда. При анализе исследователи учитывали 6 генетических вариантов, связанных с уровнем кальция в крови.

Как и ожидалось, ученые выявили, что генетическая предрасположенность к высокому уровню кальция была связана с повышенным риском развития ИБС и инфаркта миокарда. Доктор С.С. Ларссон и ее коллеги признали частичную ограниченность данного исследования, которая была связана с анализом генетических вариантов. Среди прочих недостатков они отметили отсутствие в некоторых случаях информации о поле и возрасте пациента, что может оказывать влияние на окончательный результат. Несмотря на эти недостатки, ученые подчеркнули, что в ходе работы им удалось доказать роль еще одного фактора риска развития ИБС и инфаркта миокарда.

Cohut M. (2017) Elevated calcium levels raise heart attack risk. *Medicalnewstoday*, July 25 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/318599.php>).

Larsson S.C., Burgess S., Michaëlsson K. (2017) Association of genetic variants related to serum calcium levels with coronary artery disease and myocardial infarction. *JAMA*, July 25 [Epub. ahead of print].

Reid I.R., Gamble G.D., Bolland M.J. (2016) Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. *J. Intern. Med.*, 279(6): 524–40.

Юлия Котикович. [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Миндаль снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Регулярное употребление миндальных орехов способствует повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что сопровождается уменьшением количества холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), – к таким выводам пришли ученые из Университета штата Пенсильвания, США, под руководством доктора Пенни Крис-Эзертон (Penny Kris-Etherton). Результаты работы, проведение которой было основано на выводах, полученных в ходе предыдущих исследований, опубликованы в «Journal of Nutrition».

В ходе предыдущих работ ученые доказали, что выбор питания, содержащего миндальные орехи, способствует снижению уровня ЛПНП. Специалисты пояснили, что молекула ЛПВП при выходе в кровеносное русло отличается небольшим размером. Она становится больше по мере сбора холестерина из тканей для транспортировки его в печень для дальнейшего метаболизирования. В зависимости от количества присоединенного холестерина выделяют пять субпопуляций ЛПВП – от наименьших pre-β-2 до самых крупных α-1.

Участниками данного контролируемого исследования стали 48 человек с повышенным уровнем ЛПНП. В течение 6 нед. их рацион питания различался лишь перекусом, в половине случаев испытуемые употребляли 43 г миндальных орехов в сутки (51% – углеводы, 16% – белки, 32% – жиры, из которых 8% – насыщенные), а оставшиеся – банановый кекс (58% – углеводы, 15% – белки, 26% – жиры, из которых 8% – насыщенные). В ходе исследования ученые сравнивали уровни и функциональные особенности ЛПВП у людей, которые каждый день употребляют миндаль, и у тех, кто предпочитает вместо орехов хлебобулочные изделия. Оказалось, что диета, содержащая миндальные орехи, способствовала повышению уровня ЛПВП и их функциональной активности, что проявлялось увеличением фракции α-1 и усилением выведения ЛПНП из тканей. В целом, авторы отметили, что диета, компонентом которой был миндаль, обусловила улучшение функции ЛПВП на 6,4% у участников с нормальной массой тела. У испытуемых с избыточной массой тела значимых изменений исследователи не зафиксировали.

Доктор П. Крис-Эзертон пояснила, что увеличение именно субпопуляции α-1 ЛПВП свидетельствует о быстром снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому миндаль можно рассматривать в качестве здорового перекуса, особенно учитывая, что в нем содержатся ненасыщенные жирные кислоты, витамин Е и пищевые волокна.

Berryman C.E., Fleming J.A., Kris-Etherton P.M. (2017) Inclusion of almonds in a cholesterol-lowering diet improves plasma HDL subspecies and cholesterol efflux to serum in normal-weight individuals with elevated LDL cholesterol. *J. Nutr.*, 147(8): 1517.

Penn State (2017) Almonds may help boost cholesterol clean-up crew: Eating almonds regularly may help improve HDL cholesterol levels, functionality. *ScienceDaily*, August 11 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/08/170811134918.htm>).

Юлия Котикович. [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и Социального Развития Республики Казахстан от 30 января 2017 г. №6452, 6453

Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых pozorяемых нежелательных реакциях.

### Торговое название Эдарби® Кло

### Международное непатентованное название Нет

**Лекарственная форма** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг/12,5 мг и 40 мг/25 мг

**Состав** 1 таблетка 40 мг/12,5 мг содержит активные вещества: азилсартана медиокомила калия 42,68 мг (эквивалентно азилсартана медиокомила свободной кислоты 40,0 мг) хлорталидон 12,5 мг

**вспомогательные вещества:** маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, fumarовая кислота, натрия гидроксид, гидроксиметилцеллюлоза, крошечковидон, магнезия стеарат

**Пленочная оболочка:** гипромеллоза 2910, титана диоксид (Е 171), тальк, полиэтиленгликоль 8000, железа оксид красный (Е 172), чернила серые F1 очищенные\*

1 таблетка 40 мг/25 мг содержит активные вещества: азилсартана медиокомила калия 42,68 мг (эквивалентно азилсартана медиокомила свободной кислоты 40,0 мг) хлорталидон 25 мг

**вспомогательные вещества:** маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, fumarовая кислота, натрия гидроксид, гидроксиметилцеллюлоза, крошечковидон, магнезия стеарат

**Пленочная оболочка:** гипромеллоза 2910, титана диоксид (Е 171), тальк, полиэтиленгликоль 8000, железа оксид красный (Е 172), чернила серые F1 очищенные\*

\* Состав чернил серых F1 очищенных для маркировки: шеллак – 26%, железа оксид черный – 10%, бутанол – 38%, этанол – 26%.

### Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-розового цвета, с надписью «А/С» и «40/12,5» на одной стороне таблетки (для дозировки 40 мг/12,5 мг). Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серовато-розового цвета, с надписью «А/С» и «40/25» на одной стороне таблетки (для дозировки 40 мг/25 мг).

**Показания к применению** Лечение гипертензии у взрослых. Эдарби® Кло – это фиксированная комбинация доз, предназначенная для лечения взрослых пациентов, уровень артериального давления у которых неадекватно контролируется монотерапией азилсартана медиокомилем.

**Способ применения и дозы** Рекомендуемая начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40/12,5 мг перорально один раз в день. Обычно близкий к максимальному антигипертензивный эффект достигается в течение 1–2 недель приема, а максимальный эффект достигается к 4 неделе. При необходимости доза может быть повышена до максимум 40 мг/25 мг один раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло принимают один раз в день независимо от приема пищи.

Перед началом лечения препаратом Эдарби® Кло необходимо проводить коррекцию сниженного объема жидкости, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек или у пациентов, получающих диуретики в высоких дозах.

**Особые группы пациентов**  
**Пожилая пациенты** Коррекция дозы препарата Эдарби® Кло у пациентов пожилого возраста не требуется; осторожность и тщательное медицинское наблюдение рекомендованы при использовании у очень пожилых пациентов (≥75 лет), у которых может быть повышен риск развития нежелательных явлений.

**Детский возраст** Безопасность и эффективность препарата Эдарби® Кло у пациентов в возрасте до 18 лет не установлена.

**Пациенты с нарушением функции почек** Хлорталидон, компонент препарата Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и азурией. Опыт применения препарата Эдарби® Кло у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, нет. Пациенты со слабо/умеренно выраженной почечной недостаточностью (СКФ ≥30 – <90 мл/мин/1,73 м²) в коррекции дозы не нуждаются.

**Пациенты с нарушением функции печени** Коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени не требуется. Хлорталидон, компонент препарата Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

У пациентов с нарушением печеночной функции тиазиды следует использовать с осторожностью. Незначительные изменения водно-электролитного баланса вследствие применения тиазидовых диуретиков могут спровоцировать развитие печеночной комы. Рекомендован тщательный мониторинг.

**Уменьшение объема циркулирующей жидкости** У пациентов с уменьшением объема циркулирующей жидкости или солей (например, у пациентов с рвотой, диареей или у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков) применение препарата Эдарби® Кло следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, только после коррекции объема. Преходящая гипотензивная реакция вследствие уменьшения объема циркулирующей жидкости не препятствует продолжению лечения, которое обычно можно продолжать без затруднений после стабилизации артериального давления и объема циркулирующей жидкости. У пациентов с уменьшением объема циркулирующей крови и/или солей с артериальной гипертензией может развиться гипотензия.

**Сердечная недостаточность** У пациентов с артериальной гипертензией и застойной сердечной недостаточностью следует соблюдать осторожность, поскольку опыта применения препарата Эдарби® Кло у этих пациентов нет.

**Побочные действия** По частоте встречаемости нежелательные реакции распределены следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения. Внутри каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

**Лабораторные и инструментальные данные**  
**Креатинин сыворотки**  
Повышение уровня креатинина крови является известным фармакологическим эффектом блокаторов РААС, таких как БРА и ингибиторы АПФ, и связано с выраженностью снижения артериального давления. Лечение препаратом Эдарби® Кло увеличивало частоту встречаемости случаев повышения креатинина крови по сравнению с таковой при использовании азилсартана медиокомила и хлорталидона. Повышение было преходящим или не прогрессирующим и обратимым, и сочеталось с выраженным снижением уровня артериального давления.

**Мочевая кислота**  
Применение препарата Эдарби® Кло ассоциировалось с повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке, что соответствует известным фармакологическим эффектам диуретиков. Повышение уровня мочевой кислоты находится в зависимости от дозы, усиливаясь с повышением дозы хлорталидона, хотя из групп лечения нечасто поступали сообщения о случаях развития подагры, даже в долгосрочных исследованиях.

**Гемоглобин и гематокрит**  
Применение препарата Эдарби® Кло ассоциировалось с незначительным снижением гематокрита, уровней гемоглобина и незначительным уменьшением количества эритроцитов, что соответствует известным фармакологическим эффектам ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

**Опыт пострегистрационного применения**  
При использовании препарата Эдарби® Кло о случаях развития ангионевротического отека сообщалось редко. Пострегистрационных спонтанных сообщений о других нежелательных реакциях обнаружено не было.

**Противопоказания** Гиперчувствительность к азилсартану медиокомилу или хлорталидону или к любому вспомогательному веществу; азурия; рефрактерная гипонатриемия; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²); гиперкальциемия; симптоматическая гиперурикемия; одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²); беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет

**Лекарственные взаимодействия** Эдарби® Кло Фармакокинетика азилсартана медиокомила и хлорталидона при совместном приеме не изменяется. Исследования взаимодействия препарата Эдарби® Кло с другими лекарственными средствами не проводились, однако таким исследованиям подвергались азилсартан медиокомил и хлорталидон.

**Азилсартан медиокомил** Не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий в исследованиях азилсартана медиокомила или азилсартана в сочетании с

Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто Нечасто	Диарея, тошнота Рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, зуд
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Мышечные спазмы
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто Часто Нечасто	Повышенный уровень креатинина крови Повышение уровня мочевины крови Повышение уровня глюкозы крови

**Дополнительная информация об отдельных компонентах** Во время лечения препаратом Эдарби® Кло могут развиваться нежелательные реакции, наблюдавшиеся во время применения каждого из компонентов по отдельности, но не отмеченные в клинических исследованиях.

**Азилсартан медиокомил** Помимо нежелательных реакций, отмеченных выше при использовании препарата Эдарби® Кло, при использовании азилсартана медиокомила сообщалось о следующих нежелательных реакциях: о периферических отеках, мигрени и повышенном уровне креатининфосфокиназы крови сообщалось как о нечастых нежелательных реакциях. В клинических исследованиях редко сообщалось о случаях почечной недостаточности. Редко может развиваться серьезный отек Квинке (от ≥1/10000 до <1/1000).

**Хлорталидон** Помимо нежелательных реакций, отмеченных выше при использовании препарата Эдарби® Кло, при использовании хлорталидона сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто Часто Редко	Рост уровня липидов крови Гипонатриемия
	Очень редко	Гиперкальциемия, глюкозурия, ухудшение состояния метаболизма при диабете Гипохлоремический алкалоз
Нарушения со стороны нервной системы	Редко	Головная боль
Нарушения со стороны сердца	Часто Редко	Постуральная гипотензия Нарушения сердечного ритма
	Редко	Аллергический отек легких
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Потеря аппетита, малое желудочно-кишечное расстройство
	Редко Очень редко	Запор, боль в желудке Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Внутрипеченочный холестаз или желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Редко	Крапивница Фотосенсибилизация, кожный васкулит
	Редко	Аллергический интерстициальный нефрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Импотенция

**Лабораторные и инструментальные данные**  
**Креатинин сыворотки**  
Повышение уровня креатинина крови является известным фармакологическим эффектом блокаторов РААС, таких как БРА и ингибиторы АПФ, и связано с выраженностью снижения артериального давления. Лечение препаратом Эдарби® Кло увеличивало частоту встречаемости случаев повышения креатинина крови по сравнению с таковой при использовании азилсартана медиокомила и хлорталидона. Повышение было преходящим или не прогрессирующим и обратимым, и сочеталось с выраженным снижением уровня артериального давления.

**Мочевая кислота**  
Применение препарата Эдарби® Кло ассоциировалось с повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке, что соответствует известным фармакологическим эффектам диуретиков. Повышение уровня мочевой кислоты находится в зависимости от дозы, усиливаясь с повышением дозы хлорталидона, хотя из групп лечения нечасто поступали сообщения о случаях развития подагры, даже в долгосрочных исследованиях.

**Гемоглобин и гематокрит**  
Применение препарата Эдарби® Кло ассоциировалось с незначительным снижением гематокрита, уровней гемоглобина и незначительным уменьшением количества эритроцитов, что соответствует известным фармакологическим эффектам ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

**Опыт пострегистрационного применения**  
При использовании препарата Эдарби® Кло о случаях развития ангионевротического отека сообщалось редко. Пострегистрационных спонтанных сообщений о других нежелательных реакциях обнаружено не было.

**Противопоказания** Гиперчувствительность к азилсартану медиокомилу или хлорталидону или к любому вспомогательному веществу; азурия; рефрактерная гипонатриемия; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²); гиперкальциемия; симптоматическая гиперурикемия; одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²); беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет

**Лекарственные взаимодействия** Эдарби® Кло Фармакокинетика азилсартана медиокомила и хлорталидона при совместном приеме не изменяется. Исследования взаимодействия препарата Эдарби® Кло с другими лекарственными средствами не проводились, однако таким исследованиям подвергались азилсартан медиокомил и хлорталидон.

**Азилсартан медиокомил** Не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий в исследованиях азилсартана медиокомила или азилсартана в сочетании с

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Анемия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Повышение уровня мочевой кислоты в крови, гиперурикемия
	Нечасто	Гипокальциемия, повышение уровня калия крови, гипонатриемия, снижение уровня натрия в крови, подагра
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, постуральное головокружение
	Нечасто	Синкопальное состояние, парестезия

амлодипином, антацидами, хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибуридом, кетоконазолом, метформином, пиоглитазоном и варфаринном.

**Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2 ингибиторы)** У пациентов пожилого возраста, пациентов со снижением объема жидкости (включая пациентов, получающих лечение диуретиками), или пациентов с нарушенной функцией почек, сопутствующее введение НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с антагонистами рецептора ангиотензина II, включая азилсартан, может привести к ухудшению почечной функции, в том числе, к возможной острой почечной недостаточности и повышению уровня калия сыворотки. Поэтому в начале лечения рекомендовано адекватное возмещение объема циркулирующей жидкости и мониторинг почечной функции.

Антигипертензивный эффект препарата Эдарби® Кло может быть ослаблен под действием НПВС, включая селективных ингибиторов ЦОГ-2.

**Двойная блокада РАС** Двойная блокада РАС блокаторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном связана с повышенным риском гипотензии, гиперкалиемии и изменения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РАС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена не рекомендована. Необходимо обеспечивать тщательный мониторинг артериального давления, функции почек и уровней электролитов у больных, получающих препарат Эдарби® Кло и другие агенты, воздействующие на РАС.

Не следует назначать алискирен вместе с препаратом Эдарби® Кло пациентам с сахарным диабетом. Избегайте использования алискирена с препаратом Эдарби® Кло у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин.).

**Хлорталидон** Диуретики усиливают эффект курареподобных препаратов и антигипертензивных средств (например, гуанетидин, метилдопа, бета-блокаторы, вазодилаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и БРА). Гипокалиемический эффект хлорталидона может усиливаться применением кортикостероидов, АКГТ,  $\alpha_2$ -агонистов, амфотерицина и карбенолоксона.

**Препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и другие вещества, способные повышать уровни калия**

На основе опыта применения других лекарственных препаратов, оказывающих влияние на РААС, одновременное применение препарата Эдарби® Кло с препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, или с другими лекарственными препаратами, способными повышать уровни калия (например, гепарин), может привести к повышению сывороточных уровней калия у пациентов с гипертензией.

**Препараты дигиталиса** Одновременное применение препаратов дигиталиса может усилить нежелательные эффекты гипокалиемии.

**Литий** Почечный клиренс лития под действием диуретиков, таких как хлорталидон, снижается, повышая риск развития литиевой токсичности. По причине отсутствия опыта одновременного применения препарата Эдарби® Кло и препаратов лития, применение этой комбинации не рекомендовано. Если применение этой комбинации считается необходимым, при использовании препарата Эдарби® Кло следует проводить мониторинг сывороточных уровней лития.

**Аллопуринол** Одновременное применение хлорталидона может повышать частоту встречаемости реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

**Амантадин** Хлорталидон способен повышать риск развития нежелательных эффектов, вызванных применением амантадина.

**Антихолинергические средства** (например, атропин, бипериден) могут повышать биодоступность хлорталидона путем снижения перистальтики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

**Противодиабетические лекарственные препараты (препараты для перорального приема и инсулин)** Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических лекарственных препаратов.

**Соли кальция** Фармакологические эффекты и солей кальция, и витамина D могут быть повышены до клинически значимых уровней в случае введения вместе с хлорталидоном. **Циклоспорин** Одновременное лечение циклоспорином может повысить риск развития гиперурикемии и осложнений типа подагры.

**Холестирамин** В присутствии анионообменных смол всасывание хлорталидона может нарушаться. Возможно снижение фармакологического эффекта.

**Цитотоксические средства** Одновременное применение цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамид, метотрексат) может снизить их выведение почками и усилить их миелосупрессивные эффекты.

**Диазоксид** Хлорталидон может усилить гипергликемический эффект диазоксид.

**Особые указания** **Активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система** У пациентов, чей сосудистый тонус и почечная функция преимущественно зависят от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с застойной сердечной недостаточностью или с исходным поражением почек, включая двусторонний стеноз почечных артерий), лечение лекарственными препаратами, оказывающими влияние на эту систему, такими как ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина II, ассоциировалось с развитием острой гипотензии, азотемии, олигурии или, в редких случаях, острой почечной недостаточности. При использовании препарата Эдарби® Кло вероятность развития аналогичных эффектов не может быть исключена. Особое внимание пациентов с гипертензией с активированной РААС должно включать периодическое исследование почечной функции и уровней электролитов.

Чрезмерное снижение уровня артериального давления у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическим нарушением мозгового кровообращения может вызвать развитие инфаркта миокарда или инсульта.

**Стеноз аортального и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия** Как и при использовании других препаратов, вызывающих расширение сосудов или уменьшение объема циркулирующей жидкости, особая осторожность требуется у пациентов со стенозом аортального или митрального клапана, а также с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМ).

**Нарушение функции почек Эдарби® Кло** Хлорталидон, компонент препарата Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>). Пациенты со слабо/умеренно выраженной почечной недостаточностью в коррекции дозы не нуждаются. Следует отслеживать ухудшение почечной функции у пациентов с почечной недостаточностью путем периодического мониторинга уровней креатинина сыворотки и электролитов. У пациентов с почечной недостаточностью вероятность сообщений об аномально высоких показателях сывороточного креатинина более высока. У таких пациентов препарат Эдарби® Кло следует тщательно титровать в условиях мониторинга уровня артериального давления и параметров почечной функции. У пациентов со стенозом почечной артерии почечная функция может ухудшиться. У пациентов с заболеванием почек, хлорталидон может спровоцировать развитие азотемии. При очевидном прогрессировании недостаточности почек, о чем может свидетельствовать повышенный уровень АМК, необходимо рассмотреть вопрос о приостановлении или прекращении терапии диуретиками.

**Электролитный дисбаланс** Как и у любых пациентов, получающих диуретики, периодически должно проводиться определение уровня электролитов сыворотки. Применение тиазидов может вызвать дисбаланс жидкости или электролитов (включая гипокалиемию, гиперкалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Настораживающими признаками дисбаланса жидкости или электролитов являются сухость во рту, жажда, слабость, заторможенность, сонливость, беспокойство, мышечные боли или спазмы, мышечная слабость, гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота или рвота. Перед началом лечения препаратом Эдарби® Кло водный и электролитный дисбаланс следует скорректировать.

**Гипокалиемиа** Одновременное применение азилсартана медоксомила уменьшает выраженность гипокалиемии, вызванной применением хлорталидона. Одновременное применение препаратов дигиталиса может усилить нежелательные эффекты гипокалиемии. Перед началом лечения препаратом Эдарби® Кло гипокалиемию следует скорректировать. **Гиперкалиемиа** Хотя документально зафиксированных фактов развития клинически значимой гиперкалиемии при использовании препарата Эдарби® Кло не было, факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность и/или сердечная недостаточность, а также сахарный диабет. Калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители соли одновременно с препаратом Эдарби® Кло следует применять с осторожностью.

**Гипонатриемия** Было показано, что тиазиды усиливают выведение с мочой магния, что может вызвать развитие гипонатриемии.

**Гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз** Было показано, что тиазиды вызывают развитие гипонатриемии. Эдарби® Кло нельзя использовать у пациентов с рефрактерной гипонатриемией. Обычно дефицит хлоридов слабо выражен и не требует лечения.

**Гиперкальциемия** Тиазиды способны уменьшать выведение кальция с мочой и вызывать периодическое и лёгкое повышение уровня сывороточного кальция при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком латентного гиперпаратиреоза. Перед проведением исследования функции паращитовидных желёз гипертензии следует прекратить Эдарби® Кло нельзя использовать у пациентов с гиперкальциемией.

**Первичный гиперальдостеронизм** Обычно пациенты с первичным гиперальдостеронизмом не отвечают на применение антигипертензивных лекарственных препаратов, действующих путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому, у этих пациентов использование препарата Эдарби® Кло не рекомендовано.

**Метаболические и эндокринные эффекты** Лечение тиазидами может нарушить толерантность к глюкозе. Поэтому может потребоваться коррекция дозы инсулина или противодиабетического лечения. Во время лечения тиазидами может проявиться латентный сахарный диабет. С лечением тиазидовыми диуретиками ассоциировалось повышение уровней холестерина и триглицеридов.

**Гиперурикемия** У некоторых пациентов, получающих хлорталидон или другие диуретики, может развиться гиперурикемия или обостриться подагра. Эдарби® Кло нельзя использовать у пациентов с симптоматической гиперурикемией.

**Детский возраст** Безопасность и эффективность использования препарата Эдарби® Кло у детей и подростков до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

**Беременность и период лактации** Эдарби® Кло нельзя принимать во время беременности. В случае обнаружения факта беременности следует отметить Эдарби® Кло как можно быстрее. Лечение блокаторами рецептора ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности вызывает развитие фетотоксичности у человека (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения лицевого скелета) и токсичности новорожденных (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

**Грудное вскармливание** Информация о применении препарата Эдарби® Кло или азилсартана медоксомила во время беременности нет. Однако хлорталидон проникает в грудное молоко. Поэтому применение препарата Эдарби® Кло во время грудного вскармливания не рекомендовано. Во время грудного вскармливания предпочтительно применение альтернативного лечения с лучше установленным профилем безопасности, особенно в случае грудного вскармливания новорожденного или недоношенного ребёнка. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или приема препарата, основываясь на необходимости препарата матери.

**Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами** С учётом фармакодинамических свойств препарата Эдарби® Кло считается, что он оказывает незначительное влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами. Однако в условиях применения любых антигипертензивных средств следует принимать во внимание возможность развития головокружения или утомляемости.

**Передозировка** Информация о случаях передозировки препаратом Эдарби® Кло у человека недостаточна.

**Азилсартана медоксомил** Исходя из фармакологических эффектов, вероятным основным проявлением передозировки азилсартана медоксомила будет симптоматическая гипотензия и головокружение. В процессе проведения контролируемых клинических исследований среди здоровых людей однократные дозы до 320 мг препарата Эдарби® Кло в сутки применялись в течение 7 дней и хорошо переносились. В случае развития симптоматической гипотензии следует проводить поддерживающее лечение и мониторинг основных показателей жизнедеятельности. Азилсартан не удаляется из организма путем проведения диализа.

**Хлорталидон** Симптомами передозировки хлорталидона являются тошнота, слабость, головокружение и нарушения электролитного баланса. Специфического антагониста не существует, но рекомендовано промывание желудка с последующим поддерживающим лечением. Следует проводить мониторинг артериального давления и электролитного баланса и принимать соответствующие меры по их коррекции. Может быть показано внутривенное введение жидкости и электролитов.

**Форма выпуска** По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из алюминиевой фольги со встроеным в полиэтиленовый слой влагопоглотителем. По 2 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладываются в пачку картонную.

**Условия хранения** В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения** 3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптеки** По рецепту

**Производитель** Такеда Фармасьютикал Компани Лтд., Осака Планта, Япония

17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

17-85 Юсюонмачи 2-чоум, Йодогавы-ку, Осака 532-8686, Япония

**Наименование и страна организации-упаковщика** Такеда Айленд Лтд, Ирландия

Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, Ireland

Брей Бизнес Парк, Килруддерри, Ко., Уиклоу, Ирландия

**Владелец регистрационного удостоверения** Такеда Фармасьютикалс США, Инк

One Takeda Parkway, Deerfield, Illinois 60015, USA

Уан Такеда Паркуэй, Дирфилд, Иллинойс 60015, США

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационные наблюдения за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Такеда Казахстан»

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона: +7 (727) 244-40-04 Номер факса: +7 (727) 244-40-05

Адрес электронной почты: DSO-KZ@takeda.com



**Раздражительность  
Нервозность  
Усталость**



**МАГНИЙ**

## МАГНЕ В<sub>6</sub>® ПРЕМИУМ

**В ГАРМОНИИ С СОБОЙ!**

**ВОСПОЛНЯЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ:**

- УМЕНЬШИТЬ ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ,
- СНИЗИТЬ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ,
- УМЕНЬШИТЬ НЕРВОЗНОСТЬ,
- УСТРАНИТЬ СПАЗМЫ МЫШЦ,
- СНЯТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СПАЗМЫ,
- СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА СНА.

### Показания к применению:

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Возникновение следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожность, периодическое ощущение усталости, умеренная сонливость;
- признаки соматизированной тревоги в виде желудочно-кишечных спазмов или сердцебиения (без нарушений сердечной деятельности);
- мышечные судороги (например, спазм икроножных мышц), онемение

### Способ применения и дозы:

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды. Взрослые и подростки старше 14 лет (с массой тела свыше 50 кг): 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

### Дети:

Препарат в таблетках не следует назначать детям младше 6 лет. Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела > 20 кг): 5-10 мг/кг/сутки, что составляет 1-2 таблетки в сутки. Лечение проводится до купирования симптомов дефицита магния. Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется. Если симптоматика не исчезла в течение 1 месяца, продолжение приема препарата не рекомендуется.

### Беременность и период лактации:

Во время беременности и лактации суточные дозы не должны превышать 250 мг/сут для магния и 25 мг/сут для витамина В<sub>6</sub>. Рекомендуемая суточная доза - не более 2 таблеток.

### Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>)
- одновременный прием с леводопой
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

### Особые указания:

**ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.**

### Побочные явления:

- диарея
- абдоминальная боль
- кожные реакции
- аллергические реакции

Условия отпуска:  
**Без рецепта**

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

